



TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS
DE LA PET/TC CON [¹⁸F]FDG COMO FACTORES PRONÓSTICOS
EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO**

ANDRÉS MARTÍNEZ ESTEVE

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA

2021



TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS
DE LA PET/TC CON [¹⁸F]FDG COMO FACTORES PRONÓSTICOS
EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO**

ANDRÉS MARTÍNEZ ESTEVE

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA

2021

Conformidad de los directores de tesis:

La conformidad de los directores de tesis consta en el original en papel de esta Tesis Doctoral.

Fdo. Dr. D. José Rafael Infante de la Torre

Fdo. Dr. D. Juan Ignacio Rayo Madrid

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mi director de tesis, el Dr. D. José Rafael Infante de la Torre, compañero y amigo, ya que su ayuda constante, su disponibilidad y su apoyo han sido fundamentales para realizar este trabajo.

También agradezco a mi codirector de tesis, el Dr. D. Juan Ignacio Rayo Madrid, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario de Badajoz, el haberme orientado en cada uno de los apartados de la Tesis para alcanzar la máxima calidad científica y por su motivación persistente.

Asimismo, agradecer al Prof. Dr. D. Juan Diego Pedrera Zamorano su excelente y eficaz tutoría durante estos años.

A mis compañeros facultativos del Servicio de Medicina Nuclear agradezco el apoyo recibido en todo momento y sus valoraciones sobre la Tesis, pero especialmente agradezco su compañerismo y su amistad, creando siempre un excelente ambiente de trabajo y haciéndome sentir como en casa desde el primer día que llegué.

Finalmente, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mis compañeras enfermeras, técnicos, celadores y administrativos del Servicio de Medicina Nuclear por su trabajo diario y, sobre todo, por su gran calidad humana.

A la meua família

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	XV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CÁNCER DE ESÓFAGO	3
1.1. Definición y antecedente histórico.....	3
1.2. Epidemiología y pronóstico	3
1.3. Factores de riesgo.....	5
1.3.1. Carcinoma de células escamosas.....	6
1.3.2. Adenocarcinoma	7
1.3.3. Desarrollo socioeconómico.....	7
1.3.4. Factores genéticos	8
1.4. Signos y síntomas.....	8
1.5. Particularidades anatómicas y drenaje linfático	9
1.5.1. Particularidades anatómicas	9
1.5.2. Drenaje linfático.....	10
1.6. Estadificación y clasificación pronóstica	11
1.6.1. Sistemas de estadificación.....	11
1.6.2. Clasificación TNM del CE.....	15
1.6.3. Grado histológico	16
1.6.4. Supervivencia entre sistemas de estadificación TNM.....	16
1.7. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad	19
1.7.1. Esofagograma.....	20
1.7.2. Ecoendoscopia.....	20
1.7.3. Tomografía computarizada (TC).....	22
1.7.4. Tomografía por emisión de positrones (PET/TC).....	23
1.7.5. Resonancia magnética (RM)	40
1.8. Tratamiento	41
1.8.1. Tratamiento curativo	41
1.8.2. Tratamiento paliativo	45
1.9. Controversias e incertidumbres.....	47
1.9.1. Cribado.....	47
1.9.2. Tratamiento oncológico	48
1.9.3. Cirugía tras tratamiento neoadyuvante.....	48
1.9.4. Seguimiento.....	48

1.9.5.	Líneas de investigación	48
2.	HIPÓTESIS	51
3.	OBJETIVOS.....	55
3.1.	Objetivo general.....	57
3.2.	Objetivos específicos	57
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	59
4.1.	Diseño del estudio.....	61
4.1.1.	Tipo de estudio.....	61
4.1.2.	Ámbito	61
4.1.3.	Población a estudio	61
4.2.	Técnicas realizadas.....	62
4.2.1.	Esofagoscopia y Biopsia	62
4.2.2.	PET/TC con [¹⁸ F]FDG	62
4.2.3.	TC con contraste intravenoso.....	64
4.2.4.	Resonancia magnética.....	66
4.2.5.	Gammagrafía ósea.....	67
4.3.	Tipos de tratamiento.....	68
4.3.1.	Quimioterapia.....	69
4.3.2.	Radioterapia	69
4.3.3.	Cirugía.....	71
4.3.4.	Valoración de la respuesta al tratamiento	71
4.3.5.	Seguimiento de pacientes	72
4.4.	Variables a estudio	72
4.4.1.	Datos demográficos.....	74
4.4.2.	Parámetros tumorales	75
4.4.3.	Tratamiento y valoración	75
4.4.4.	Datos temporales	76
4.4.5.	Datos de supervivencia	76
4.4.6.	Parametros cuantitativos de la PET.....	77
4.5.	Estudio estadístico.....	79
4.6.	Revisión sistemática.....	80
4.7.	Aspectos éticos y confidencialidad de datos	82

5.	RESULTADOS	83
5.1.	Población a estudio	85
5.2.	Estadística descriptiva	85
5.2.1.	Variables demográficas	86
5.2.2.	Características tumorales	89
5.3.	Tratamientos administrados y respuesta a los mismos.....	94
5.4.	Seguimiento de pacientes.....	99
5.5.	Parámetros cuantitativos de la PET/TC	115
5.6.	Parámetros de la PET como factores pronósticos en la respuesta al tratamiento.....	122
5.7.	Curvas ROC y análisis de Kaplan-Meier	125
5.8.	Análisis de supervivencia considerando parámetros metabólicos	129
6.	DISCUSIÓN.....	137
6.1.	Población en estudio	139
6.1.1.	Características de los pacientes	139
6.1.2.	Características tumorales	140
6.2.	Respuesta al tratamiento	141
6.3.	Valor pronóstico de los parámetros metabólicos sobre la supervivencia.....	148
6.4.	Limitaciones del estudio	158
7.	CONCLUSIONES.....	161
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	165

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

¹⁸F	Flúor-18
^{99m}Tc	Tecnecio-99 metaestable (pertechnetato)
Δ%MTV	Cambio porcentual de MTV
Δ%SUV	Cambio porcentual de SUV
Δ%TLG	Cambio porcentual de TLG
ΔMTV	Cambio de MTV
ΔSUV	Cambio de SUV
ΔTLG	Cambio de TLG
ABC	Área bajo la curva
AE	Adenocarcinoma de esófago
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCE	Carcinoma de células escamosas de esófago
CE	Cáncer de esófago
cm	Centímetro
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DES	Dissección endoscópica de la submucosa
DICOM	Digital Imaging and Communication on Medicine
EME	Enfermedad metabólicamente estable
FDG	Fluordesoxiglucosa
g	Gramo
GLUT	Transportador de glucosa
Gy	Gray
HDP	Hidroxi-difosfonato
keV	Kiloelectronvoltio
kg	Kilogramo
l	Litro
MBq	Megabequerelio
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mMol	Milimolar
MTV	Volumen metabólico tumoral

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PACS	Picture Archiving Communication System
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones
PME	Progresión metabólica de la enfermedad
QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REM	Resección endoscópica de la mucosa
RM	Resonancia magnética
RMC	Respuesta metabólica completa
RMP	Respuesta metabólica parcial
RT	Radioterapia
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal
SCE	Supervivencia cáncer específica
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SPECT/TC	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SUL	Valor de captación estándar normalizado por la masa magra corporal
SUR	Tasa de captación entre una lesión diana y el pool vascular
SUV	Valor de captación estándar
TC	Tomografía computarizada
TLG	Glicólisis tumoral total
TLR	Tasa de captación entre una lesión diana y el hígado

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la OMS del CE.	5
Tabla 2. Factores de riesgo y factores protectores del CCE y del AE.....	6
Tabla 3. Criterios para la clasificación TNM del CE.	12
Tabla 4. Estadificación clínica (cTNM) y estadio del CCE.	13
Tabla 5. Estadificación patológica (pTNM) y estadio del CCE.....	13
Tabla 6. Estadificación clínica (cTNM) y estadio del AE.	14
Tabla 7. Estadificación patológica (pTNM) y estadio del AE.	14
Tabla 8. Estadificación tras tratamiento neoadyuvante (ypTNM) y estadio del CCE y del AE. 15	
Tabla 9. Criterios de respuesta al tratamiento PERCIST 1.0, RECIST 1.1 y de la OMS	36
Tabla 10. Variables consideradas en el estudio.....	73
Tabla 11. Distribución de la población en estudio respecto al sexo junto con parámetros de edad de cada grupo.	87
Tabla 12. Comparación de medias de la edad respecto al sexo.....	88
Tabla 13. Número de pacientes, tamaño tumoral, localización tumoral, afectación ganglionar y afectación a distancia en ambos subtipos histológicos y en la población general.....	89
Tabla 14. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de localización del tumor respecto a la histología.....	89
Tabla 15. Comparación de medias del tamaño tumoral respecto a la histología.	90
Tabla 16. Frecuencia de afectación ganglionar y/o a distancia en la población en estudio.	90
Tabla 17. Frecuencia de afectación ganglionar o a distancia en función del subtipo histológico.....	91
Tabla 18. Comparación de medias del tamaño respecto a la afectación ganglionar.	91
Tabla 19. Comparación de medias del tamaño respecto a la afectación a distancia.	92
Tabla 20. Comparación de medias de la edad respecto a la histología.	93
Tabla 21. Distribución del estadio tumoral respecto a la histología.....	94
Tabla 22. Frecuencia del tipo de tratamiento administrado a los pacientes en estudio.....	95
Tabla 23. Distribución de la respuesta al tratamiento en ambos subtipos histológicos.....	96

Tabla 24. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de la respuesta al tratamiento respecto al subtipo histológico.	96
Tabla 25. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al tamaño del tumor primario.	96
Tabla 26. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al estadio tumoral.	97
Tabla 27. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la edad.	98
Tabla 28. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la localización tumoral.	99
Tabla 29. Tipos de prueba diagnóstica y su frecuencia en el diagnóstico de progresión de la enfermedad en la población global.	100
Tabla 30. Localización de la progresión de la enfermedad y su frecuencia en la población global.	100
Tabla 31. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto a la edad media.	102
Tabla 32. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto al subtipo histológico.	102
Tabla 33. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto a la localización del tumor primario.	103
Tabla 34. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto al tamaño del tumor primario.	103
Tabla 35. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto estadio tumoral.	103
Tabla 36. Causas de muerte y su frecuencia en la población global.	104
Tabla 37. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la edad.	106
Tabla 38. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la histología.	106
Tabla 39. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la localización del tumor primario.	107

Tabla 40. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto al tamaño tumoral.	107
Tabla 41. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto al estadio tumoral.....	107
Tabla 42. Distribución de las recidivas-progresiones que mostraron los pacientes durante el seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.	109
Tabla 43. Comparación del grupo de pacientes que presentó recidiva-progresión de la enfermedad durante el seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.....	110
Tabla 44. Distribución de las muertes de los pacientes al finalizar el seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.....	110
Tabla 45. Comparación del grupo de pacientes que había muerto o no al final del seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.....	111
Tabla 46. Parámetros metabólicos cuantitativos del tumor primario.	115
Tabla 47. Parámetros metabólicos cuantitativos de la afectación ganglionar y a distancia.	115
Tabla 48. Parámetros metabólicos cuantitativos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.....	116
Tabla 49. Parámetros metabólicos cuantitativos hepáticos.	116
Tabla 50. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos del tumor primario.	117
Tabla 51. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos de la afectación ganglionar y a distancia.	118
Tabla 52. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.	119
Tabla 53. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros derivados de la actividad hepática.....	120
Tabla 54. Comparación de los parámetros metabólicos del tumor primario en los grupos de respondedores y no respondedores.....	122
Tabla 55. Comparación de los parámetros metabólicos de la afectación ganglionar y a distancia en los grupos de respondedores y no respondedores.....	123
Tabla 56. Comparación de los parámetros metabólicos de la suma de todas las lesiones neoplásicas en los grupos de respondedores y no respondedores.	124

Tabla 57. Comparación de los parámetros derivados del hígado en los grupos de respondedores y no respondedores.....	125
Tabla 58. Curvas ROC determinadas en los parámetros metabólicos que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de respondedores y no respondedores.	126
Tabla 59. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier aplicado a los puntos de corte obtenidos.....	126
Tabla 60. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos del tumor primario.	129
Tabla 61. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos de afectación ganglionar y a distancia.	130
Tabla 62. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.	130
Tabla 63. Comparación de parámetros cuantitativos hepáticos.	131
Tabla 64. Valores de los parámetros cuantitativos de los grupos en comparación para la SCE que mostraron diferencias significativas.	131
Tabla 65. Valores de los parámetros cuantitativos de los grupos en comparación para la SLP que mostraron diferencias significativas.	131
Tabla 66. Curvas ROC para SCE.....	132
Tabla 67. Curvas ROC para SLP	132
Tabla 68. Análisis de Kaplan-Meier para la valoración de las curvas de supervivencia.	133
Tabla 69. Modelo de Cox. Determinación del valor pronóstico de los parámetros metabólicos cuantitativos para la SCE.	134
Tabla 70. Modelo de Cox. Determinación del valor pronóstico de los parámetros metabólicos cuantitativos para la SLP.....	135
Tabla 71. Parámetro SUV del tumor primario, afectación ganglionar y a distancia, y suma de todas las lesiones neoplásicas en los grupos de respondedores y no respondedores.	142
Tabla 72. Principales características de los estudios referidos en el texto (SUV).....	145
Tabla 73. Parámetros volumétricos MTV y TLG de la afectación ganglionar y a distancia, y de la suma de todas las lesiones neoplásicas con diferencias significativas entre los grupos de respondedores y no respondedores.....	146
Tabla 74. Principales características de los estudios referidos en el texto (MTV y TLG).....	148

Tabla 75. Principales características de los estudios referidos en el texto (SUV)..... 151

Tabla 76. Principales características de los estudios referidos en el texto (MTV y TLG)..... 154

FIGURAS

Figura 1. Avenzoar (Ibn Zuhr)..... 3

Figura 2. Incidencia global del CE estandarizada por la edad en ambos sexos 4

Figura 3. Mortalidad global estandarizada por la edad en ambos sexos 4

Figura 4. Localización anatómica del CE 10

Figura 5. Mapas ganglionares para el CE 11

Figura 6. Categorías T, N y M del CE 16

Figura 7. Curvas de supervivencia para la estadificación clínica (cTNM) del AE 17

Figura 8. Curvas de supervivencia para la estadificación patológica (pTNM) del AE..... 17

Figura 9. Curvas de supervivencia para la estadificación tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM) del AE..... 18

Figura 10. Curvas de supervivencia para la estadificación clínica (cTNM) del CCE..... 18

Figura 11. Curvas de supervivencia para la estadificación patológica (pTNM) del CCE 19

Figura 12. Curvas de supervivencia para la estadificación tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM) del CCE 19

Figura 13. Esofagograma en paciente con CCE..... 20

Figura 14. Ecoendoscopia en paciente con AE..... 21

Figura 15. TC con contraste intravenoso en paciente con CCE..... 23

Figura 16. Estructura química de la molécula 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa. 24

Figura 17. Atrapamiento metabólico de la [¹⁸F]FDG 24

Figura 18. [¹⁸F]FDG PET/TC de estadificación inicial en paciente con CCE..... 32

Figura 19. [¹⁸F]FDG PET/TC de respuesta al tratamiento en paciente con AE..... 33

Figura 20. [¹⁸F]FDG PET/TC para guía de biopsia 34

Figura 21. Planificación de RT 35

Figura 22. Resonancia magnética en paciente con AE 40

Figura 23. Tratamiento endoscópico de un tumor submucoso del esófago	42
Figura 24. Estructura química de la molécula docetaxel	46
Figura 25. Sistema híbrido PET/TC Discovery ST4 (General Electric Healthcare).....	63
Figura 26. Sistema TC MX16 Evo2 helicoidal de 16 cortes (Philips).....	65
Figura 27. Sistema TC Incisive helicoidal de 128 cortes (Philips)	65
Figura 28. Sistema RM GreenLine Achieva 1.5T (Philips).....	67
Figura 29. Gammacámara Symbia T2 SPECT/TC (Siemens).	68
Figura 30. Acelerador lineal Primus (Siemens).....	71
Figura 31. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de los estudios.	81
Figura 32. Esquema resumen de la población total evaluada tras la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión.	85
Figura 33. Distribución de la población total con relación al sexo	86
Figura 34. Histograma de frecuencias. Distribución de los casos en función de la edad.....	87
Figura 35. Diagrama de caja. Distribución de la edad en el grupo de hombres y el grupo de mujeres.....	88
Figura 36. Diagrama de barras. Distribución de la afectación ganglionar en ambos subtipos histológicos	92
Figura 37. Diagrama de barras. Distribución de la afectación a distancia en ambos subtipos histológicos	93
Figura 38. Frecuencia de las pruebas de imagen realizadas para la valoración de la respuesta al tratamiento.	95
Figura 39. Diagrama de caja. Distribución de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al tamaño tumoral	97
Figura 40. Diagrama de caja. Distribución de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la edad	98
Figura 41. Curva de supervivencia libre de progresión en la población global	101
Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier de la SLP considerando el estadio tumoral en la población global.....	104
Figura 43. Curva de supervivencia en la población global	105
Figura 44. Curva de supervivencia cáncer específica en la población global	105

Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier de la SG considerando el estadio tumoral en la población global.....	108
Figura 46. Curvas de Kaplan-Meier de la SCE considerando el estadio tumoral en la población global.....	109
Figura 47. Curvas de Kaplan-Meier de la SG en el grupo de respondedores y no respondedores.....	112
Figura 48. Curvas de Kaplan-Meier de la SLP en el grupo de respondedores y no respondedores.....	113
Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier de la SCE en el grupo de respondedores y no respondedores.....	114
Figura 50. Histograma de distribución de datos del parámetro cuantitativo MTV40_T	121
Figura 51. Gráfico Q-Q (cuantil-cuantil) para el parámetro cuantitativo MTV40_T	121
Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SG considerado MTV40_Comp.....	127
Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SCE considerado MTV60_Comp. .	128
Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SLP considerado MTV2_Comp.....	128
Figura 55. Ejemplo de curva ROC con significación estadística. Curva ROC del parámetro MTV40_Comp para la SCE.....	132
Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SCE considerado MTV40_Comp con el punto de corte 22,79 cm ³	133
Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SLP considerado MTV60_Comp con el punto de corte 14,09 cm ³	134

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y antecedente histórico

1.2 Epidemiología y pronóstico

1.3 Factores de riesgo

1.4 Signos y síntomas

1.5 Particularidades anatómicas y drenaje linfático

1.6 Estadificación y clasificación pronóstica

1.7 Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad

1.8 Tratamiento

1.9 Controversias e incertidumbres

CÁNCER DE ESÓFAGO

1.1. DEFINICIÓN Y ANTECEDENTE HISTÓRICO

El cáncer de esófago (CE) se define como una proliferación de células neoplásicas malignas en el esófago, clasificándose dentro de los tumores del tracto gastrointestinal superior junto con el cáncer de estómago y el cáncer de intestino delgado¹.

La primera mención del CE tiene su origen en Egipto (año 3000 a. C.) y en China (siglo I a. C.). Es posteriormente, entre los siglos XV y XIX, cuando se produce un aumento significativo de los avances en el conocimiento y tratamiento del CE de la mano de médicos como Avenzoar, Jean François Fernel o Theodor Billroth, entre otros. Ya en el siglo pasado se desarrollan y perfeccionan las técnicas quirúrgicas, se identifica el esófago de Barrett como precursor de CE y se producen mejoras tanto en el diagnóstico (medicina nuclear y radiodiagnóstico) como en el tratamiento de la lesión².



Figura 1. Avenzoar (Ibn Zuhr)

1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

En términos de incidencia, el CE ocupa el séptimo lugar en el mundo con 572.034 nuevos casos diagnosticados al año (3,2% del total de cánceres), y el sexto lugar en cuanto a muertes con 508.585 casos (5,3% del total de muertes atribuibles al cáncer)³.

La edad habitual de presentación es entre los 55 y los 70 años, siendo infrecuentes los casos en personas por debajo de los 40 años⁴.

La región del mundo con mayor incidencia de CE es Asia, particularmente China; mientras que las mayores tasas de incidencia, mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por la edad se observan en Asia central y oriental, y en el África Subsahariana oriental, central y meridional⁵ (Figuras 2 y 3).

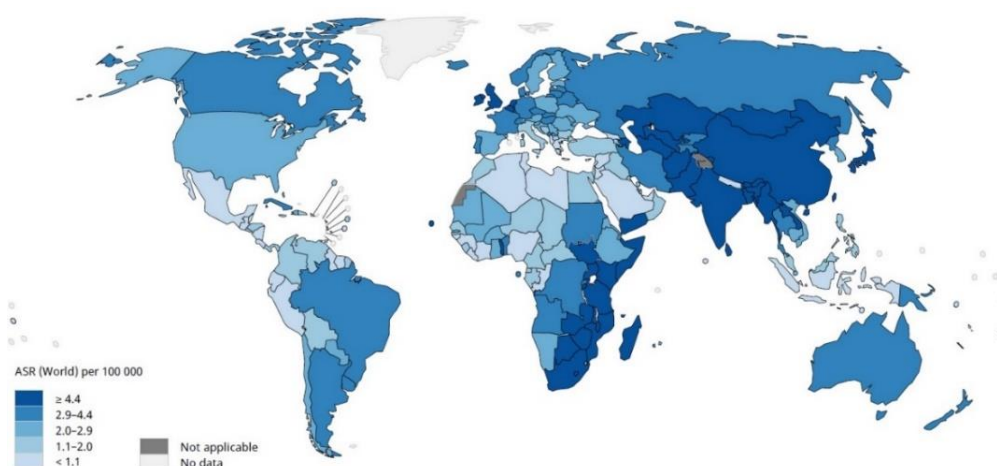


Figura 2. Incidencia global del CE estandarizada por la edad en ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2020. Gráfica: <http://gco.iarc.fr/today>

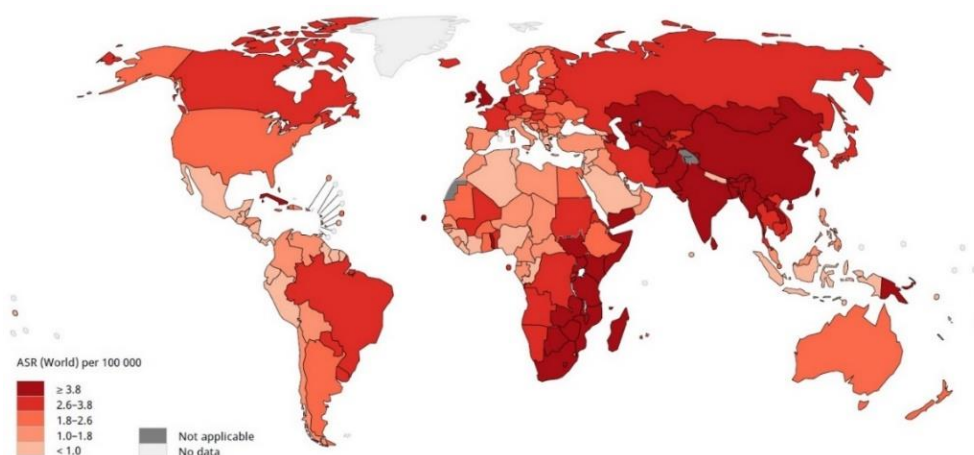


Figura 3. Mortalidad global estandarizada por la edad en ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2020. Gráfica: <http://gco.iarc.fr/today>

Los hombres representan aproximadamente el 70% de todos los casos de CE, duplicando y triplicando la tasa de incidencia y mortalidad respecto a las mujeres, dependiendo de la región geográfica³. La tasa de incidencia entre sexos varía según la histopatología del tumor, siendo la tasa hombre-mujer 3:1 para el carcinoma de células escamosas de esófago (CCE), y 6:1 para el adenocarcinoma de esófago (AE)⁶. El CCE aparece más frecuentemente en los dos tercios superiores del esófago, mientras el AE se da más comúnmente en el tercio inferior⁷.

En España, la incidencia anual del CE es de 2.383 casos nuevos, de los cuales 1.908 (80%) son hombres y 475 (20%) mujeres⁸.

El CE está asociado a un pronóstico pobre, el cual varía entre las diferentes áreas geográficas en el mundo, con una supervivencia global (SG) a los 5 años de aproximadamente el 20% en Estados Unidos, China y algunos países de Europa⁹⁻¹¹. En España, la supervivencia neta estandarizada por la edad a 5 años es del 13,1% en hombres y del 15,7% en mujeres⁸.

1.3. FACTORES DE RIESGO

El CE se clasifica según su histología en tumores epiteliales y mesenquimales. Dentro de los tumores epiteliales, la OMS diferencia entre lesiones premalignas, carcinomas y neoplasias neuroendocrinas. Por otro lado, los tumores mesenquimales incluyen diferentes tipos de neoplasias, entre las que se encuentran el melanoma, el linfoma, el leiomioma o el hemangioma, entre otras¹² (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la OMS del CE¹².

Tumores epiteliales	Tumores mesenquimales
<u>Lesiones premalignas</u>	Tumor de células granulares
Displasia escamosa de bajo grado	Hemangioma
Displasia escamosa de alto grado	Leiomioma
Displasia glandular de bajo grado	Lipoma
Displasia glandular de alto grado	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)
	Sarcoma de Kaposi
<u>Carcinoma</u>	Leiomioma
Carcinoma de células escamosas	Melanoma
Adenocarcinoma	Rabdomiosarcoma
Carcinoma adenoide quístico	Sarcoma sinovial
Carcinoma adenoescamoso	
Carcinoma de células escamosas basaloide	
Carcinoma mucoepidermoide	
Carcinoma (escamoso) espinocelular	<i>Linfomas</i>
Carcinoma (escamoso) verrugoso	
Carcinoma indiferenciado	
<u>Neoplasias neuroendocrinas</u>	<i>Tumores secundarios/metástasis</i>
Tumor neuroendocrino (NET) (grados 1 y 2)	
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	
Carcinoma adenoneuroendocrino mixto	

Los dos subtipos más frecuentes dentro de los carcinomas son el CCE (globalmente conforma más del 85% de los casos) y el AE^{13,14}, en los que se han observado factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la dieta, el desarrollo socioeconómico y la herencia genética (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo y factores protectores del CCE y del AE.

	CCE	AE
Factores de riesgo	Tabaco	ERGE
	Alcohol	↑IMC
	Carne roja y procesada	
	Bebidas muy calientes	
	PVH 16 y 18	
	Bajo desarrollo socioeconómico	
	contaminación del aire	
	agua no potable	
	desnutrición infantil	
	Alto desarrollo socioeconómico	Alto desarrollo socioeconómico
	↑alcohol	dieta (↑LDL)
↑tabaco		
↑drogas		
Polimorfismos genéticos puntuales (limitado)	Polimorfismos genéticos puntuales (leve) Variantes genéticas	
Factores protectores	Frutas y verduras	<i>Helicobacter pylori</i>

PVH, papilomavirus humano; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IMC, índice de masa corporal.

1.3.1. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El proceso fisiopatológico se inicia comúnmente por el contacto directo de compuestos carcinogénicos con la mucosa esofágica. Las lesiones mecánicas como la acalasia, radioterapia (RT), bebidas calientes o el hidróxido de sodio aumentan la susceptibilidad a estos compuestos carcinogénicos⁶.

Dos de los principales factores de riesgo son el tabaco y el consumo excesivo de alcohol, cuya combinación parece producir el doble de efecto que para cada uno de ellos por separado¹⁵. En cuanto al tabaco, los pacientes fumadores en activo presentan mayor riesgo de enfermedad que los exfumadores, habiéndose evidenciado que los que consumen más de 30 paquetes-año incrementan el riesgo de contraer la enfermedad. Asimismo, los hombres

fumadores muestran un mayor riesgo que las mujeres fumadoras¹⁶. Por otro lado, el riesgo de padecer un CCE se incrementa con el alcoholismo, que a su vez está relacionado con el volumen total de alcohol ingerido a la semana¹⁴.

Otro factor importante a tener en cuenta en el CCE es la dieta. Así, el consumo de frutas y verduras se ha sugerido que puede actuar como factor protector¹⁷, mientras que el consumo de carne roja y carne procesada pueden actuar como factor de riesgo^{18,19}. Además, se ha propuesto el consumo de bebidas muy calientes como otro factor de riesgo²⁰, propio de países de Sudamérica³. Por último, también se ha visto implicado el Papilomavirus Humano, particularmente los subtipos 16 y 18²¹.

1.3.2. ADENOCARCINOMA

Una de las principales vías de patogénesis del AE es probablemente la enfermedad por reflujo gastroesofágico que acaba provocando metaplasia de las células escamosas a epitelio columnar especializado, conocido con esófago de Barrett, el cual puede progresar a displasia de bajo o alto grado y posteriormente a AE⁶. Se ha observado que los pacientes con reflujo gastroesofágico crónico o regurgitación presentan un riesgo aproximadamente cinco veces mayor de progresar a un AE que aquellos sin síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Otro de los principales factores de riesgo es el índice de masa corporal, que ha demostrado una asociación lineal con el riesgo de AE²².

Asimismo, se ha propuesto que la infección por *Helicobacter pylori* puede actuar como factor protector, en tanto que esta patología puede provocar, en última instancia, una disminución de la producción de ácido gástrico debido a la atrofia gástrica, disminuyendo así la exposición del epitelio esofágico a los contenidos ácidos, y como consecuencia, disminuyendo el riesgo de esófago de Barrett y AE²³.

1.3.3. DESARROLLO SOCIOECONÓMICO

Se ha descrito que la exposición a muchos de los factores de riesgo para CE está fuertemente asociada tanto al alto como al bajo desarrollo socioeconómico.

En regiones de Asia y el África Subsahariana, donde se observa una alta tasa de incidencia de CE, especialmente el CCE, existe un desarrollo socioeconómico bajo, por lo que el mismo se ha propuesto como factor de riesgo para contraer la enfermedad. Además, este bajo desarrollo se asocia a otros factores de riesgo en estas regiones del mundo, como son la contaminación del aire, las dificultades al acceso de agua potable y la desnutrición infantil^{5,24}.

En el otro extremo están las zonas del mundo con mayor desarrollo socioeconómico, en los que el tabaquismo, la ingesta elevada de alcohol, el consumo de drogas y la dieta, especialmente por el incremento de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), presentan una tendencia ascendente²⁴.

1.3.4. FACTORES GENÉTICOS

Los estudios de asociación del genoma completo han identificado algunos polimorfismos puntuales (gen PLCE1, gen TP53 o genes HLA tipo 2) que pueden verse asociados al riesgo de desarrollar CCE, aunque su contribución es probablemente limitada²².

En cuanto al AE, se ha demostrado que el riesgo del mismo y de esófago de Barrett está influenciado por alteraciones genéticas comunes en la población, y que muchos de los genes asociados con estas dos patologías se relacionan entre sí²⁵. Igual que ocurría en el CCE, los estudios de asociación del genoma completo han identificado un número de variantes genéticas que se asocian al riesgo de AE y esófago de Barrett. Sin embargo, la asociación con polimorfismos puntuales es leve, con no más de un 20% de aumento en el riesgo de AE²².

1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En estadios iniciales, el CE puede ser asintomático. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes presentan disfagia progresiva (primero a sólidos y a continuación a líquidos), pérdida de peso, odinofagia, dispepsia, acidez que no responde al tratamiento, dolor torácico o signos de hipovolemia. Se pueden observar otros síntomas menos comunes, como la ronquera, la tos o la neumonía relacionadas con la parálisis del nervio laríngeo o la invasión del árbol traqueobronquial, así como hematemesis, hemoptisis o adenopatías cervicales^{23,26}.

Las escalas para evaluar la calidad de vida de los pacientes con CE potencialmente curable realizadas antes y después de tratamiento son factores independientes de supervivencia²⁷.

1.5. PARTICULARIDADES ANATÓMICAS Y DRENAJE LINFÁTICO

1.5.1. PARTICULARIDADES ANATÓMICAS

El esófago atraviesa la región cervical, la región torácica y la región abdominal. La importancia clínica de la localización del tumor primario radica en su relación con las estructuras adyacentes¹.

Para su localización puede utilizarse una división endoscópica según la distancia entre los incisivos y el borde superior de la lesión. Sin embargo, en la práctica clínica, habitualmente se emplea una división que lo divide en:

- Esófago cervical: localizado entre la hipofaringe y la entrada torácica, a la altura de la escotadura yugular del manubrio esternal. Se estadifica como cáncer de esófago torácico superior y no como tumor de cabeza y cuello.
- Esófago torácico superior: situado entre la entrada torácica y el borde inferior de la vena ácigos.
- Esófago torácico medio: su porción superior limita con el borde inferior de la vena ácigos y su porción inferior con el borde inferior de la vena pulmonar.
- Esófago torácico inferior: su porción superior limita con el borde inferior de la vena pulmonar y su porción inferior con el estómago.
- Esófago abdominal: se estadifica como cáncer torácico inferior. Para determinar si un tumor es esofágico o gástrico, es importante determinar la localización exacta de su epicentro. En este sentido, el cáncer que afecta a la unión esofagogástrica y cuyo epicentro se encuentra a menos de 2 cm del cardias (tipos I/II de Siewert) se estadifica como CE, mientras que el cáncer con epicentro a más de 2 cm de la unión esofagogástrica, aun afectando a la misma, se estadifica como cáncer de estómago (Figura 4)^{1,28}.

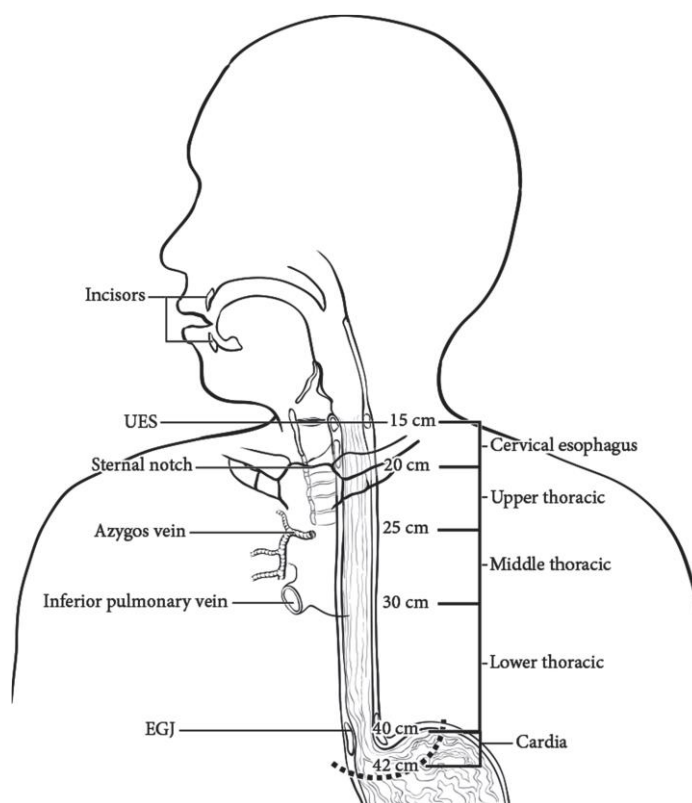


Figura 4. Localización anatómica del CE, incluyendo las medidas endoscópicas más frecuentes de cada región medida desde los incisivos. Las medidas exactas dependen del tamaño corporal y de la altura del paciente. La localización del tumor se define por el epicentro de la lesión. EGJ, unión esofagogástrica; UES, esfínter esofágico superior. Fuente: Amin et al.¹

1.5.2. DRENAJE LINFÁTICO

El drenaje linfático del esófago es intramural y longitudinal. La red linfática del esófago está concentrada en la submucosa, aunque los canales linfáticos también están presentes en la lámina propia, lo que puede permitir la existencia de metástasis linfáticas en estadios tempranos de la enfermedad. El hecho de que el drenaje linfático sea longitudinal hace que la localización anatómica del cáncer y la de los ganglios linfáticos a los que drena puedan no ser la misma¹.

Los ganglios linfáticos regionales para establecer el estadio N se extienden desde la región cervical periesofágica hasta la región celiaca: ganglios periesofágicos en los niveles VI y VII cervicales, cervicales paratraqueales inferiores bilaterales (1R y 1L), paratraqueales superiores e inferiores bilaterales (2R, 2L, 4R y 4L), subcarinales (7), ganglios paraesofágicos en el tórax superior (8U), medio (8M) e inferior (8Lo), ganglios en el ligamento pulmonar (9R y 9L), diafragmáticos (15), ganglios adyacentes al cardias (16), gástricos izquierdos (17),

adyacentes a la arteria hepática común (18), ganglios adyacentes a la arteria esplénica proximal (19) y ganglios junto al tronco celiaco (20) (Figura 5)¹.

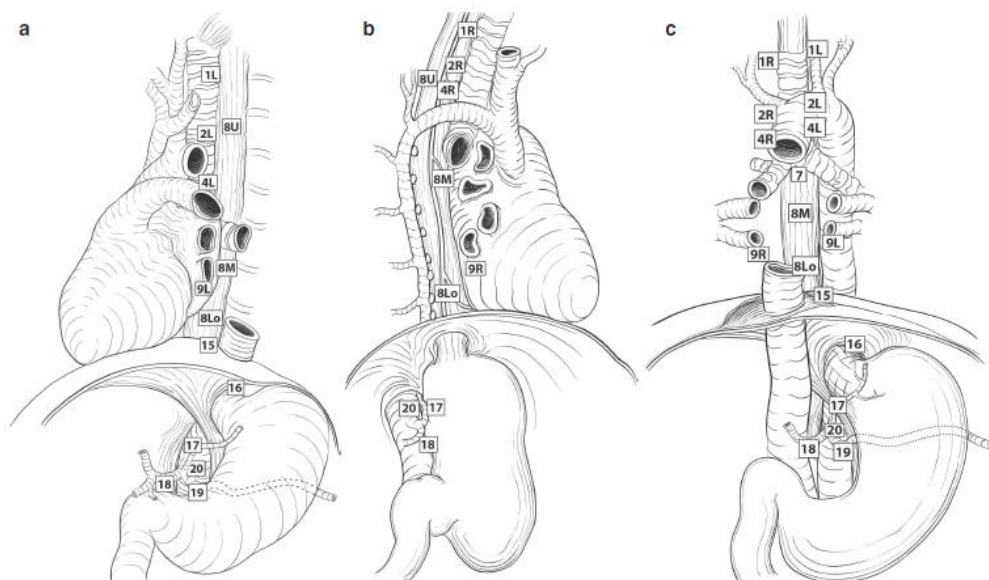


Figura 5. Mapas ganglionares para el CE. Fuente: Amin et al.¹

1.6. ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

1.6.1. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación del CE, actualmente se utiliza la descrita en la 8ª edición de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2017). En esta última edición, con el conjunto de datos recogidos de 22.654 pacientes de 33 centros repartidos en 6 continentes, se recomiendan 3 sistemas de estadificación tanto para el CCE como el AE:

- **cTNM:** estadificación clínica en pacientes con diagnóstico reciente que aún no han recibido tratamiento.
- **pTNM:** estadificación patológica para pacientes que directamente han sido sometidos a cirugía.
- **ypTNM:** estadificación para pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante¹.

Los criterios para la clasificación TNM están resumidos en la Tabla 3. En las Tablas 4 y 5 se muestran el cTNM, pTNM y estadio del CCE, en las Tablas 6 y 7 el cTNM, pTNM y estadio del AE, y en la Tabla 8 el ypTNM y estadio de ambos subtipos histológicos, ya que en este caso no hay diferencias entre ambos.

Tabla 3. Criterios para la clasificación TNM del CE.

Categoría T	Criterios
Tx	Tumor que no puede ser valorado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado, definida con células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal
T1	Tumor que invade la lámina propia, la muscularis mucosae o la submucosa
T1a	Tumor que invade la lámina propia o la muscularis mucosae
T1b	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade la adventicia
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes
T4a	Tumor que invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
T4b	Tumor que invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, un cuerpo vertebral o vías aéreas
Categoría N	Criterios
Nx	Ganglios regionales que no pueden ser valorados
N0	No hay evidencia de invasión ganglionar regional
N1	Metástasis en 1 o 2 ganglios regionales
N2	Metástasis en de 3 a 6 ganglios regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios regionales
Categoría M	Criterios
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 4. Estadificación clínica (cTNM) y estadio del CCE.

Cuando cT es...	Y cN es...	Y M es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0-1	M0	I
T2	N0-1	M0	II
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T1-3	N2	M0	III
T4	N0-2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Tabla 5. Estadificación patológica (pTNM) y estadio del CCE.

Cuando pT es...	Y pN es...	Y M es...	Y G es...	Y la localización es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	N/A	Cualquiera	0
T1a	N0	M0	G1	Cualquiera	IA
T1a	N0	M0	G2-3	Cualquiera	IB
T1a	N0	M0	Gx	Cualquiera	IA
T1b	N0	M0	G1-3	Cualquiera	IB
T1b	N0	M0	Gx	Cualquiera	IB
T2	N0	M0	G1	Cualquiera	IB
T2	N0	M0	G2-3	Cualquiera	IIA
T2	N0	M0	Gx	Cualquiera	IIA
T3	N0	M0	G1-3	Inferior	IIA
T3	N0	M0	G1	Superior/Medio	IIA
T3	N0	M0	G2-3	Superior/Medio	IIB
T3	N0	M0	Gx	Inf/Sup/Med	IIB
T3	N0	M0	Cualquiera	Localización X	IIB
T1	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIB
T1	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIIA
T2	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIIA
T2	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T3	N1-2	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T4a	N0-1	M0	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera	IVA
T4b	N0-2	M0	Cualquiera	Cualquiera	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquiera	Cualquiera	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquiera	Cualquiera	IVB

Tabla 6. Estadificación clínica (cTNM) y estadio del AE.

Cuando cT es...	Y cN es...	Y M es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIB
T2	N1	M0	III
T3	N0-1	M0	III
T4a	N0-1	M0	III
T1-4a	N2	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Tabla 7. Estadificación patológica (pTNM) y estadio del AE.

Cuando pT es...	Y pN es...	Y M es...	Y G es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	N/A	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	Gx	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-2	IB
T1b	N0	M0	Gx	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	Gx	IIA
T1	N1	M0	Cualquiera	IIB
T3	N0	M0	Cualquiera	IIB
T1	N2	M0	Cualquiera	IIIA
T2	N1	M0	Cualquiera	IIIA
T2	N2	M0	Cualquiera	IIIB
T3	N1-2	M0	Cualquiera	IIIB
T4a	N0-1	M0	Cualquiera	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquiera	IVA
T4b	N0-2	M0	Cualquiera	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquiera	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquiera	IVB

Tabla 8. Estadificación tras tratamiento neoadyuvante (ypTNM) y estadio del CCE y del AE.

Cuando ypT es...	Y ypN es...	Y M es...	El estadio es...
T0-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-2	M0	IVA
T4a	Nx	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

1.6.2. CLASIFICACIÓN TNM DEL CE

- **Clasificación T:** las células malignas limitadas al epitelio esofágico son categorizadas como Tis (displasia de alto grado). El cáncer limitado a la mucosa es T1a (intramucoso) y el cáncer limitado a la submucosa es T1b. El cáncer confinado a la muscular propia es T2. El cáncer que invade la adventicia es T3. El cáncer que invade estructuras vecinas se categoriza como T4, el cual se divide en T4a (pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma o peritoneo) y T4b (aorta, cuerpo vertebral o vías aéreas)¹.
- **Clasificación N:** los datos demuestran que el número de ganglios metastásicos es un factor pronóstico importante, además de ser predictor de supervivencia. Por ello, en la clasificación N se ha agrupado el número de ganglios regionales positivos, siendo N1 cuando hay de 1 a 2 metástasis ganglionares, N2 entre 3 y 6 metástasis ganglionares, y N3 cuando hay 7 o más ganglios afectados. No obstante, no existe un punto de corte exacto, ya que, ante la existencia de un ganglio positivo adicional, la supervivencia se ve comprometida^{1,29,30}.
- **Clasificación M:** si no existen metástasis a distancia estaríamos ante la categoría M0, mientras que si existen metástasis a distancia, incluyendo la afectación ganglionar no regional, la categoría es M1¹.

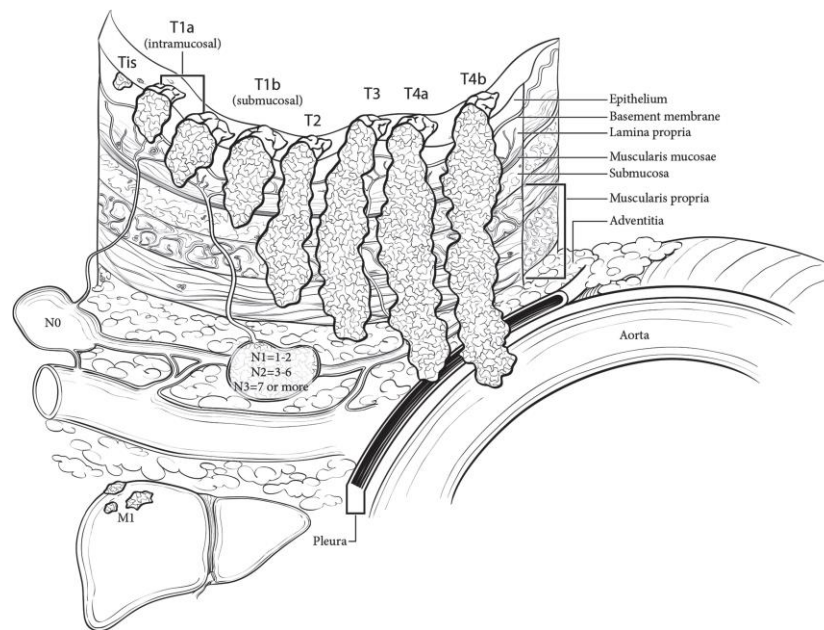


Figura 6. Categorías T, N y M. El tumor primario (T) se clasifica por la profundidad de la invasión tumoral. La infiltración ganglionar regional se determina por el número de ganglios afectados. Las metástasis a distancia se designan como M1. Fuente: Amin et al.¹

1.6.3. GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico del CE se divide en tres categorías: bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) y pobremente diferenciado (G3). La mayor parte de los CCE y de los AE son moderadamente diferenciados¹.

1.6.4. SUPERVIVENCIA ENTRE SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN TNM

Se ha evidenciado que los tres sistemas de estadificación (cTNM, pTNM e ypTNM) presentan datos de supervivencia específicos para cada uno de ellos¹.

En el AE, la estadificación clínica, la patológica y la realizada tras el tratamiento neoadyuvante (Figuras 7, 8 y 9) muestran, en general, mejor supervivencia que en el CCE (Figuras 10, 11 y 12)¹.

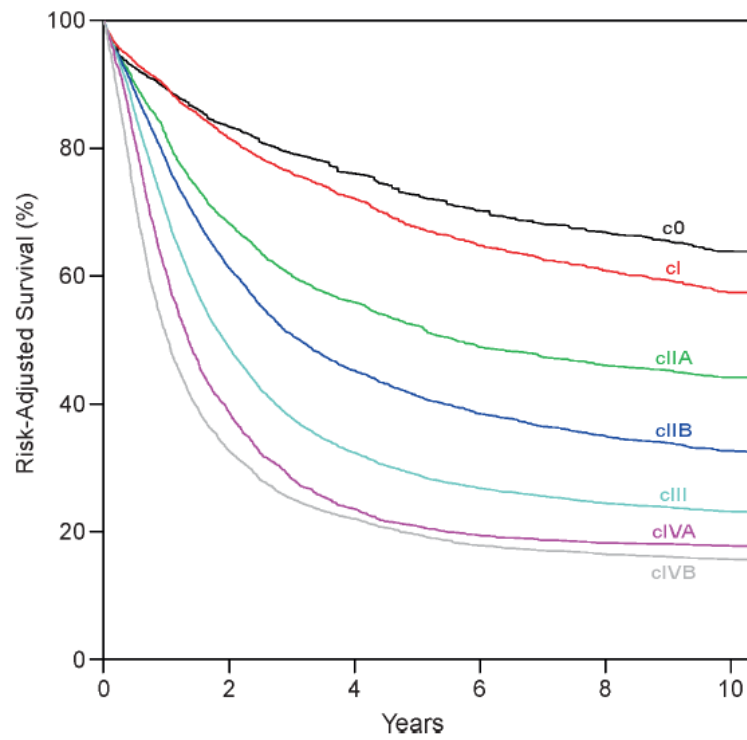


Figura 7. Curvas de supervivencia para la estadificación clínica (cTNM) del AE. Fuente: Amin et al.¹

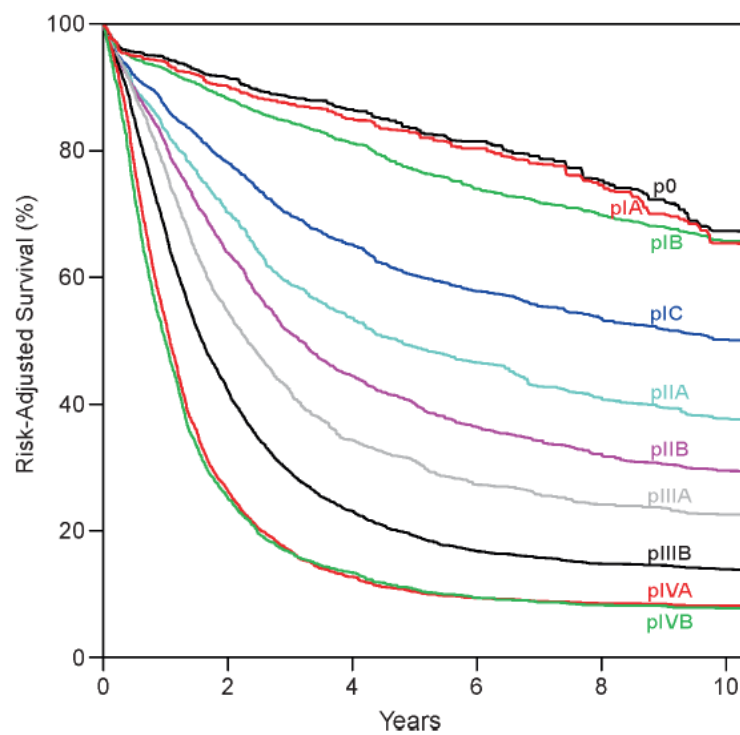


Figura 8. Curvas de supervivencia para la estadificación patológica (pTNM) del AE. Fuente: Amin et al.¹

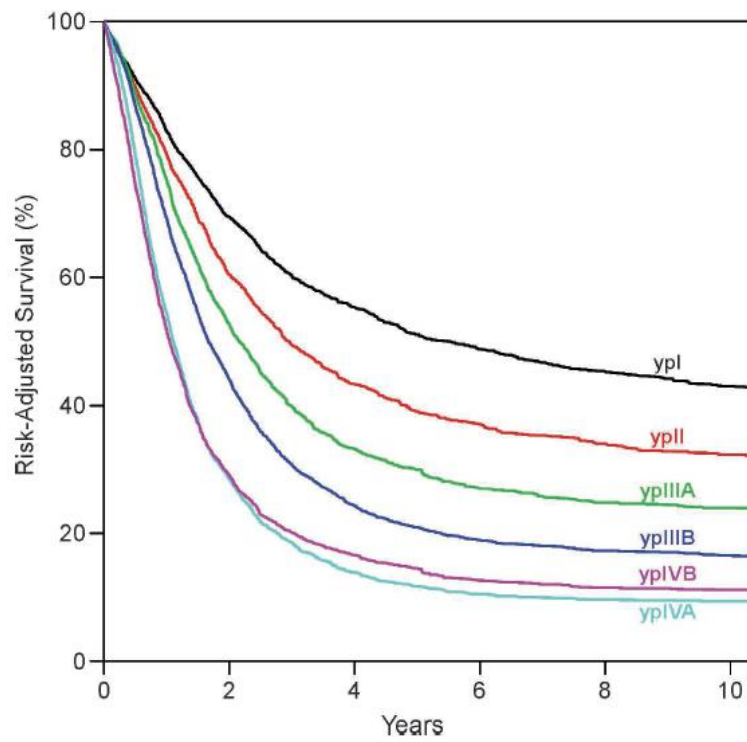


Figura 9. Curvas de supervivencia para la estadificación tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM) del AE. Fuente: Amin et al.¹

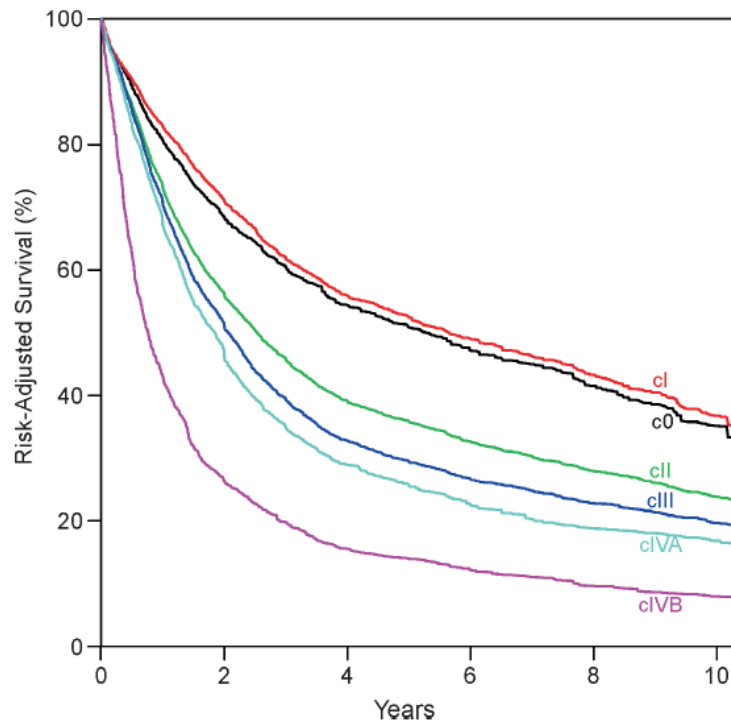


Figura 10. Curvas de supervivencia para la estadificación clínica (cTNM) del CCE. Fuente: Amin et al.¹

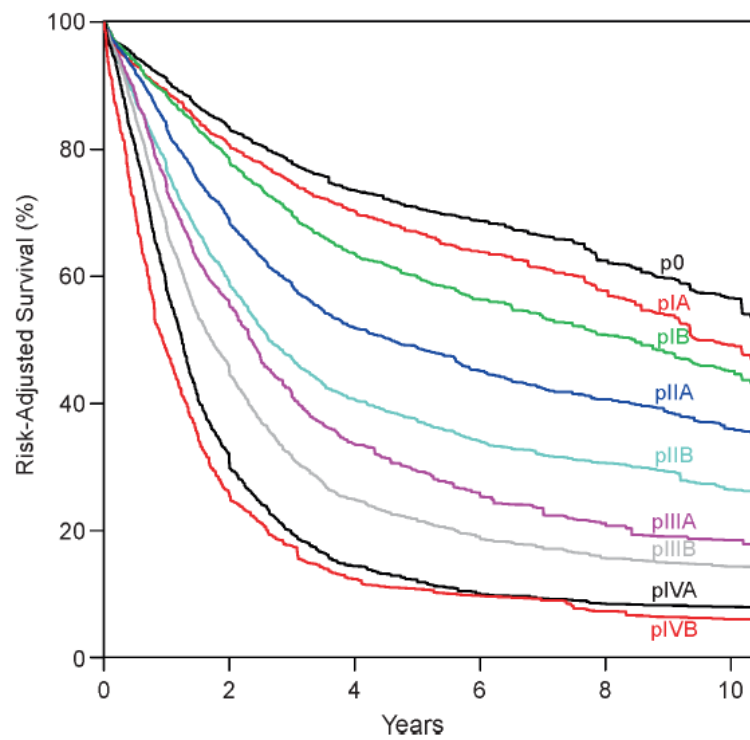


Figura 11. Curvas de supervivencia para la estadificación patológica (pTNM) del CCE. Fuente: Amin et al.¹

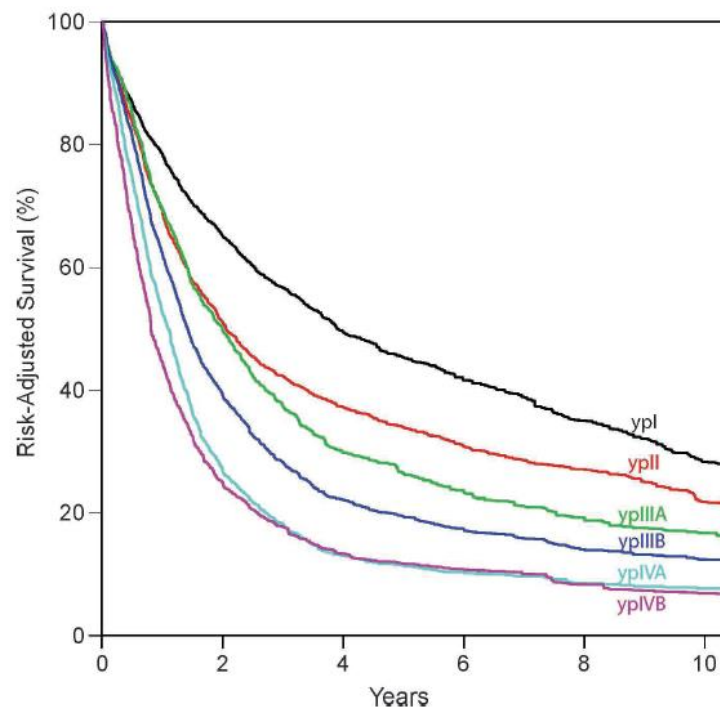


Figura 12. Curvas de supervivencia para la estadificación tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM) del CCE. Fuente: Amin et al.¹

1.7. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico definitivo del CE se alcanza tras biopsiar una lesión sospechosa en la mucosa del esófago visualizada en una endoscopia digestiva alta. Una vez diagnosticado, es necesaria la realización de diferentes técnicas de imagen para obtener la estadificación clínica (cTNM) y poder establecer de forma individualizada el tratamiento más adecuado. Además, estas pruebas de imagen serán importantes para valorar la respuesta al tratamiento y realizar un correcto seguimiento de la enfermedad³¹.

1.7.1. ESOFAGOGRAMA

Actualmente en desuso, en el pasado se utilizaba como estudio inicial ante la sospecha de CE y previo a la realización de una endoscopia digestiva alta²⁸.



Figura 13. Esofagograma. Compresión extrínseca en esófago torácico medio, en paciente con carcinoma epidermoide T2N2M0.

1.7.2. ECOENDOSCOPIA

La ecoendoscopia ha demostrado ser el mejor estudio diagnóstico para valorar la profundidad de invasión del tumor en la pared esofágica³², con una sensibilidad y especificidad

acumuladas para tumores T1 del 81,6% y 99,4% respectivamente, y para tumores T4 del 92,4% y del 97,4% respectivamente³³. En cuanto a la precisión diagnóstica en la estadificación del CE superficial (malignidad limitada a la mucosa o submucosa), los valores oscilan entre el 73% y el 93% dependiendo del estadio; mientras que en la estadificación del CE localmente avanzado presenta unos valores del 33% para tumores T2 y del 100% para tumores T3³².

La valoración precisa en estadios iniciales es importante de cara a la planificación de la resección en bloque del CCE superficial. También debe considerarse la resección de la mucosa con un tumor menor de 10 mm de tamaño si se puede asegurar su resección completa. Asimismo, está recomendada la DES como primera opción, para asegurar la resección en bloque que proporcione una estadificación precisa de la enfermedad. Por otro lado, se recomienda la REM con intención curativa de las lesiones visibles en el síndrome de Barrett, y se debe considerar la DES en casos seleccionados, como lesiones mayores de 15 mm o lesiones con riesgo de invasión de la submucosa³⁴.

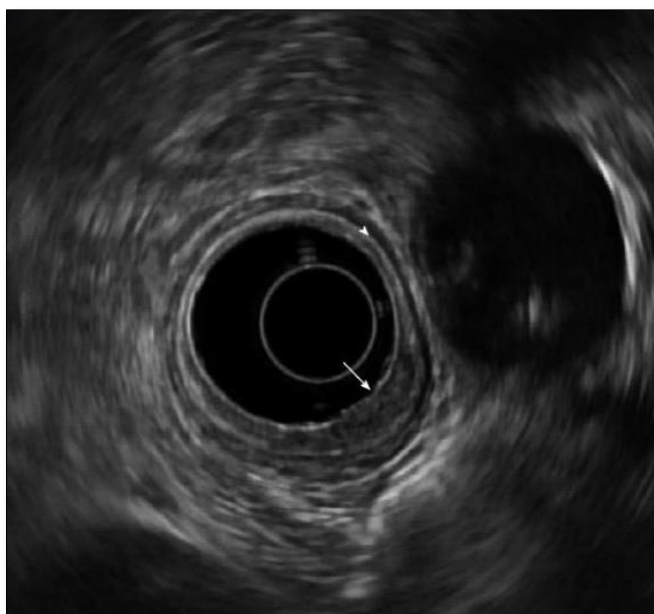


Figura 14. Ecoendoscopia. Adenocarcinoma T1b (flecha) que provoca engrosamiento y distorsión de las capas de mucosa y submucosa (punta de flecha), sin invadir la muscular propia. Fuente: DaVee et al.³⁵

Como se comentó previamente en el apartado *1.5.2 Clasificación TNM del CE*, la afectación ganglionar es un factor pronóstico determinante, por lo que la valoración del estatus ganglionar es fundamental. Los criterios ecográficos que sugieren afectación ganglionar son el

patrón hipoecoico, los contornos mal definidos, la morfología redondeada y el eje corto mayor de 10 mm, con una sensibilidad del 76-84% y una especificidad del 70-85% en función de la presencia de estas características²⁸. La precisión de la ecoendoscopia en la estadificación ganglionar es del 74%, aumentando hasta casi el 90% cuando se combina con la punción aspiración con aguja fina (PAAF)³². Otros autores refieren que al añadir la PAAF, los valores de sensibilidad y especificidad se ven incrementados al 96,7% y 95,5%, respectivamente²⁸.

Las tres limitaciones más importantes de la ecoendoscopia son:

1. Variabilidad interoperator, ya que se trata de una técnica operador dependiente.
2. Valoración de lesiones estenosantes, debido a la dificultad que supone atravesarlas y porque además dificulta la valoración de la invasión tumoral.
3. Evaluación tras QT neoadyuvante, por la alta tasa de sobreestadificación como consecuencia de los cambios inflamatorios y de fibrosis secundarios al tratamiento³².

1.7.3. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

En relación con la estadificación T, la TC tiene una precisión diagnóstica limitada en los tumores más superficiales (T1-T3). Sin embargo, puede aportar gran información en los tumores más invasivos, excluyendo la presencia de invasión de estructuras adyacentes en tumores T4 y determinando así su posible resecabilidad³⁶. La invasión de la aorta se sospecha cuando el contacto entre esta y el tumor es mayor de 90° o cuando el triángulo graso que se forma entre el esófago, la aorta y la columna vertebral está obliterado. Asimismo, la invasión de las vías aéreas se sospechará cuando exista impronta del tumor sobre la pared de la tráquea o la pared bronquial o la presencia de fístula traqueoesofágica³⁷.

Al contrario que con la ecoendoscopia, la TC es una técnica menos precisa en la valoración de la extensión ganglionar, ya que el criterio de tamaño (sospechosa de malignidad en ganglios con eje corto mayor de 10 mm en tórax y abdomen o eje corto mayor de 5 mm en cadenas supraclaviculares), es un mal predictor de infiltración tumoral debido a que es posible encontrar ganglios aumentados de tamaño secundarios a un proceso inflamatorio, e incluso ganglios infiltrados con tamaño dentro de la normalidad²⁸.

Asimismo, en la estadificación inicial debería realizarse una TC de tórax y abdomen con contraste oral e intravenoso, incluyendo la pelvis cuando esté clínicamente indicado, para

valorar la existencia de metástasis a distancia, siendo los órganos más frecuentemente afectados el hígado, los pulmones, el hueso y las glándulas suprarrenales^{28,38}.

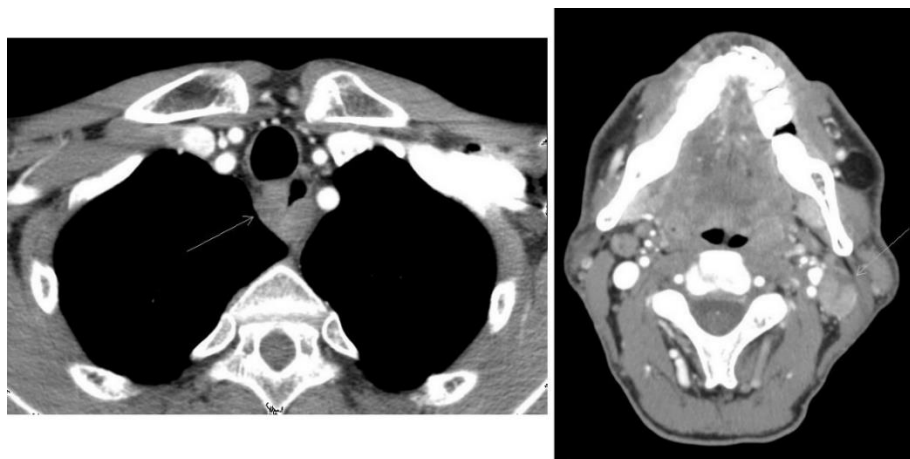


Figura 15. TC con contraste intravenoso. Engrosamiento concéntrico de las paredes del tercio superior del esófago (imagen izquierda, flecha) y adenopatía en el nivel IIa izquierdo (imagen derecha, flecha) en paciente con CCE estadio IVB.

En el seguimiento de los pacientes con CE tratados con intención curativa se recomienda la realización de una TC cada 6 meses durante los 2 primeros años, y posteriormente cada año los siguientes 3-4 años²⁸.

1.7.4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET/TC)

1.7.4.1. DEFINICIÓN

La PET/TC es una técnica de imagen molecular que permite la visualización y cuantificación de distintos procesos biológicos. Se trata de una herramienta de la Medicina Nuclear cuyo crecimiento en los últimos años ha sido exponencial y cuya utilización más frecuente es el área de la oncología, tanto en la estadificación inicial de múltiples tumores, como en la valoración de la respuesta al tratamiento, el seguimiento o la sospecha de recaída, valoración del nódulo pulmonar solitario, guía de biopsia o planificación de RT.

Esta modalidad se basa en el uso de radionúclidos (isótopos radiactivos) emisores de positrones que tras su aniquilación con un electrón del medio dan como resultado dos fotones

gamma de igual dirección y sentidos opuestos, cada uno de ellos con una energía de 511 keV, los cuales son detectados por coincidencia por parte del tomógrafo con forma de anillo³⁹.

El radiofármaco universalmente utilizado es la [¹⁸F]FDG, es decir, fluordesoxiglucosa (FDG) marcada con el radionúclido ¹⁸Flúor [¹⁸F] (Figura 16). La [¹⁸F]FDG es un análogo de la glucosa, por lo que penetra en la célula mediante difusión facilitada a través de las proteínas transportadoras de membrana GLUT. Una vez dentro de la célula, en el citosol y al igual que la glucosa, la [¹⁸F]FDG inicia la vía glicolítica con la fosforilación en el carbono 6 por parte de la hexoquinasa para dar lugar a la 2-flúor-2-desoxiglucosa-6-fosfato. Sin embargo, el siguiente paso que es la isomerización para la formación de la fructosa-6-fosfato mediada por la enzima fosfoglucosaisomerasa, no tiene lugar en el caso de la [¹⁸F]FDG debido a que carece de grupo hidroxilo en el carbono-2, fundamental para que se pueda llevar a cabo. Por tanto, la [¹⁸F]FDG no puede ser metabolizada y sufre atrapamiento metabólico⁴⁰ (Figura 17).

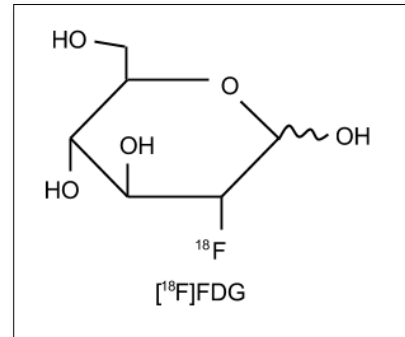


Figura 16. Estructura química de la molécula 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa.

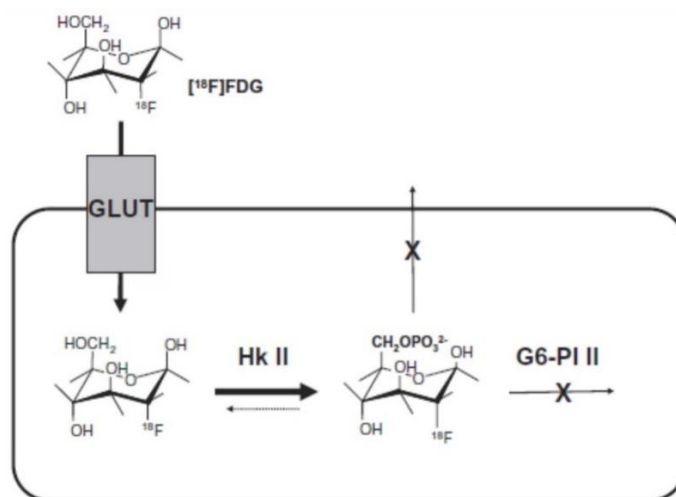


Figura 17. Atrapamiento metabólico de la [¹⁸F]FDG. HK, hexoquinasa; G6-PI, glucosa-6-fosfatasa.

Los estudios PET/TC con [¹⁸F]FDG se utilizan para la patología tumoral, procesos infecciosos, para la viabilidad miocárdica o la sarcoidosis cardiaca y en cerebro para el estudio de demencia, epilepsia interictal y/o glioblastoma recurrente⁷.

En cuanto a la patología tumoral, la captación de la [¹⁸F]FDG con mayor avidez por los procesos malignos se debe al incremento de la glicólisis que muestran las células neoplásicas como consecuencia de su metabolismo fundamentalmente anaeróbico, provocando un incremento en el número de transportadores de membrana GLUT y un aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica. Aunque el rendimiento energético de la vía anaerobia es menor que el de la vía oxidativa, en la primera la velocidad en la que se obtiene la energía es mucho mayor, lo que se traduce en un elevado consumo de glucosa, convirtiendo a la [¹⁸F]FDG en un indicador indirecto de proliferación celular³⁹.

1.7.4.2. PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y ACTIVIDAD DE [¹⁸F]FDG A ADMINISTRAR

Todos los pacientes deben acudir al Servicio de Medicina Nuclear con, al menos, 4 horas de ayuno y buena hidratación (1,5 litros de agua). También deben evitar el ejercicio intenso los dos días previos a la prueba⁴¹.

Es importante controlar los niveles de glucosa en sangre, ya que esta compite con la [¹⁸F]FDG para entrar en las células. Por ello, antes de la inyección del radiofármaco debe medirse la glucemia, siendo aceptables niveles de hasta 10 mMol/l. Los pacientes diabéticos insulino dependientes no deben administrarse la insulina lenta o la de acción intermedia el mismo día de la prueba, mientras que las insulinas de acción rápida y acción corta deben inyectarse 4 y 6 horas antes de la administración del radiofármaco, respectivamente⁴¹.

No obstante, aunque debe hacerse todo lo posible para reducir la glucemia a niveles normales y la insulinemia a niveles bajos, en pacientes con diabetes inestable o mal controlada, la hiperglucemia no debería representar una contraindicación absoluta para el estudio, ya que en estos pacientes no perjudica el valor clínico de la prueba⁴¹.

El embarazo es una contraindicación relativa, debiendo sopesar los beneficios y los riesgos de realizar la exploración⁴¹. No se recomienda interrumpir la lactancia debido a que la cantidad de [¹⁸F]FDG excretada en la leche materna después de un estudio PET/TC se encuentra dentro de los niveles permitidos para el lactante, según las organizaciones internacionales^{42,43}. Sin embargo, debido a la acumulación de [¹⁸F]FDG en la mama, se recomienda que el contacto entre la madre y el bebé sea limitado en las 12 horas siguientes a la inyección del radiofármaco, para evitar la exposición externa a la radiación emitida por la madre⁴³.

Previo a la inyección del radiofármaco, se realiza una breve historia clínica del paciente en la que se recoge el motivo de consulta, los posibles tratamientos previos administrados y la existencia de procesos infecciosos-inflamatorios, granulomatosos y/o traumatismos recientes. Asimismo, se anotan la altura y peso del paciente, la glucemia y en mujeres en edad fértil, la fecha de la última regla y el resultado de la prueba de embarazo.

La actividad de [¹⁸F]FDG recomendada en adultos es de 3,5-4,5 MBq por kilogramo de peso, administrada de forma intravenosa, que deberá ajustarse en función del tipo de cámara utilizada y modo de adquisición de las imágenes. En la población pediátrica y en los adolescentes se puede calcular la actividad a administrar conforme a las recomendaciones de la European Association of Nuclear Medicine^{44,45}.

Una vez inyectado el radiofármaco, el paciente debe permanecer durante 60 minutos en una habitación con temperatura adecuada para evitar la activación de la grasa parda.

1.7.4.3. ADQUISICIÓN DEL ESTUDIO Y PROCESADO DE IMÁGENES

Previo a iniciar el estudio, se solicita al paciente que orine, ya que la [¹⁸F]FDG se elimina por vía urinaria y su acumulación en la vejiga puede dificultar la valoración metabólica de la pelvis.

A continuación, se adquieren imágenes desde la base del cráneo hasta el tercio superior de los fémures con los brazos por encima de la cabeza, a excepción de los pacientes con tumor primario localizado en el esófago cervical, en los que los brazos se colocan hacia abajo.

Finalmente, las imágenes son procesadas en una estación de trabajo con un software específico por el Médico Nuclear, que evaluará su calidad y, si es necesario, realizará algún estudio complementario.

1.7.4.4. EVALUACIÓN VISUAL DE LA IMAGEN PET

Una vez adquiridas las imágenes PET/TC en condiciones óptimas, es importante conocer e interpretar correctamente la distribución fisiológica de la [¹⁸F]FDG en los diferentes tejidos. Además, en cada uno de ellos, la intensidad de captación puede mostrar gran variación dentro del rango de normalidad:

- **Cerebro y médula espinal:** se observa elevada captación en la corteza cerebral y ganglios basales que refleja la elevada tasa metabólica neuronal y su preferencia por la glucosa como fuente de energía. La captación en la sustancia blanca es muy baja, y la captación en cerebelo es ligeramente menor a la del córtex. También se considera normal un aumento focal en el vermis. En la columna vertebral, a menudo se puede observar captación medular de leve a moderada intensidad.
- **Tejido linfoide:** en amígdalas palatinas y adenoides se puede apreciar captación elevada debido a un proceso inflamatorio. Habitualmente esta captación es bilateral, pero también unilateral, lo cual puede ser un problema cuando se trata de pacientes con linfoma o tumor de cabeza y cuello. Frecuentemente puede observarse leve captación en ganglios reactivos cervicales, axilares, mediastínicos e inguinales. Los ganglios aumentados de tamaño con leve captación son de baja probabilidad de malignidad cuando el tumor primario presenta elevada avidéz por la [¹⁸F]FDG. Sin embargo, en ganglios de pequeño tamaño y leve captación, no puede descartarse la presencia de micrometástasis.
- **Glándulas salivales:** habitualmente se evidencia captación leve a moderada en parótidas y submandibulares de forma bilateral y simétrica. En caso de apreciar captación asimétrica, esta puede ser secundaria a sialoadenitis, atrofia, obstrucción ductal o cambios post-radioterapia. Un aumento focal podría estar en relación con un ganglio intraparotídeo o una neoplasia.
- **Lengua y cuerdas vocales:** la captación en estas estructuras puede minimizarse tratando de que el paciente no hable, beba o coma durante el periodo de captación tras la inyección del radiofármaco.
- **Tiroides:** la captación difusa puede ser fisiológica o ser secundaria a una tiroiditis inespecífica (tiroiditis subaguda, enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto). La captación focal podría estar en relación con cáncer de tiroides, por lo que debe estudiarse mediante ecografía.
- **Timo:** la captación en el timo involucionado normalmente es indistinguible del tejido conectivo adyacente. Sin embargo, puede observarse captación moderada en pacientes jóvenes y en adultos con rebote tímico secundario a QT. Si la captación es significativamente más alta que en los casos previos, debería tenerse en cuenta la posible presencia de un timoma, un carcinoma tímico o un linfoma.

- **Mamas:** la captación leve subareolar es normal. En la fase post-ovulatoria puede observarse captación moderada. Durante la lactancia puede evidenciarse captación moderada a elevada. En la ginecomastia también puede apreciarse leve a moderada captación del radiofármaco. La necrosis grasa tras lumpectomía puede presentar captación leve a moderada de forma persistente.
- **Pulmones:** cuando se encuentran correctamente aireados, presentan mínima captación en relación con los tejidos blandos y el pool vascular. El tejido broncovascular lobular o segmentario muestra mayor captación que el pulmón aireado.
- **Corazón:** la captación es extremadamente variable, pudiendo ser desde mínima a muy elevada dependiendo de los niveles de glucosa, insulina y ácidos grasos libres en sangre. Captación focal puede verse en los músculos papilares.
- **Pool vascular:** la actividad relativa en el pool vascular disminuye con el tiempo mientras el radiofármaco va siendo captado por los tejidos diana y eliminado a través del tracto urinario. En pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento puede estar retrasado.
- **Hígado:** característicamente muestra un patrón heterogéneo de captación de leve a moderada intensidad, que puede dificultar la evaluación de lesiones de pequeño tamaño. Los focos de pequeño tamaño son particularmente problemáticos cuando no hay correlación estructural, ya que pueden representar tanto metástasis como simplemente ruido de fondo. La intensidad de captación del hígado sano es ligeramente más alta que la del bazo, siendo de menor intensidad cuando existe infiltración grasa o cirrosis.
- **Bazo:** la captación es habitualmente homogénea y de menor intensidad respecto al hígado. La intensidad puede ser mayor en la hipertensión portal. El aumento difuso de la captación de moderada intensidad puede verse en la hematopoyesis secundaria a anemia o tras QT y/o tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta captación debe distinguirse del patrón de captación elevado y a menudo heterogéneo característico de sepsis o infiltración por linfoma o leucemia.
- **Tracto gastrointestinal:** la captación puede ser variable. A menudo se ve captación elevada en estómago y colon, especialmente en ciego, colon ascendente y rectosigma. En ciego se ha atribuido a concentración de tejido linfoide en las

placas de Peyer. En otras localizaciones, puede ser debido a peristalsis. La captación moderada es común en la unión gastroesofágica ya sea fisiológica o secundaria a esofagitis crónica por reflujo gastroesofágico. La captación elevada que afecta a largos segmentos de intestino (más frecuentemente en el colon) se ve habitualmente en diabéticos tratados con Metformina. La captación segmentaria puede estar en relación con colitis o, en el íleo distal, a enfermedad de Crohn activa. La actividad focal de elevada intensidad comúnmente es fisiológica o artefactual, aunque sin poder descartar adenoma o adenocarcinoma.

- **Glándulas adrenales:** las captaciones focales pueden ser problemáticas debido a que son una localización común de metástasis y también de nódulos benignos/adenomas.
- **Tracto urinario:** la captación es muy elevada de forma invariable, salvo en casos de insuficiencia renal. En lesiones parenquimatosas, incluso con leve actividad, debería levantar sospechas sobre la existencia de carcinoma de células renales. La captación focal en uréteres es habitualmente secundaria a peristalsis.
- **Sistema musculoesquelético:** la captación es leve, pero puede incrementarse con la actividad (ejercicio, trabajo físico...). La captación muscular difusa habitualmente refleja unos niveles aumentados de insulina tanto en diabéticos resistentes a la insulina o pacientes que han comido en las 4 horas previas al estudio. La captación focal puede aparecer en puntos de traumatismo reciente o tras cardioversión.
- **Hueso:** la mayor parte de la captación ósea es de leve intensidad y manifiesta la actividad de la médula ósea. La captación en médula ósea puede aumentar de forma difusa en la anemia o en la inflamación crónica, y de forma muy marcada tras QT. También puede apreciarse captación periarticular en la artritis activa o en la inserción tendinosa en casos de entesopatía.
- **Ovarios y útero:** en la cavidad uterina puede verse captación moderada a mitad del ciclo menstrual (aproximadamente en el momento de la ovulación) y durante el flujo menstrual, así como en el útero postparto. La endometritis puede mostrar similar grado de captación, por lo que debería excluirse con la historia de la paciente. En una mujer postmenopáusica, esta captación siempre es anormal y debe descartarse hiperplasia endometrial o carcinoma. Durante la ovulación, puede observarse captación focal ovárica. Un proceso maligno en ovario puede tener

características similares, pudiendo repetirse la PET/TC a las dos o más semanas para ver si disminuye la intensidad de captación o se resuelve en caso de tratarse de un proceso benigno.

- **Testículos y escroto:** habitualmente muestran captación moderada de forma simétrica. En caso de captación asimétrica, puede reflejar un tumor en el lado hipercaptante, o torsión o infarto en el lado hipocaptante. A menudo pueden observarse hidroceles, que se presentan como áreas con ausencia de captación del radiofármaco y densidad líquida en la TC.
- **Próstata:** la captación habitualmente es leve, incluso en casos de hipertrofia benigna de próstata. La captación focal e intensa de localización central normalmente está en relación con excreción urinaria uretral. Si la captación no es central, esta puede estar en relación con prostatitis o carcinoma de próstata. No obstante, debe tenerse en cuenta que muchos cánceres de próstata no presentan avididad por la [^{18}F]FDG⁴⁶.

1.7.4.5. CUANTIFICACIÓN DE LA IMAGEN PET/TC

Los equipos PET/TC proporcionan una serie de parámetros cuantitativos:

- **SUV (valor de captación estándar):** refleja la cantidad de [^{18}F]FDG en una región, normalizada por la actividad inyectada y la distribución corporal, cuantificándose en g/ml. A partir del SUV, se puede obtener el SUV máximo (**SUV_{máx}**), que corresponde a la actividad radiactiva del voxel con mayor captación, y el SUV medio (**SUV_{med}**) tumoral, ambos normalizados por el peso del paciente.
- **SUL (valor de captación estándar normalizado por la masa magra corporal):** es el producto del SUV tumoral multiplicado por la masa magra corporal y dividido por el peso total del paciente.
- **MTV (volumen metabólico tumoral):** tras determinar un SUV concreto, el MTV se define como el volumen tumoral medido en cm^3 que presenta un SUV igual o mayor al umbral propuesto, permitiendo valorar la carga tumoral local o total. Fue introducido por Larson et al.⁴⁷ en 1999.

- **TLG (glicólisis tumoral total):** es el producto del SUVmed multiplicado por el MTV, combinando con ello la información volumétrica con la metabólica. También fue propuesto por Larson et al.⁴⁷ en 1999.
- **TLR:** tasa de captación al dividir el SUVmáx tumoral entre el SUVmed del hígado.
- **SUR:** tasa de captación al dividir el SUVmáx tumoral entre el SUVmed del pool vascular^{48,49}.

1.7.4.6. INDICACIONES DE LA [¹⁸F]FDG PET/TC EN EL CE

Se han descrito 7 indicaciones de la PET/TC en el CE:

- **Valoración de la invasión locorregional (estadificación T):** la PET/TC no es capaz de valorar de forma precisa la invasión tumoral en comparación con las técnicas de imagen previamente descritas, especialmente la ecoendoscopia⁵⁰. Además, debido a que la [¹⁸F]FDG es captada en procesos no tumorales, pueden darse falsos positivos como en la esofagitis, ya sea péptica o infecciosa, o en pacientes a los que se les ha dilatado una región previamente estenótica. Por otro lado, también pueden observarse falsos negativos en tumores de pequeño tamaño, habitualmente menores de 8 mm, dependiendo de la resolución clínica del equipo, alcanzando una sensibilidad de hasta el 43% en tumores T1⁵¹. Sin embargo, la sensibilidad aumenta cuando la invasión tumoral es mayor, alcanzando el 83% en tumores T2, el 97% en tumores T3, y hasta el 100% en tumores T4⁵².

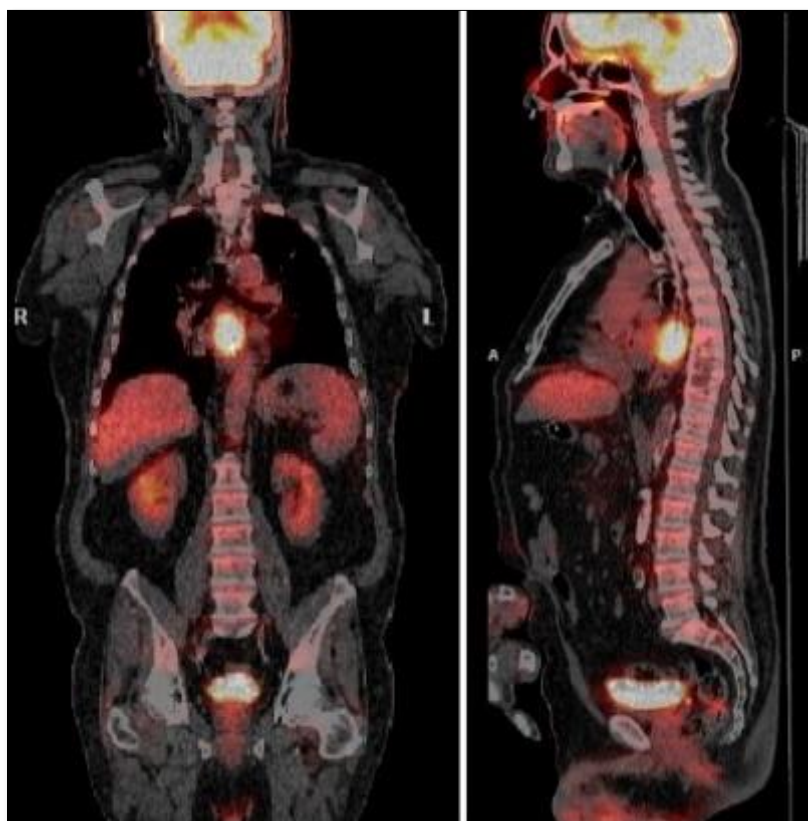


Figura 18. [¹⁸F]FDG PET/TC. Engrosamiento concéntrico e hipermetabólico de las paredes del esófago torácico medio en paciente con carcinoma epidermoide T2N0M0.

- **Valoración de la infiltración ganglionar (estadificación N):** la evaluación de la afectación ganglionar adyacente al tumor primario puede estar limitada debido al enmascaramiento de la misma producido por la elevada captación del radiofármaco por parte del tumor primario, provocando con ello falsos negativos⁵³. Sin embargo, para la determinación de la afectación ganglionar a distancia, la PET/TC ha mostrado ventajas sobre las herramientas de estadificación clásicas⁵⁴.
- **Valoración de la existencia de metástasis a distancia (estadificación M):** es donde la [¹⁸F]FDG PET/TC ha mostrado mayor ventaja respecto a la ecoendoscopia y la TC, incluso identificando tumores sincrónicos no infrecuentes en cabeza y cuello, pulmón o estómago, por el abuso de alcohol y tabaco²⁸. La sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis a distancia es del 71% y 93%, respectivamente⁵⁴. Se ha observado que la PET/TC es capaz de identificar un cambio del estadio de la enfermedad clínicamente relevante en aproximadamente el 15% de los casos que, basados en los datos aportados por la

TC o la ecoendoscopia, podrían haberse considerado una enfermedad potencialmente resecable^{52,55}.

- **Valoración de la respuesta al tratamiento:** para ello es fundamental disponer de un estudio metabólico basal. La [¹⁸F]FDG PET/TC ha demostrado ser la mejor técnica de imagen, ya que la actividad metabólica puede discriminar entre la persistencia de tumor viable y tejido necrótico/cicatricial⁵⁶. Se recomienda realizar el estudio de respuesta al tratamiento al menos 3 semanas después de su finalización⁵⁷, aunque se ha visto que la realización de una PET/TC durante su administración (interim PET/TC) puede identificar pacientes respondedores y no respondedores, permitiendo a su vez modificar el tratamiento de los enfermos que lo precisen⁵⁸⁻⁶⁰. Comparada con la TC para este propósito, el estudio metabólico ha demostrado mayor precisión⁶¹.

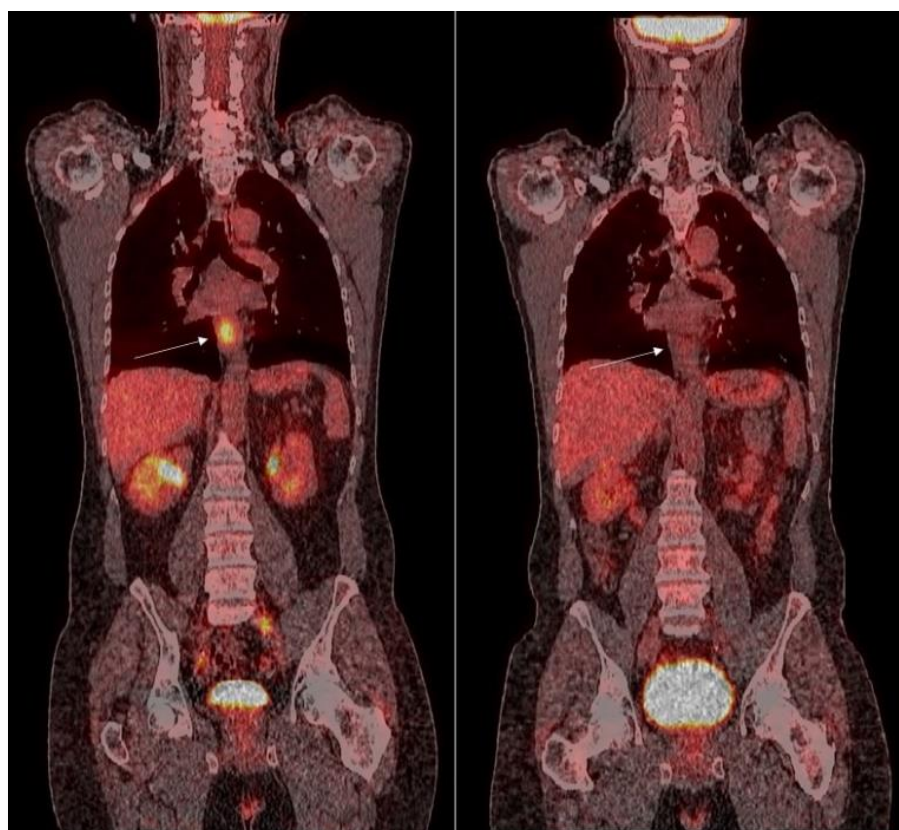


Figura 19. [¹⁸F]FDG PET/TC. Lesión hipermetabólica en esófago torácico inferior (imagen izquierda, flecha) con respuesta completa al tratamiento (imagen derecha, flecha), en paciente con adenocarcinoma T2N0M0.

- **Diagnóstico de recurrencia:** se trata de otro papel destacado de la [^{18}F]FDG PET/TC, donde ha mostrado una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 66-75% en la detección de recidiva locorregional y a distancia^{62,63}.
- **Guía de biopsia:** estaría indicada en las lesiones dudosas evidenciadas en la TC que posteriormente en la PET/TC mostraran actividad metabólica, lo cual a su vez podría modificar el plan terapéutico. También puede considerarse en pacientes sin patología oncológica conocida, pacientes con CE en remisión completa prolongada que muestren nuevas lesiones o en pacientes con más de un tumor primario⁶⁴.

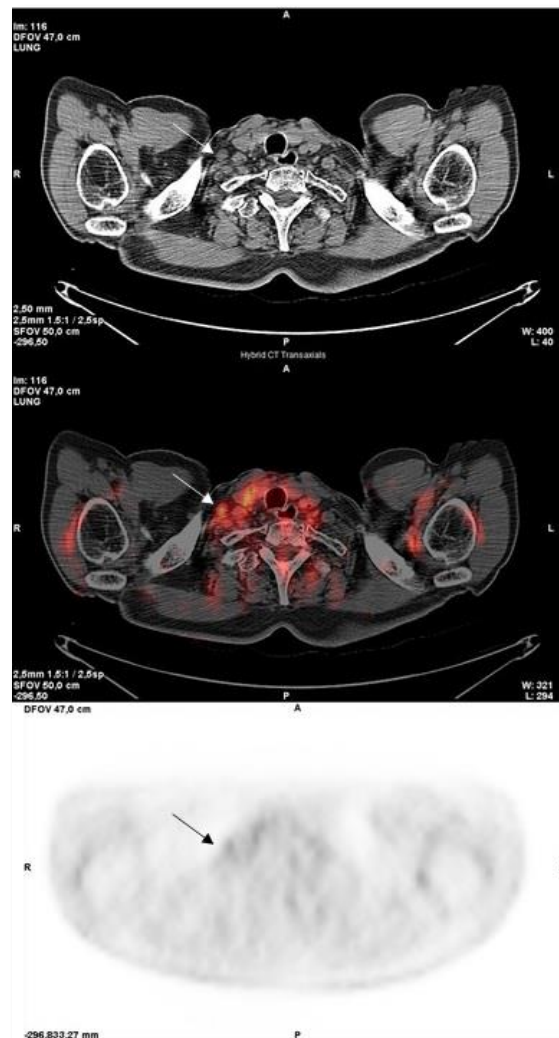


Figura 20. [^{18}F]FDG PET/TC. Adenopatía hipermetabólica supraclavicular derecha que posteriormente fue biopsiada con diagnóstico anatomopatológico de metástasis de carcinoma epidermoide, cambiando así la estadificación y el manejo del paciente.

- **Planificación de RT:** el uso de la PET/TC en el CE parece mejorar la definición del volumen tumoral objetivo en comparación con la TC sola. Además, permite una mejor preservación del corazón y pulmones sanos y disminuye el riesgo de que no se incluyan los márgenes del tumor⁶⁵.

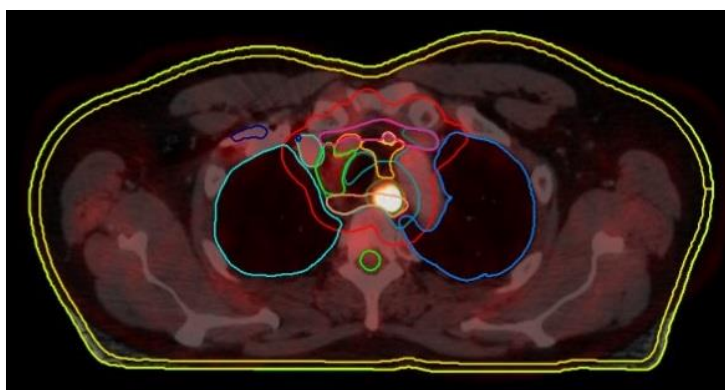


Figura 21. Planificación de RT. Curvas de isodosis.

1.7.4.7. VALOR DE LA [¹⁸F]FDG PET/TC PARA PREDECIR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

En los últimos años se están realizando estudios para valorar si los diferentes parámetros cuantitativos proporcionados por el equipo PET/TC, así como el uso de los criterios PERCIST 1.0 (PET Response Criteria In Solid Tumors 1.0)⁶⁶, los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1)⁶⁷ y los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud)⁶⁸ (Tabla 9), son capaces de predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Tabla 9. Criterios de respuesta al tratamiento PERCIST 1.0, RECIST 1.1 y de la OMS

	PERCIST 1.0	RECIST 1.1 ^b	OMS
Respuesta completa	Resolución completa de la captación de [¹⁸ F]FDG en todas las lesiones (actividad menor al hígado e indistinguible del fondo)	Desaparición de todas las lesiones diana y los ganglios muestran un eje corto menor de 10 mm	Desaparición de todas las lesiones conocidas en no menos de 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución del 30% o más del SULpico ^a de las lesiones	Disminución del 30% o más de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana	Disminución del 50% o más de la carga tumoral ^c
Progresión de la enfermedad	Incremento del 30% o más del SULpico ^a de las lesiones o aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas	Incremento del 20% o más de la suma de las lesiones diana con un aumento absoluto de 5 mm o aparición de nuevas lesiones	Incremento del 25% o más de la carga tumoral ^c
Enfermedad estable	No se cumplen los criterios anteriores	No se cumplen los criterios anteriores	No se cumplen los criterios anteriores

^a SULpico: SUL en un volumen de interés de 1 cm³ de la lesión con mayor hipermetabolismo.

^b lesión medible: más de 10 mm; n.º lesiones diana: hasta 2 por órgano y 5 en total; adenopatías diana: más de 15 mm, no diana: 10-15 mm, no patológicas: menos de 10 mm.

^c carga tumoral: suma del producto de las dimensiones máximas de las lesiones.

Predicción de la respuesta al tratamiento

Song et al.⁶⁹ sugirieron que la respuesta histopatológica de los tumores con elevada actividad metabólica puede estar relacionada con el cambio de SUV (Δ SUV) entre los estudios pre y post-quimiorradioterapia neoadyuvante, pudiendo predecir así la respuesta patológica antes de la cirugía. En cuanto al SUV, Huang et al.⁷⁰ concluyeron que la avidéz de los tumores primarios por la [¹⁸F]FDG se correlacionaba significativamente con la estadificación T patológica (pT) de la enfermedad. Además, observaron una precisión del 82,8% para predecir la persistencia de tumor viable tras quimiorradioterapia (QRT) al aplicar un SUV_{máx} de 3,4 como valor de corte. Domachevsky et al.⁷¹ observaron que en pacientes con CE localmente avanzado, el MTV con valor de corte del 42% y del 50% se correlacionaba con respuesta histopatológica a la QRT neoadyuvante. Jiang et al.⁷² concluyeron que tanto el MTV como el SUV_{máx} obtenidos en la PET/TC basal servían para predecir los resultados de la RT o QRT, mostrando el primero de ellos mayor efecto predictivo. Tixier et al.⁷³ sugirieron que las características de la distribución intratumoral de la actividad metabólica en la PET/TC basal conducen a una mejor estadificación de la enfermedad en el contexto de predecir la respuesta al tratamiento, con una sensibilidad del 76%-92%.

Sin embargo, existen otros estudios como el de Gillham et al.⁷⁴ que han encontrado que la PET/TC no es efectiva para predecir la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante.

Una de las limitaciones más importantes en la valoración de la respuesta al tratamiento de las imágenes metabólicas es la existencia de procesos inflamatorios locorreionales que pueden provocar falsos positivos por captaciones inespecíficas y que por tanto limitan su interpretación⁵⁶.

Otra limitación de la PET/TC que puede justificar estos resultados contradictorios es el amplio rango de valores de corte utilizados para diferenciar a los pacientes respondedores de los no respondedores, haciendo muy difícil la estandarización del método⁵⁶.

Valor pronóstico

Roedl et al.⁷⁵ mostraron que la disminución del volumen tumoral entre los estudios pre o post-QRT neoadyuvante se asociaba con la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG, y que era mejor predictor de la respuesta histopatológica que el descenso del SUV, los criterios RECIST 1.1 y los criterios de la OMS.

Monjazeb et al.⁷⁶ observaron un tiempo medio de supervivencia de 38 meses y una tasa de SG a los 2 años del 71% en pacientes que alcanzan respuesta completa en la PET/TC postratamiento, mientras que en los pacientes no respondedores el tiempo medio de supervivencia era de 11 meses y la tasa de SG a los 2 años del 11%.

También se ha descrito que los pacientes con enfermedad ganglionar con avidéz por la [¹⁸F]FDG en el estudio basal tienen peor pronóstico. En este sentido, Yasuda et al.⁷⁷ observaron que el grupo de pacientes sin afectación linfática en la PET/TC inicial mostró mayor SLP a los 5 años (75,1%), mayor SG (70%) y menor recurrencia postoperatoria (24%), que el grupo de pacientes con afectación linfática en el estudio metabólico basal, con valores del 29,6%, 30,3% y 69,2%, respectivamente. En el estudio de Hamai et al.⁷⁸ se observó que el estatus linfático determinado por el PET/TC realizado antes de la QRT neoadyuvante es un factor predictivo independiente tanto para la SLP como para la SG.

Chang et al.⁷⁹ estudiaron en 61 pacientes con CE si los parámetros cuantitativos y volumétricos aportados por los estudios PET/TC pre y post-QRT proporcionaban datos sobre la supervivencia libre de recidiva (SLR) y la SG, observando que los pacientes con un cambio porcentual de la TLG ($\Delta\%$ TLG) mayor del 48% entre estudios, mostraban mejor SLR y SG. Jayachandran et al.⁸⁰ estudiaron a 37 pacientes con CE en estadio I-IVA que fueron tratados con QRT con o sin cirugía posterior, evidenciando que tanto la TLG como el MTV usando un umbral de 2,5 en la PET/TC post-QRT son predictores de respuesta y supervivencia; sin

embargo, el SUV_{máx} no sería adecuado como parámetro pronóstico ni para predecir la respuesta al tratamiento.

Nakajo et al.⁸¹ observaron que los criterios PERCIST 1.0 eran capaces de predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante con QRT y el pronóstico de la enfermedad, con una SLP de 27 meses para los pacientes con respuesta metabólica completa (RMC) versus 2 meses para los pacientes con respuesta metabólica parcial (RMP) al tratamiento; y una SG de 98 meses para la RMC y de 5 meses para la RMP. Metser et al.⁸² concluyeron que la valoración de la respuesta a la QRT neoadyuvante con el PERCIST 1.0 puede correlacionarse con el pronóstico del CE, al observar supervivencia significativamente mayor en los pacientes con RMC y RMP respecto a los pacientes con enfermedad metabólicamente estable (EME) o progresión metabólica de la enfermedad (PME). Yap et al.⁸³ observaron que los pacientes con elevado grado metabólico (SUV_{máx} mayor o igual a 7) en las adenopatías visualizadas en la PET/TC basal previa a la QRT con intención curativa tenían peor pronóstico que aquellos con adenopatías con menor grado metabólico (SUV_{máx} menor de 7). Asimismo, en el análisis multivariante se observó que el SUV_{máx} ganglionar era el mayor predictor independiente de SG, SLP, supervivencia libre de progresión ganglionar y supervivencia libre de metástasis a distancia. Sin embargo, el SUV_{máx} determinado en el tumor primario no tuvo valor predictivo significativo en ninguna de ellas.

Hofheinz et al.⁸⁴ observaron que el MTV analizado en la PET/TC pretratamiento era el parámetro de elección para la estratificación del riesgo en el CE. Además, sugirieron que el SUR proporciona información pronóstica más allá de la aportada por los parámetros clínicos, aunque no se trata de un factor independiente del MTV. Bütof et al.⁸⁵ investigaron si la PET/TC realizada antes de administrar QRT con intención curativa en pacientes con CE podría proporcionar información pronóstica independiente, y si el SUR era capaz de mejorar el valor pronóstico del valor de captación del radiofármaco, observando que tan solo este último parámetro de todos los estudiados era factor pronóstico independiente para la SG y la supervivencia libre de metástasis a distancia.

Sin embargo, Piessen et al.⁸⁶, al analizar el cambio porcentual de SUV ($\Delta\%SUV$) entre los estudios PET/TC pre y post-QRT neoadyuvante, concluyeron que este parámetro aportado por el equipo no se correlaciona con la supervivencia a largo plazo en pacientes con CE localmente avanzado. En este mismo sentido, en un estudio prospectivo observacional que incluía 119 pacientes y en el que se evaluó el $\Delta\%SUV$ entre los estudios PET/TC pre y post-QRT neoadyuvante, Vallböhmer et al.⁸⁷ también consideraron que este parámetro metabólico no se correlaciona con el pronóstico de los pacientes con CE. Hagen et al.⁸⁸ evaluaron el valor predictivo de la captación de [¹⁸F]FDG medida en la PET/TC basal y la realizada 14 días

después de completar la QRT neoadyuvante, no evidenciando diferencias estadísticamente significativas para la SLE entre los pacientes con RMC o RMP, EME y PME.

Los resultados contradictorios observados tanto en la valoración de la respuesta al tratamiento como en el valor pronóstico de la PET/TC que muestran varios estudios pueden ser debidos a la actividad de [¹⁸F]FDG administrada, momento y forma en el que se evalúa la respuesta al tratamiento, la elevada variabilidad de los puntos de corte alcanzados en los parámetros cuantitativos proporcionados por la PET/TC, técnicas utilizadas y objetivos, y el pequeño número de pacientes incluidos en muchos de los estudios⁵⁶.

Lo anteriormente expuesto pone de manifiesto los resultados dispares o incluso contradictorios reportados en la literatura, planteando la necesidad de desarrollar estudios que determinen la utilidad de los parámetros cuantitativos de la PET/TC.

1.7.4.8. OTROS RADIOFÁRMACOS PET EN EL ESTUDIO DEL CE

Existen grupos de trabajo que han valorado la utilización de otros radiofármacos en el CE, como Sohda et al.⁸⁹, que observaron un aumento de la especificidad en la estadificación ganglionar con el uso de L-[3-¹⁸F]- α -metiltirosina en pacientes con CCE. Chao⁹⁰ describió que al usar [¹⁸F]F-timidina se conseguía diferenciar con mayor exactitud entre inflamación y tumor residual durante el tratamiento neoadyuvante.

Por otro lado, Yue et al.⁹¹, con el uso de [¹⁸F]FETNIM, el cual evalúa la hipoxia tumoral, sugirieron que un SUV_{máx} elevado en el estudio PET/TC predice una pobre respuesta a la QRT. No obstante, esta conclusión debe tomarse con muchas precauciones ya que se consideró un estudio con múltiples limitaciones. Por otro lado, en una revisión sistemática de Peerlings et al.⁹², se llegó a la conclusión de que la evaluación de las condiciones microambientales del tumor, como la hipoxia intratumoral, es importante para predecir la respuesta al tratamiento. Sin embargo, en el caso concreto del CE, son necesarios más estudios para su validación.

Se ha observado el posible uso de otros radiofármacos en el CE como el [¹⁸F]F-MISO⁹³, aunque no se han realizado estudios evaluando sus resultados en la estadificación de la enfermedad, la respuesta al tratamiento o el seguimiento.

1.7.5. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM no se emplea sistemáticamente en la valoración del CE, estando su papel más dirigido a la resolución de las limitaciones o dudas surgidas con el uso del resto de técnicas. En este sentido, la mayor resolución de contraste tisular de la RM respecto a la TC y a la PET/TC puede aportar luz a las dudas sobre la existencia de infiltración tumoral a estructuras adyacentes²⁸. La precisión de la RM alcanza el 81% en la valoración de la infiltración de la pared del esófago comparado con los hallazgos histológicos⁹⁴.

Además, puede tener un papel importante en la detección de ganglios locorreionales infiltrados usando secuencias STIR y de difusión, con una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del 81%, 95% y 95%, respectivamente^{28,95}.

En cuanto a su uso para la valoración de la respuesta al tratamiento, la RM puede tenerse en consideración en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con resultados en la TC y la PET/TC contradictorios²⁸.

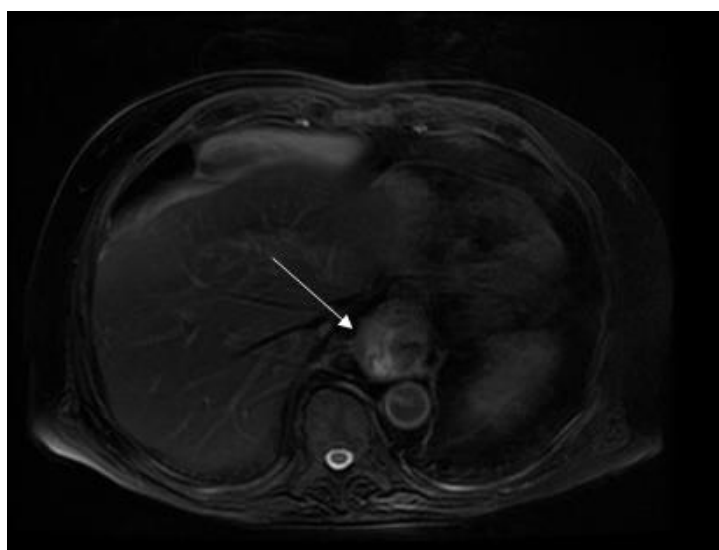


Figura 22. Resonancia magnética. Imagen axial potenciada en T2 en la que se observa una lesión con captación de gadolinio en esófago torácico inferior, en paciente con adenocarcinoma T2N1M0.

1.8. TRATAMIENTO

Para determinar el plan terapéutico más adecuado es fundamental la valoración multidisciplinar, donde deberían intervenir los patólogos, radiólogos, médicos nucleares, oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, enfermería y nutricionistas⁹⁶. El tratamiento recomendado depende del estadio del tumor, localización, histología y comorbilidad⁶.

1.8.1. TRATAMIENTO CURATIVO

1.8.1.1. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En las lesiones tempranas del esófago, cada vez son más utilizadas las técnicas endoscópicas como la ablación por radiofrecuencia, la resección endoscópica de la mucosa (REM) o la disección endoscópica de la submucosa (DES) con intención preventiva y curativa^{97,98}.

En la displasia de alto grado y en la de bajo grado, incluso multifocal, la REM combinada con la ablación por radiofrecuencia puede prevenir la progresión de estas lesiones a CE⁹⁹⁻¹⁰².

El CE superficial se reseca de forma satisfactoria mediante DES en el 90% de los casos, siendo el riesgo de estenosis la complicación más importante (5%)¹⁰³. Además, esta técnica ofrece una alta tasa de resección completa del CE en estadio inicial (92,7%) y una baja tasa de recurrencia local (0,3%)¹⁰⁴.

Estos procedimientos, en los que se preserva el esófago, proporcionan mayor calidad de vida comparados con la esofagectomía, por lo que las guías recomiendan estas técnicas en el AE T1a¹⁰⁵. Sin embargo, las técnicas endoscópicas se asocian con un riesgo incrementado de recurrencia tumoral local comparado con la esofagectomía¹⁰⁶. Además, en los pacientes con infiltración superficial de la submucosa, la esofagectomía mejora el pronóstico, mientras que la DES es una buena opción para pacientes no aptos para la cirugía o la QRT definitiva⁶.

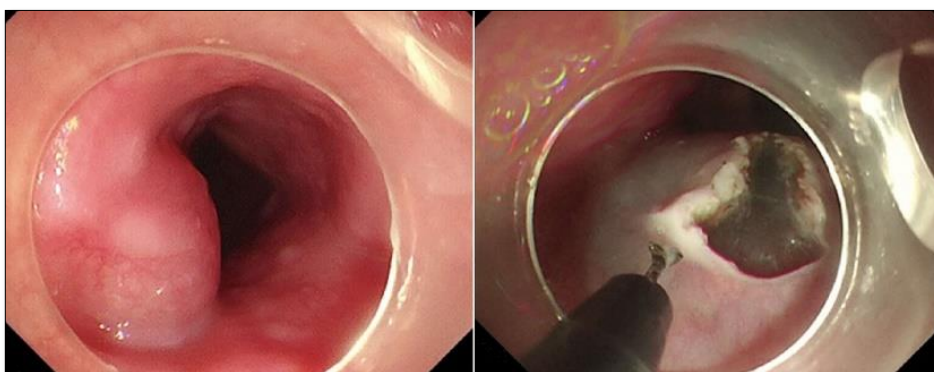


Figura 23. Tratamiento endoscópico. Resección de un tumor submucoso del esófago. Fuente: Du et al.¹⁰⁷

1.8.1.2. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

En el CE localmente avanzado (tumor que afecta más allá de la submucosa o existe afectación ganglionar, sin metástasis a distancia; mayor o igual a T2 o N positivo, M0) se requiere, además de cirugía, QT o QRT⁶. Un metaanálisis de 24 ensayos aleatorizados¹⁰⁸ sugirió que tanto la QT como la QRT neoadyuvantes mejoraban la SG en pacientes con CE operable. En un ensayo clínico aleatorizado¹⁰⁹ no se encontraron diferencias entre tumores en estadio I y estadio II tratados con QRT neoadyuvante comparados con cirugía sola. Además, en los pacientes con tumores en estadio menor o igual a T2N0 se recomienda realizar directamente cirugía, aunque la identificación de estos pacientes en los estudios prequirúrgicos es un reto. Además, en los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante, es recomendable realizar un estudio de reestadificación antes de la esofagectomía¹⁰⁵.

El tratamiento neoadyuvante tiene una influencia negativa sobre aspectos de la calidad de vida en relación con la salud (CVRS) durante la administración del mismo, a excepción de la disfagia, la cual normalmente suele tratarse^{110,111}. La mayor parte de los pacientes recupera la CVRS antes de la cirugía¹¹², no observándose diferencias en la recuperación postoperatoria entre los pacientes que reciben terapia neoadyuvante y los que se realizan únicamente cirugía¹¹³.

Tratamiento oncológico del CCE

El tratamiento estándar adoptado para muchos de los pacientes con CCE que se realizarán esofagectomía es el protocolo CROSS, que consiste en administrar QT neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel con RT concomitante. Con este esquema de tratamiento se observó un incremento de la mediana de supervivencia, alcanzando los 81,6 meses en estos pacientes, respecto a los 21,1 meses que mostraban los pacientes tratados

únicamente mediante cirugía^{114,115}. En este sentido, también se ha observado un incremento de la SG en el seguimiento a largo plazo de pacientes que recibieron QT neoadyuvante basada en cisplatino y fluorouracilo seguida de cirugía, comparado con los pacientes con cirugía sola^{116,117}.

Sin embargo, no todos los pacientes con CCE necesitarían cirugía. Varios ensayos clínicos han evidenciado una supervivencia similar al comparar la QRT definitiva con la QRT seguida de cirugía, especialmente en aquellos pacientes con respuesta adecuada a la QRT. No obstante, no hay resultados que comparen de forma directa la actitud conservadora con la cirugía inmediata. Dado que las tasas de recurrencia local son más elevadas con un enfoque no quirúrgico, se recomienda la vigilancia estrecha y la cirugía de rescate cuando esté indicada, ya que este planteamiento puede dar lugar a tasas de supervivencia similares a la QRT y cirugía¹¹⁸⁻¹²⁰.

Tratamiento oncológico del AE

El AE es menos radiosensible que el CCE. En todos los pacientes operables con AE potencialmente curable debe considerarse la realización de QT o QRT neoadyuvante⁶. El esquema estándar de QT utilizado es el platino-fluoropirimidina, con el que se ha observado mejora en la supervivencia^{116,117,121,122}, con resultados de hasta un incremento del 5% a los 5 años¹¹⁷. Una vez establecida la administración de QT, es preferible la instauración de dos ciclos, ya que administrar más no mejora la SG¹²³.

La aplicación de QT perioperatoria en la que los ciclos prescritos son administrados antes y después de la cirugía, es otra alternativa terapéutica que ha mostrado incrementar la SG a los 5 años del orden del 13-14% en estudios con esquemas de tratamiento basado en cisplatino y fluorouracilo^{121,122}. Más recientemente, se ha visto un incremento sustancial de la supervivencia a los 3 años al usar un esquema de QT perioperatoria basado en fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino y docetaxel, el cual podría convertirse en el nuevo estándar de tratamiento¹²⁴.

La QRT neoadyuvante también puede considerarse en pacientes con AE^{115,125}, ya que ha demostrado un incremento de la SG, aunque de menor entidad comparada con el CCE¹¹⁵. Además, esta debería limitarse a pacientes con tumor menor o igual a T3 que tenga menos de 5 por 8 cm en los ejes axiales^{114,115}.

El consenso es que tanto la QRT neoadyuvante como la QT neoadyuvante o perioperatoria son opciones adecuadas de tratamiento, aunque la toxicidad significativa (mayor o igual al grado 3), que podría conllevar neutropenia y náuseas, es menos común en pacientes que reciben el esquema carboplatino-paclitaxel más RT concomitante^{121,126}.

La QT de inducción (administrada en el CE avanzado o localmente avanzado con la intención de reducir la carga tumoral o convertir la enfermedad en curable) seguida de QRT no ha demostrado que mejore la supervivencia^{127,128}.

1.8.1.3. QRT DEFINITIVA O CON INTENCIÓN CURATIVA

La QRT es superior a la RT en pacientes con CE tanto de CCE como de AE no candidatos a cirugía, incluyendo aquellos con tumor esofágico cervical⁶.

El esquema de QRT más frecuentemente utilizado es el cisplatino-fluorouracilo más RT, el cual aumenta la mediana de supervivencia¹²⁹. Un esquema de QT basado en oxaliplatino combinado con RT también es de elección¹³⁰. La dosis de radiación es mayor en la QRT definitiva que en la usada de forma estándar en la QRT neoadyuvante; sin embargo, se ha visto que su intensificación no mejora el control local o la supervivencia¹³¹. Asimismo, no hay datos de ensayos controlados y aleatorizados que apoyen el uso de braquiterapia en este contexto⁶.

1.8.1.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía continúa siendo la única modalidad de tratamiento para tumores en estadios tempranos, para el tumor cT2N0 y tumores T1a y T1b tras REM no radical o fallida^{109,132}.

Enfoque quirúrgico

La resección con márgenes libres de enfermedad es importante desde el punto de vista pronóstico^{133,134}. La cirugía mínimamente invasiva parece asociarse a menos complicaciones pulmonares (neumonía, empiema, mediastinitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, atelectasia, insuficiencia respiratoria, hemorragia postoperatoria, fuga anastomótica, hernia de hiato...) que los enfoques toracoabdominales^{135,136}. En cuanto a la supervivencia alcanzada, no se han evidenciado grandes diferencias entre los diferentes enfoques establecidos¹³⁷⁻¹⁴¹. El hecho de estandarizar un tratamiento quirúrgico puede ser más importante desde el punto de vista pronóstico que seleccionar un procedimiento concreto sobre otro¹⁴². Los pacientes a los que se les ha practicado una esofagectomía a menudo presentan problemas relacionados con la CVRS, dificultades para comer, malnutrición y pobre supervivencia a largo plazo⁶. La técnica quirúrgica utilizada, la extensión de la linfadenectomía, la pérdida de sangre o la duración de la intervención parecen tener poca influencia en la CVRS postoperatoria¹⁴³⁻¹⁴⁵. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias tempranas tienen efectos negativos tanto a corto como a largo

plazo¹⁴⁶, como por ejemplo el reflujo, la disfagia o las dificultades para comer que se han observado hasta 10 años después de la intervención¹⁴⁷.

Por otro lado, la evidencia científica disponible apoya la centralización de la esofagectomía, ya que se ha observado que tanto el mayor volumen hospitalario como el mayor volumen de intervenciones realizadas por cirujano mejoran el pronóstico^{148,149}.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela puede ser útil en la estadificación del CE en estadios tempranos realizando imágenes híbridas SPECT/TC (tomografía computarizada por emisión de fotón único)¹⁵⁰. Sin embargo, los resultados de esta técnica en el CE avanzado, CE localmente avanzado o en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante son pobres, por lo que su uso no está recomendado en estos pacientes^{150,151}.

Linfadenectomía

La evidencia científica indica que debe realizarse una linfadenectomía adaptada a cada caso que permita una evaluación adecuada del estadio patológico del tumor⁶.

1.8.2. TRATAMIENTO PALIATIVO

Selección del paciente

El objetivo de la terapia paliativa es controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, preservar una CVRS tan buena como sea posible y prolongar la supervivencia, que es menor de 6 meses en pacientes con CE metastásico sin tratamiento⁶. La mayor parte de los pacientes diagnosticados de CE no son aptos para recibir un tratamiento curativo o desarrollarán recurrencia tumoral a pesar del tratamiento curativo llevado a cabo^{114,115,117}. El tratamiento paliativo será necesario en pacientes con tumor en estadio avanzado en el momento del diagnóstico o con metástasis a distancia.

Tratamiento local

El problema más frecuente es la disfagia, para la cual el tratamiento óptimo sería la colocación de un stent metálico y la adición de braquiterapia intraluminal¹⁵².

Tratamiento sistémico

La QT mejora la supervivencia comparada con el uso del mejor tratamiento de soporte¹⁵³, aunque el beneficio es discreto, por lo que debe sopesarse su aplicación en relación a los efectos secundarios que provoca. La primera línea de QT incluye el platino y una fluoropirimidina, y la adición de un tercer fármaco debe considerarse en pacientes con buena

salud⁶. Los esquemas que consideran tres medicamentos incluyen la epirrubicina o el docetaxel, que pueden mejorar la respuesta tumoral, aunque también incrementan la toxicidad^{121,154}. En este sentido, el esquema cisplatino, fluorouracilo y docetaxel se asocia a altas tasas de neutropenia⁶. Además, se ha cuestionado el papel de las antraciclinas en la obtención de beneficios adicionales^{155,156}. En los pacientes con AE, el tumor debe someterse a pruebas de detección de la

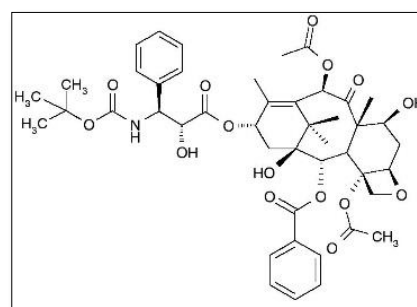


Figura 24. Estructura química de la molécula docetaxel

sobreexpresión del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), y si se identifica un alto nivel de expresión del mismo, podría utilizarse el anticuerpo monoclonal anti-HER2 trastuzumab junto con QT con cisplatino-fluoropirimidina⁶.

La segunda línea de QT puede considerarse en pacientes con un estado funcional mantenido (0-1); el beneficio en supervivencia media del uso de QT citotóxica es de 6 semanas, lo que lleva a una mediana de SG de aproximadamente 5 meses¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Los fármacos más apropiados incluyen el docetaxel, el paclitaxel y el irinotecan⁶. Los anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular, ramucirumab, proporcionan un beneficio equivalente a la QT citotóxica en pacientes con AE metastásico al ser usado como único medicamento de segunda línea¹⁶⁰. El ramucirumab, combinado con el paclitaxel, se asocia con un pequeño aumento de la mediana de supervivencia¹⁵⁷.

Terapias emergentes

La agresividad del CE unida a la diseminación temprana, la rápida recurrencia tumoral y el pobre pronóstico ponen de manifiesto la necesidad de investigar nuevas terapias médicas¹⁶¹. Sin embargo, a excepción de los tumores con HER2 positivo, los ensayos clínicos controlados y aleatorizados de terapias dirigidas, incluyendo aquellos dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico y las vías de transición mesenquimal a epitelial, no han tenido éxito^{162,163}. La inmunoterapia usando anticuerpos monoclonales contra la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), pembrolizumab, ha mostrado resultados alentadores con tasas de respuesta del 29% en el CCE y del 40% en el AE¹⁶⁴. Además, los pacientes con PD-1 negativo también responden a los inhibidores del punto de control, con una respuesta radiológica del 12% al ser tratados con el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab. La tasa de respuesta radiológica se ve incrementada tanto en los PD-1 positivos como en los PD-1 negativos al añadir ipilimumab (anticuerpo anti proteína T-linfocito-asociada citotóxica 4 o anticuerpo anti-CTLA-4) a la terapia con nivolumab¹⁶⁵. Las terapias dirigidas asociadas al CE que se están investigando en

ensayos clínicos incluyen el HER2, la mucina 1, el antígeno carcinoembrionario y la molécula de adhesión celular epitelial⁶.

Cuidados de soporte

La disfagia rápidamente progresiva debe ser tratada tan pronto como sea posible y casi independientemente del estado general del paciente. En un enfermo con rápido deterioro se recomienda la colocación de un stent sin necesidad de seguimiento¹⁵².

En los pacientes con CE en tratamiento paliativo es frecuente ver un estado de malnutrición, que es peor que el observado en la mayor parte de los otros cánceres.

El deterioro de la CVRS a menudo es rápido, lo cual pone de relieve la urgencia de planificar con el paciente y la familia los cuidados a llevar a cabo los últimos días de vida, así como contactar con centros de salud, unidades de cuidados paliativos ambulatorios, residencias o asilos que tengan servicios de atención al final de la vida. Además, en muchos de los pacientes que han recibido tratamiento con intención curativa pero han desarrollado recurrencia tumoral, se recomiendan planificar los cuidados paliativos y de soporte tan pronto como se identifique la recurrencia⁶.

1.9. CONTROVERSIAS E INCERTIDUMBRES

1.9.1. CRIBADO

El aumento de la detección de lesiones premalignas y de tumores en fase temprana mejoraría el pronóstico. Sin embargo, el cribado generalizado mediante endoscopia puede no ser costoefectivo o clínicamente factible, o bien tolerado por algunos pacientes. Entre las alternativas futuras podría figurar el cribado de personas con alto riesgo cuidadosamente seleccionadas (una combinación de factores de riesgo) junto con el uso de técnicas de examen menos invasivas, como dispositivos ingeribles (CytospongeTM) o el test del aliento^{166,167}. Son necesarios más estudios de investigación antes de que estas técnicas puedan introducirse en la práctica clínica habitual.

1.9.2. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Tanto la QT como la QRT neoadyuvantes se asocian a reducción del estadio tumoral, aunque las tasas de respuesta completa son mayores tras la QRT, especialmente en pacientes con CCE^{115,116,121,122}. Sin embargo, en pacientes con AE, la baja dosis de QT administrada dentro del régimen de QRT neoadyuvante puede afectar negativamente al control sistémico de la enfermedad. En el ensayo clínico CROSS ya descrito previamente, se observó que se redujo globalmente la recurrencia metastásica a distancia, aunque no lo hizo de forma significativa a los 2 años al comparar con el brazo control¹¹⁵. En el caso de los pacientes con AE con alto riesgo de recurrencia metastásica podría preferirse un enfoque sistémico⁶. Por todo ello, son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados para dilucidar estas cuestiones.

1.9.3. CIRUGÍA TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El estadio tumoral tras la QRT neoadyuvante parece ser mejor predictor pronóstico a largo plazo que el estadio clínico del tumor en su presentación¹⁶⁸. Algunos estudios indican que un aumento del tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía de las actuales 4-6 semanas a más de 12 semanas, podría mejorar la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante tanto en el CCE como en el AE, pudiendo incrementar a su vez la tasa de resección completa^{169,170}. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado posterior se observó que este factor no influía en los resultados postoperatorios a corto plazo¹⁷¹.

1.9.4. SEGUIMIENTO

Las pruebas son escasas en cuanto a la forma de optimizar el seguimiento de los pacientes que han recibido un tratamiento radical para el CE. Algunos estudios indican que las medidas CVRS pueden utilizarse para identificar la necesidad de intervención rápida después del tratamiento y para predecir la supervivencia¹⁷²⁻¹⁷⁵.

1.9.5. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Muchos pacientes con CE reciben un tratamiento sistémico a pesar de que la diseminación del tumor no se ha determinado antes del mismo. Estos pacientes puede que nunca lleguen a recuperarse de la cirugía antes de morir. Por ello, existe la necesidad de desarrollar

nuevos métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad para una evaluación más precisa del estadio clínico del tumor, mediante el desarrollo de nuevos radiofármacos⁶.

También serían valiosos nuevos biomarcadores que pudieran ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Más allá del HER2, no existen biomarcadores disponibles que permitan la selección del tratamiento en pacientes con CE operable. La optimización y el desarrollo de las herramientas terapéuticas existentes pueden mejorar aún más la supervivencia del CE. Sin embargo, se necesitan estrategias novedosas para la detección temprana de tumores y nuevos tratamientos para lograr avances en el pronóstico de esta patología⁶.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, cobra especial relevancia determinar los factores pronósticos relativos a la respuesta a la QRT que puedan ayudar a personalizar el enfoque terapéutico.

* * *

2. HIPÓTESIS

La PET/TC con [¹⁸F]FDG es un estudio de imagen ampliamente utilizado en la estadificación, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento del CE ya que es capaz de modificar el manejo de los pacientes. En los últimos años se han realizado múltiples estudios en los que se ha evaluado el valor pronóstico de los diferentes parámetros metabólicos cuantitativos de la PET/TC que permitieran personalizar el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, los resultados encontrados hasta el momento son contradictorios, probablemente debido a las limitaciones inherentes a algunos de los parámetros utilizados, criterios de inclusión y exclusión o variabilidad entre instituciones (tiempo de ayuno y captación del radiofármaco, tipo de reconstrucción utilizada).

* * *

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de esta tesis fue determinar la utilidad de los parámetros cuantitativos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG como factores pronósticos para la respuesta al tratamiento oncológico, la supervivencia global, la supervivencia cáncer específica y la supervivencia libre de progresión en pacientes de nuestro entorno diagnosticados de cáncer de esófago.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la representatividad del grupo en estudio, lo que permitiría extrapolar los resultados a la población española con cáncer de esófago.
- Evaluar la respuesta al tratamiento oncológico administrado y su relación con diferentes parámetros metabólicos.
- Determinar de manera retrospectiva la evolución de los pacientes y su relación con diferentes parámetros metabólicos.

* * *

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

4.2 Técnicas realizadas

4.3 Tipos de tratamiento

4.4 Variables a estudio

4.5 Estudio estadístico

4.6 Revisión sistemática

4.7 Aspectos éticos y confidencialidad de datos

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Para este trabajo planteamos un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva.

4.1.2. ÁMBITO

- **Temporal**

Se evaluaron de forma retrospectiva 117 pacientes con el diagnóstico de cáncer de esófago a los que se les realizó un estudio PET/TC con [¹⁸F]FDG en el Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz entre enero de 2011 y diciembre de 2016.

La recogida de datos sobre la evolución de los pacientes finalizó en octubre de 2020, lo que permitió un seguimiento mínimo de 4 años.

- **Poblacional y geográfico**

Los pacientes con cáncer de esófago procedían de todas las Áreas Sanitarias de Extremadura (Badajoz, Mérida, Don Benito-Villanueva de la Serena, Llerena/Zafra, Cáceres, Coria, Plasencia y Navalmoral de la Mata).

4.1.3. POBLACIÓN A ESTUDIO

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico compatible de CCE o AE.
- Edad mínima al diagnóstico de 18 años.
- Realización de una PET/TC con [¹⁸F]FDG al diagnóstico, previo al tratamiento, incluyendo examen físico, examen de laboratorio y estudio radiológico mediante TC con contraste.

- **Criterios de exclusión:**

- Antecedente de neoplasia.

- Presencia de un tumor sincrónico (neoplasia de diferente histología detectada al mismo tiempo que el CE o hasta 6 meses después de su diagnóstico) o metacrónico (segunda neoplasia maligna diagnosticada más allá de 6 meses después del diagnóstico del CE).
- Seguimiento clínico incompleto.

La estadificación clínica (cTNM) de la enfermedad se realizó utilizando la clasificación descrita en la 8ª edición de la AJCC¹.

4.2. TÉCNICAS REALIZADAS

4.2.1. ESOFAGOSCOPIA Y BIOPSIA

En todos los pacientes se llevó a cabo una endoscopia digestiva alta que permitió la visualización directa de la tumoración y la toma de muestras histológicas. Se determinó el extremo proximal y distal de la neoplasia, así como su extensión.

Se tomó un mínimo de 6 muestras de la lesión para su estudio histológico.

En caso de diseminación submucosa o ante la presencia de ganglios locales sospechosos, se recurrió a la PAAF bajo control ecoendoscópico para establecer el diagnóstico anatomopatológico.

4.2.2. PET/TC CON [¹⁸F]FDG

La estadificación inicial de la enfermedad se realizó en todos los pacientes mediante un estudio PET/TC con [¹⁸F]FDG. Para determinar la respuesta al tratamiento y el seguimiento mediante estudio de imagen, se utilizó o bien la exploración metabólica o una prueba radiológica.

El estudio metabólico se adquirió en un sistema híbrido Discovery ST4 (General Electric Healthcare, Milwaukee, EE. UU.) (Figura 25), realizándose la exploración dentro de las 7 semanas previas al tratamiento. Antes de la inyección del radiofármaco, todos los pacientes hicieron ayuno de al menos 4 horas con una hidratación adecuada y nivel de glucemia inferior a

10 mMol/l. Se inyectó una dosis de [^{18}F]FDG de 3,5-4,5 MBq/kg. Después de un intervalo de 60 minutos, se adquirieron imágenes desde la base del cráneo al tercio superior de los fémures con los brazos por encima de la cabeza. Para el estudio TC no se utilizó contraste radiológico oral o intravenoso. Los parámetros de adquisición para el TC helicoidal fueron 110 keV, modulación del amperaje con máximo de 80 mA y grosor de corte de 3,75 mm. A continuación, se adquirieron las imágenes PET en 3D a 2 minutos por cama, cada una de ellas de 20 cm, matriz de 128x128, modo word, reconstrucción 3D con 2 iteraciones y un FOV (campo de visión) de 70 cm.



Figura 25. Sistema híbrido PET/TC Discovery ST4 (General Electric Healthcare) implantado en 2006 en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Para el procesado de las imágenes se utilizó el software Volume Viewer PET de la estación de trabajo Advantage Volume Share 4, GE Healthcare. Una vez realizadas las imágenes clave y los rangos paralelos de cada uno de los estudios, estos se grabaron en formato DICOM (Digital Imaging and Communication on Medicine) y se almacenaron en el PACS (Picture Archiving Communication System).

Los parámetros metabólicos que se cuantificaron fueron el SUV_{máx}, SUV_{med}, MTV y TLG. Estos dos últimos parámetros se calcularon con diferentes umbrales de isocontorno 3D basados en un SUV_{máx} de 2 y 2,5, así como en un SUV correspondiente al 40%, 50% y 60% del máximo.

En caso de afectación ganglionar y/o a distancia, se determinaron el SUV_{máx}, SUV_{med}, MTV y TLG, estos dos últimos a los diferentes umbrales previamente descritos.

Igualmente, se calcularon los SUV_{máx} y SUV_{med} del hígado para determinar los cocientes lesión/hígado correspondientes (SUV_{máx} tumoral/SUV_{máx} hígado, representado como Ratio-A, y SUV_{med} tumoral/SUV_{med} hígado, representado como Ratio-B), en el tumor primario, las lesiones ganglionares y a distancia, y en el conjunto de la carga tumoral. Para ello se dibujó un volumen de interés esférico con un diámetro de 3 centímetros a nivel del segmento VII hepático, de manera similar a la recomendada en la valoración PERCIST 1.0.

4.2.3. TC CON CONTRASTE INTRAVENOSO

La TC con contraste intravenoso se realizó en parte de los pacientes para planificación de RT y en parte de los mismos para valorar la respuesta al tratamiento y/o el seguimiento.

Los estudios se adquirieron en dos sistemas diferentes; en un TC MX16 Evo2 helicoidal de 16 cortes (Philips) (Figura 26), con unos parámetros de adquisición de 120 kV, 50 mA y un grosor de corte de 2 mm, y en un TC Philips Incisive helicoidal de 128 cortes (Philips) (Figura 27), con unos parámetros de 120 kV, 30 mA y un grosor de corte de 1 mm.



Figura 26. Sistema TC MX16 Evo2 helicoidal de 16 cortes (Philips) en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.



Figura 27. Sistema TC Incisive helicoidal de 128 cortes (Philips) en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

En ambos sistemas, las imágenes se adquirieron a los 30 segundos de la administración de iodixanol a una concentración de 320 mg de yodo/ml con técnica de doble bolo. Inmediatamente antes de realizar el estudio, los pacientes ingirieron cuatro vasos de agua como contraste oral negativo. En todos los casos se obtuvieron imágenes desde la región cervical inferior hasta las tuberosidades isquiáticas, incluyendo la región cervical cuando el tumor primario estaba en esta localización.

Una vez procesadas las imágenes, estas se grabaron en formato DICOM y se almacenaron en el PACS.

4.2.4. RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM se realizó en dos pacientes para valorar la respuesta al tratamiento.

Los dos estudios se adquirieron en una RM GreenLine Achieva 1.5T (Philips) (Figura 28) tras la administración de gadolinio 0,1 ml/kg. Se incluyeron secuencias rápidas potenciadas en T2 en el plano sagital que sirvieron como localizador; secuencias potenciadas en T1 y T2 en incidencia axial, recogiendo la totalidad de la lesión; y secuencias STIR y de difusión, obteniendo el correspondiente mapa de coeficiente de difusión aparente, también en incidencia axial y cubriendo la totalidad del tórax.



Figura 28. Sistema RM GreenLine Achieva 1.5T (Philips) en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Una vez procesadas las imágenes, estas se grabaron en formato DICOM y se almacenaron en el PACS.

4.2.5. GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Se realizó una gammagrafía ósea de cuerpo completo en un paciente ante la sospecha de progresión ósea de la enfermedad.

La gammagrafía ósea con [^{99m}Tc]Tc-HDP se adquirió en una gammacámara Symbia T2 SPECT/TC (Siemens, Múnich, Alemania) (Figura 29). No fue necesaria ningún tipo de preparación del paciente para la prueba. Se inyectó una dosis de [^{99m}Tc]Tc-HDP de 740 MBq. Las imágenes se adquirieron tras hidratación adecuada (1,5-2 litros de agua) mediante un rastreo continuo desde la cabeza a los pies a una velocidad de 15 cm/min, matriz 256x1024 y zoom de 1.



Figura 29. Gammacámara Symbia T2 SPECT/TC (Siemens) en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Para el procesado de las imágenes se utilizó una estación de trabajo Xeleris de GE Healthcare. Una vez realizadas las imágenes clave del estudio, estas se grabaron en formato DICOM y se almacenaron en el PACS.

4.3. TIPOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento administrado al grupo en estudio dependió del estadio tumoral, factores añadidos de comorbilidad y estado funcional del paciente.

De esta manera, los diferentes protocolos de tratamiento utilizados incluyeron el uso de QT, RT y cirugía, bien de manera aislada o mediante combinación de estos métodos. La terapia aplicada pudo ser definitiva, neoadyuvante o paliativa,

4.3.1. QUIMIOTERAPIA

Se utilizaron tres esquemas de tratamiento:

- **CROSS^{114,115}**: Es el protocolo de tratamiento más frecuentemente utilizado. Consiste en la administración semanal de carboplatino en dosis ajustada para alcanzar un área bajo la curva (ABC) de 2 mg/ml/minuto (días 1-8-15-22-29), y paclitaxel a dosis de 50 mg/m² de área de superficie corporal (días 1-8-15-22-29), junto con RT simultánea administrada en el transcurso de 5 semanas.
- **CDDP+5-FU**: Esquema de QT en el que se utiliza cisplatino en dosis de 75 mg/m² de área de superficie corporal y 5-fluorouracilo a dosis de 750-1.000 mg/m² de área de superficie corporal en infusión diaria durante 4 días, junto con radioterapia concomitante administrada en el transcurso de 5 semanas.
- **FOLFOX**: Esquema en el que se usa oxaliplatino a dosis de 85 mg/m² de área de superficie corporal (día 1), 5-fluorouracilo a dosis de 400 mg/m² de área de superficie corporal (día 1) y leucovorin a dosis de 200 mg/m² de área de superficie corporal (día 1), junto con RT simultánea administrada en el transcurso de 5 semanas.

4.3.2. RADIOTERAPIA

Se utilizó la radioterapia tridimensional conformada, siguiendo las normas ICRU 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements)¹⁷⁶.

La técnica de irradiación incluyó simulación virtual mediante TC helicoidal (desde el nivel de la mastoides hasta la segunda vértebra lumbar) sobre las regiones de interés, con el paciente inmovilizado en decúbito supino, en cuyas imágenes se determinaron los órganos críticos y los volúmenes blanco. Dicha simulación se llevó a cabo mediante un equipo TC Somatom Sensation Open (Siemens, Erlangen, Alemania). En función de las características tumorales, y según criterio del oncólogo radioterápico, se administró contraste oral para mejor definición del área esofagogástrica.

El GTV (volumen tumoral macroscópico) del tumor primario y de la afectación ganglionar regional se determinó usando la información suministrada por el estudio PET/TC y el estudio TC de alta resolución con contraste.

El CTV (volumen blanco clínico) del tumor primario se determinó con márgenes proximales y distales de 4 cm y un margen radial adicional de 0,5 cm añadido al GTV.

El CTV ganglionar se fijó añadiendo un margen craneocaudal y radial de 0,5 cm al GTV. En los casos de ausencia de infiltración ganglionar radiológica, el CTV se define en función de las áreas de riesgo por localización tumoral en el esófago¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

El PTV (volumen blanco planificado) abarcó un margen proximal y distal de 0,8 cm y un margen radial de 0,5 cm en base al CTV. Estas delimitaciones se realizaron en un sistema de planificación PCRT 3D (Técnicas Radiofísicas (TFR), Zaragoza, España).

Asimismo, sobre las imágenes de TC de simulación se delinearón los diferentes órganos de riesgo sobre los que debía limitarse la dosis de RT para evitar efectos adversos (médula espinal, pulmones, corazón más otros órganos que eran de interés según localización del tumor). La delimitación de los diferentes volúmenes blanco y el cálculo posterior de la dosimetría se realizaron en el planificador PCRT 3D (TFR, Zaragoza, España). La dosis prescrita se normalizó al isocentro procurando una cobertura del PTV con la isodosis del 95%.

Posteriormente, se procedió a la irradiación del PTV, que incluyó el tumor primario con margen de seguridad, los ganglios linfáticos infiltrados e identificados por estudio PET/TC o TC y los niveles ganglionares mediastínicos de riesgo. Para ello se utilizó un acelerador lineal Primus (Siemens, Erlangen, Alemania) (Figura 30), administrándose una dosis total de 41,4 a 45 Gy en esquemas preoperatorios y de 50,4 Gy en protocolos radicales, mediante multicampos conformados con multiláminas con fotones de 6 o 18 MV a una dosis por fracción y día de 1,8 Gy, 5 días a la semana en 23 a 28 fracciones de forma concurrente con la QT, habitualmente coincidiendo con el primer día del ciclo.



Figura 30. Acelerador lineal Primus (Siemens) en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

4.3.3. CIRUGÍA

A los pacientes se les realizó esofagectomía total o subtotal por vía transhiatal con anastomosis cervical (técnica de Orringer), por acceso combinado por vía abdominal y torácica derecha con anastomosis intratorácica (técnica de Ivor Lewis) o a través de resección por una triple vía (abdominal, torácica derecha y cervical izquierda) con anastomosis cervical (técnica de McKeown).

Si el paciente recibió QT neoadyuvante, el procedimiento quirúrgico se realizó entre las 4 y 8 semanas posteriores al mismo.

4.3.4. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La valoración de la respuesta al tratamiento se realizó entre uno y tres meses tras la finalización del mismo mediante estudio de TC o PET/TC con [^{18}F]FDG. Para ello se utilizaron los criterios RECIST 1.1 en el estudio radiológico y los criterios PERCIST 1.0 en la exploración metabólica^{66,67}; ambos criterios están resumidos en la Tabla 9 del apartado 1.7.4.7 *Valoración*

de la [^{18}F]FDG PET/TC para predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad de la Introducción. Se consideró la presencia de respuesta al tratamiento cuando esta fue completa y no respuesta si esta fue parcial, estable o hubo progresión.

La valoración de la respuesta al tratamiento fue llevada a cabo de manera conjunta por un médico nuclear y un radiólogo experimentados.

4.3.5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES

Los pacientes se evaluaron cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses a partir del tercer año de seguimiento. En cada caso se realizaron exámenes clínicos, análisis sanguíneos, estudios radiológicos (TC con contraste) y/o PET/TC con [^{18}F]FDG.

4.4. VARIABLES A ESTUDIO

La recogida de datos de las exploraciones metabólicas y radiológicas se realizó a partir del sistema de digitalización y administración de imágenes Centricity™ PACS/RIS/WEB de General Electric Healthcare. La valoración de la historia clínica electrónica se realizó a través del programa asistencial JARA del Servicio Extremeño de Salud. La información recopilada fue volcada en hoja de cálculo Excel de Microsoft Corporation (Washington, EE. UU.).

Las variables evaluadas en el estudio fueron un total de 68, que se recogen en la Tabla 10, e incluyen datos demográficos (4), parámetros tumorales (9), tratamientos y valoración (3), datos temporales (7), datos de supervivencia (3) y parámetros cuantitativos de la PET (46). Estos últimos ítems se determinaron con un software semiautomático, valorando cada una de las lesiones neoplásicas evidenciadas.

Tabla 10. Variables consideradas en el estudio.

Datos demográficos
Edad
Sexo
Progresión-recidivas
Exitus
Parámetros tumorales
Tamaño
Histología
Localización
Afectación ganglionar
Afectación a distancia
Clasificación TNM
Estadio
Localización de la recidiva
Método diagnóstico de la recidiva
Tratamientos y valoración
Tipo de tratamiento administrado
Método diagnóstico de evaluación de la respuesta
Tipo de respuesta
Datos temporales
Fecha de diagnóstico
Fecha del estudio PET/TC
Fecha de comienzo del tratamiento
Fecha de finalización del tratamiento
Fecha de la valoración de la respuesta al tratamiento
Fecha de recidiva
Fecha de exitus
Datos de supervivencia
Supervivencia global
Supervivencia cáncer específica
Supervivencia libre de progresión
Parámetros cuantitativos de la PET
Derivados del tumor primario (_T)
SUVmáx_T
SUVmed_T
MTV_T, basado en un SUV de 2,5
MTV2_T, basado en un SUV de 2
MTV40_T, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo
MTV50_T, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo
MTV60_T, basado en un SUV correspondiente al 60% del máximo
TLG_T, basado en un SUV de 2,5
TLG2_T, basado en un SUV de 2
TLG40_T, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo
TLG50_T, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo
TLG60_T, basado en un SUV correspondiente al 60% del máximo

Derivados de las lesiones ganglionares y a distancia (_C)
SUVmáx_C
SUVmed_C
MTV_C
MTV2_C
MTV40_C
MTV50_C
MTV60_C
TLG_C
TLG2_C
TLG40_C
TLG50_C
TLG60_C
Derivados de la suma de lesiones neoplásicas (_Comp)
SUVmáx_Comp
SUVmed_Comp
MTV_Comp
MTV2_Comp
MTV40_Comp
MTV50_Comp
MTV60_Comp
TLG_Comp
TLG2_Comp
TLG40_Comp
TLG50_Comp
TLG60_Comp
Derivados de los cocientes lesión/hígado
Ratio A_T (SUVmáx de lesión primaria/SUVmáx del hígado)
Ratio B_T (SUVmed de lesión primaria/SUVmed del hígado)
Ratio A_C (SUVmáx de lesiones ganglionares y a distancia/SUVmáx del hígado)
Ratio B_C (SUVmed de lesiones ganglionares y a distancia/SUVmed del hígado)
Ratio A_Comp (SUVmáx de la suma de lesiones neoplásicas/SUVmáx del hígado)
Ratio B_Comp (SUVmed de la suma de lesiones neoplásicas/SUVmed del hígado)

4.4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

- **Sexo:** 1- hombre / 2- mujer. Variable dicotómica.
- **Edad:** se tuvo en cuenta la edad al diagnóstico expresada en años. Variable continua.
- **Progresión-recidiva:** 1- sí / 2- no. Variable dicotómica. Se consideró progresión cuando una vez realizada la estadificación de la enfermedad y realizado el tratamiento correspondiente, en el estudio para valorar la respuesta al mismo se

observó la aparición de nuevas lesiones neoplásicas o las ya existentes habían aumentado de tamaño y/o grado de actividad metabólica o invadían estructuras adyacentes. Se consideró recidiva de la enfermedad cuando tras alcanzar respuesta completa al tratamiento en los estudios posteriores para la valoración al mismo, aparecían nuevas lesiones tumorales durante el seguimiento.

- **Exitus:** 1- sí / 2- no. Variable dicotómica.

4.4.2. PARÁMETROS TUMORALES

- **Tamaño:** expresado en milímetros. Variable continua.
- **Histología:** 1- CCE / 2- AE. Variable dicotómica.
- **Localización:** 1- esófago superior / 2- esófago medio / 3- esófago inferior, cada una de ellas clasificada a su vez teniendo en cuenta la histología. Variable discreta.
- **Afectación ganglionar:** 1- sí / 2- no. Variable dicotómica.
- **Afectación a distancia:** 1- sí / 2- no. Variable dicotómica.
- **Clasificación TNM:** se utilizó la 8ª edición de la clasificación TNM de la AJCC¹, ya descrita en el apartado 1.6 *Estadificación y clasificación pronóstica* de la *Introducción*.
- **Estadio:** se utilizó la 8ª edición de la clasificación TNM de la AJCC¹, ya descrita en el apartado 1.6 *Estadificación y clasificación pronóstica* de la *Introducción*. 1- IA / 2- IB / 3- IC / 4- IIA / 5- IIB / 6- IIIA / 7- IIIB / 8- IVA / 9- IVB. Variable discreta.
- **Localización de la recidiva:** 1- local / 2- visceral / 3- ganglionar / 4- ósea / 5- múltiple. Variable discreta.
- **Método diagnóstico de la recidiva:** 1- PET/TC / 2- TC / 3- RM / 4- clínica / 5- gammagrafía / 6- no realizado. Variable discreta.

4.4.3. TRATAMIENTO Y VALORACIÓN

- **Tipo de tratamiento administrado:** 1- cirugía / 2- QT / 3- QT-cirugía / 4- QRT / 5- QRT-cirugía / 6- RT / 7- RT-cirugía / 8- no realizado. Variable discreta.

- **Método diagnóstico de evaluación de la respuesta:** 1- TC / 2- PET/TC / 3- RM / 4- clínica / 5- gammagrafía / 6- laparotomía. Variable discreta.
- **Tipo de respuesta:** 1- progresión / 2- parcial / 3-estable / 4- completa / 5- no realizada. Variable discreta.

4.4.4. DATOS TEMPORALES

Todos los parámetros se anotaron como día/mes/año.

- **Fecha de diagnóstico**
- **Fecha del estudio PET/TC**
- **Fecha de comienzo del tratamiento**
- **Fecha de finalización del tratamiento**
- **Fecha de la valoración de la respuesta al tratamiento**
- **Fecha de recidiva**
- **Fecha de exitus**

4.4.5. DATOS DE SUPERVIVENCIA

El tiempo de evolución se cuantificó comenzando desde el primer día de tratamiento.

- **Supervivencia global (SG):** variable expresada en meses. Se consideró como el tiempo transcurrido entre la fecha del inicio del tratamiento y la fecha de muerte por cualquier causa.
- **Supervivencia cáncer específica (SCE):** variable expresada en meses. Se consideró como el tiempo transcurrido entre la fecha del inicio del tratamiento y la fecha de fallecimiento secundaria al CE.
- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** variable expresada en meses. Se consideró como el tiempo transcurrido entre la fecha del inicio del tratamiento y la fecha del diagnóstico de recurrencia o progresión.

4.4.6. PARAMETROS CUANTITATIVOS DE LA PET

Los parámetros cuantitativos de la PET fueron calculados con el software Volume Viewer PET de la estación de trabajo Advantage Volume Share 4, GE Healthcare.

- **Derivados del tumor primario (_T)**
 - **SUV_{máx_T}**: normalizado en base al peso corporal del paciente se expresó en g/ml. Se trata del voxel con mayor captación del tumor primario y se calculó dibujando un VOI (volumen de interés) esférico ajustado al contorno del mismo.
 - **SUV_{med_T}**: normalizado en base al peso corporal del paciente se expresó en g/ml. Se trata del SUV medio del tumor primario y se calculó dibujando un VOI ajustado al contorno del mismo.
 - **MTV_T, basado en un SUV de 2,5**: volumen de tumor primario expresado en cm³ que mostraba un SUV mayor o igual a 2,5 y que se calculó dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión.

El resto de parámetros MTV referidos a continuación también se calcularon dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de lesión y utilizando el umbral señalado en cada caso:

- **MTV_{2_T}, basado en un SUV de 2**
- **MTV_{40_T}, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo**
- **MTV_{50_T}, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo**
- **MTV_{60_T}, basado en un SUV correspondiente al 60% del máximo**
- **TLG_T, basado en un SUV de 2,5**: parámetro calculado de forma automática por el software Volume Viewer PET de la estación de trabajo Advantage Volume Share 4 tras dibujar un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión.

Igual que en el caso anterior, el resto de parámetros TLG también se calcularon dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión y utilizando el umbral señalado en cada caso.

- **TLG_{2_T}, basado en un SUV de 2**
- **TLG_{40_T}, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo**

- **TLG50_T, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo**
- **TLG60_T, basado en un SUV correspondiente al 60% del máximo**

- **Derivados de las lesiones ganglionares y a distancia (_C)**

Los siguientes parámetros fueron calculados con la misma metodología que en los comentados en el apartado previo, aunque aplicados tanto a las lesiones ganglionares como a las lesiones a distancia.

- **SUVmáx_C**
- **SUVmed_C**
- **MTV_C**
- **MTV2_C**
- **MTV40_C**
- **MTV50_C**
- **MTV60_C**
- **TLG_C**
- **TLG2_C**
- **TLG40_C**
- **TLG50_C**
- **TLG60_C**

- **Derivados de la suma de lesiones neoplásicas (_Comp)**

Los siguientes parámetros fueron calculados con la misma metodología que en los comentados en el primer apartado, aunque aplicados tanto al tumor primario, como a las lesiones ganglionares y las lesiones a distancia. Con ello, los parámetros representan al conjunto de la afectación neoplásica.

- **SUVmáx_Comp**
- **SUVmed_Comp**
- **MTV_Comp**

- **MTV2_Comp**
 - **MTV40_Comp**
 - **MTV50_Comp**
 - **MTV60_Comp**
 - **TLG_Comp**
 - **TLG2_Comp**
 - **TLG40_Comp**
 - **TLG50_Comp**
 - **TLG60_Comp**
- **Derivados de los cocientes lesión/hígado**
- Para calcular estos parámetros, se utilizaron el SUV_{máx} y el SUV_{med} ya obtenidos previamente y se determinó el SUV_{máx} y SUV_{med} dibujando un VOI con un diámetro de 3 centímetros a nivel del segmento VII hepático.
- **Ratio A_T (SUV_{máx} de lesión primaria/SUV_{máx} del hígado)**
 - **Ratio B_T (SUV_{med} de lesión primaria/SUV_{med} del hígado)**
 - **Ratio A_C (SUV_{máx} de lesiones ganglionares y a distancia/SUV_{máx} del hígado)**
 - **Ratio B_C (SUV_{med} de lesiones ganglionares y a distancia/SUV_{med} del hígado)**
 - **Ratio A_Comp (SUV_{máx} de la suma de lesiones neoplásicas/SUV_{máx} del hígado)**
 - **Ratio B_Comp (SUV_{med} de la suma de lesiones neoplásicas/SUV_{med} del hígado)**

4.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos recogidos se analizaron con el programa estadístico SPSS® (IBM, Nueva York, EE. UU.), versión 22.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, mostrando para las variables cuantitativas la media, el error estándar, la desviación estándar y los valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas se recogieron las frecuencias y, en su caso, el porcentaje en relación con la población a estudio.

Para valorar la normalidad de la distribución de los parámetros, se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de una distribución normal, para la comparación de los parámetros se utilizó la prueba t de Student y el análisis de la varianza para las variables cuantitativas, y la prueba Chi-cuadrado para las categóricas. Cuando el parámetro no presentaba una distribución normal, la comparación se llevó a cabo aplicando la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para las categóricas.

Mediante el análisis de las curvas ROC (receiver operator characteristic curve) y la aplicación del índice de Youden, se determinaron el valor de corte más apropiado y el área bajo la curva (ABC) de aquellos parámetros con significación pronóstica.

Para la estimación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para determinar diferencias estadísticas entre curvas el test Long-rank.

Se analizaron los posibles factores pronósticos utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresándose las covariables con el Odds ratio (Exp B), el intervalo de confianza (IC) del 95% y el nivel de significación.

Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor de p era menor de 0,05.

4.6. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se realizó una revisión sistemática del CE y de los parámetros metabólicos de la PET/TC a través del motor de búsqueda PubMed. Se revisaron artículos científicos relevantes publicados en inglés y español en humanos desde 1998 a 2021 empleando las siguientes palabras claves y operadores booleanos:

“Esophageal cancer” AND “PET” → 1.364 artículos potencialmente seleccionables.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “SUV” → 254 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “MTV” → 66 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “TLG” → 53 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “SUV” AND “MTV” → 38 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “SUV” AND “TLG” → 34 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “MTV” AND “TLG” → 35 artículos.

“Esophageal cancer” AND “PET” AND “SUV” AND “MTV” AND “TLG” → 24 artículos.

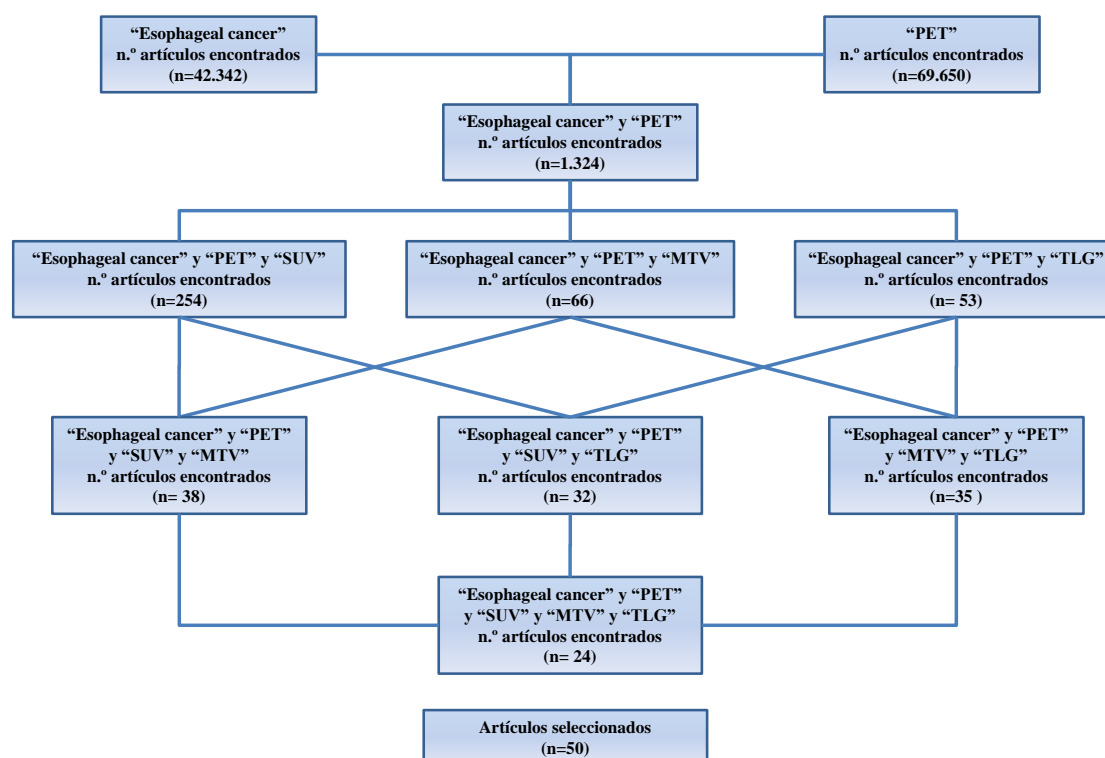


Figura 31. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de los estudios.

Para asegurar la calidad interna y externa en la selección de artículos, se emplearon revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis, libros y documentos.

Se excluyeron cartas al director, artículos sin relevancia, artículos duplicados y trabajos que no se ajustaban al tema de la tesis.

Tras aplicar todos estos criterios de búsqueda, se seleccionaron un total de 50 artículos en los que se estudiaba la utilidad de los parámetros metabólicos PET como factores pronósticos para la respuesta al tratamiento y/o la supervivencia en pacientes con CE.

Para la ayuda en la revisión y gestión de las citas bibliográficas se utilizó la aplicación Mendeley® (Elsevier), que ofrece un software capaz de alojar distintos registros en la base de datos o colección estructurada de información. Se alimenta de información identificada automáticamente y también manualmente a través de internet. Es gratuito y se integra con un programa de tratamiento de textos que permite construir las listas de referencias en distintos formatos de normas de publicación.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Se trató de un estudio observacional en el que los datos obtenidos procedían de la práctica clínica habitual. Una vez que la información de cada paciente se introducía en la base de datos, a este se le asignaba un número de caso y se eliminaban los datos de identificación, manteniéndose solo la edad y el sexo.

La información contenida en la base de datos para la realización de esta Tesis Doctoral fue anonimizada y solo fue accesible para el doctorando y los directores del trabajo.

Este estudio cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de Badajoz.

* * *

5. RESULTADOS

5.1 Población a estudio

5.2 Estadística descriptiva

5.3 Tratamientos administrado y respuesta a los mismos

5.4 Seguimiento de pacientes

5.5 Parámetros cuantitativos de la PET/TC

5.6 Parámetros de la PET como factores pronósticos en la respuesta al tratamiento

5.7 Curvas ROC y análisis de Kaplan-Meier

5.8 Análisis de supervivencia considerando parámetros metabólicos

5.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Del total de 117 pacientes evaluados, 7 fueron excluidos debido a la presencia de tumor sincrónico o metacrónico y 10 por un seguimiento clínico incompleto. De esta manera, el número final de pacientes que constituyeron el grupo en estudio fue de 100 (Figura 32).

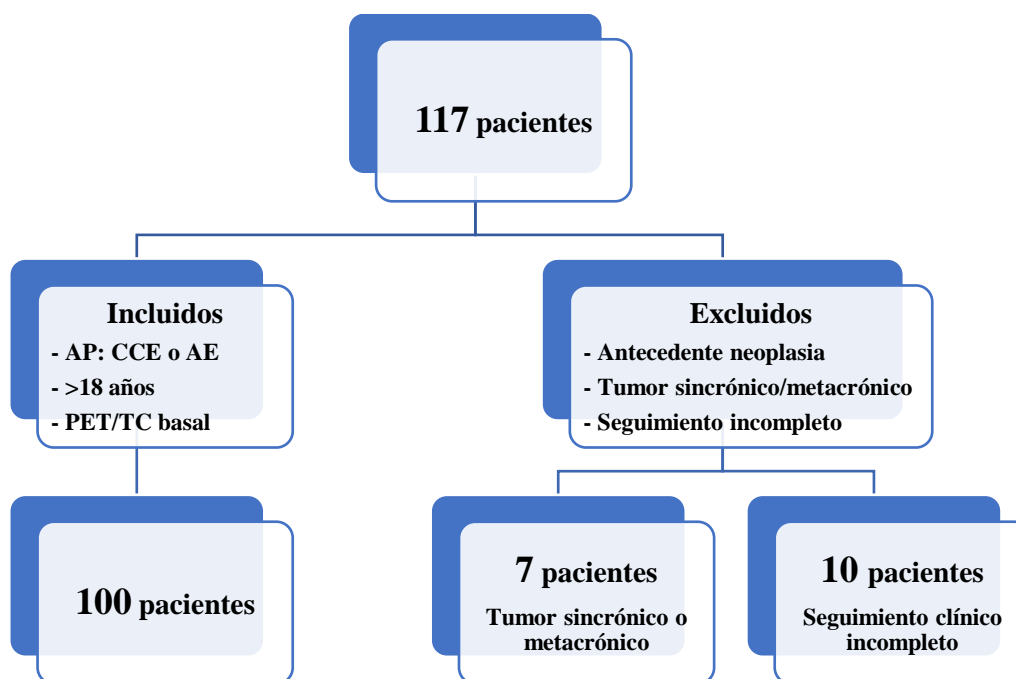


Figura 32. Esquema resumen de la población total evaluada (n=100) tras la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión.

5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las variables consideradas para la estadística descriptiva de la población fueron:

5.2.1 Variables demográficas

- Sexo
- Edad

5.2.2 Características tumorales

- Histología

- Localización
- Tamaño
- Afectación ganglionar y/o a distancia

5.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Sexo:** El 93% de los pacientes de nuestro grupo en estudio (n=100) eran hombres y el 7% mujeres (Figura 33).

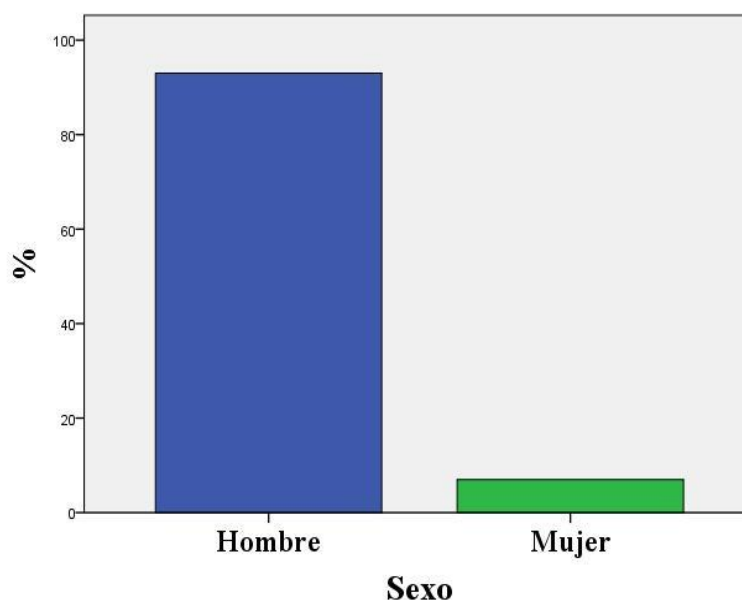


Figura 33. Distribución de la población total (n=100) con relación al sexo. Datos mostrados como porcentaje de pacientes.

- **Edad:** Considerando la población global, el 68% de los pacientes se encontraba dentro del intervalo de edad de 52-76 años (media ± 1 desviación estándar) (Figura 34).

La edad media de la población global fue de 63,7 años con una desviación estándar de $\pm 12,01$ años. Los hombres tenían una edad media de 63,6 años con rango de edad entre 33 y 85 años, mientras que las mujeres presentaron una media de edad de 65,6 años, con rango de entre 50 y 83 años (Tabla 11).

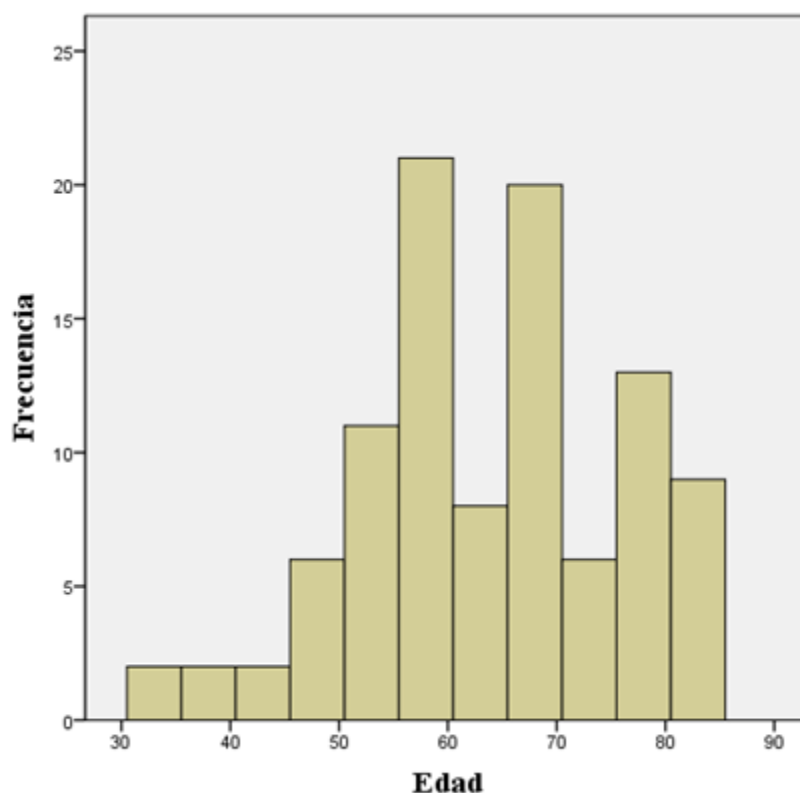


Figura 34. Histograma de frecuencias. Distribución de los casos (n=100) en función de la edad.

Tabla 11. Distribución de la población en estudio respecto al sexo junto con parámetros de edad de cada grupo.

	Parámetro	Valor (en años)
Hombres (93)	Media	63,6
	Error estándar	1,24
	Desviación estándar	11,96
	Mínimo	33
	Máximo	85
Mujeres (7)	Media	65,6
	Error estándar	5,10
	Desviación estándar	13,50
	Mínimo	50
	Máximo	83
Población global	Media	63,7
	Error estándar	1,20
	Desviación estándar	12,01
	Mínimo	33
	Máximo	85

La distribución del grupo de hombres presentaba un rango mayor que el evidenciado en el grupo de mujeres, con la presencia de un valor extremo inferior de 33 años (posición 16 en la base de datos). A pesar de ello, al comparar la media de edad entre ambos sexos mediante la prueba t de Student, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,681$) (Figura 35 y Tabla 12).

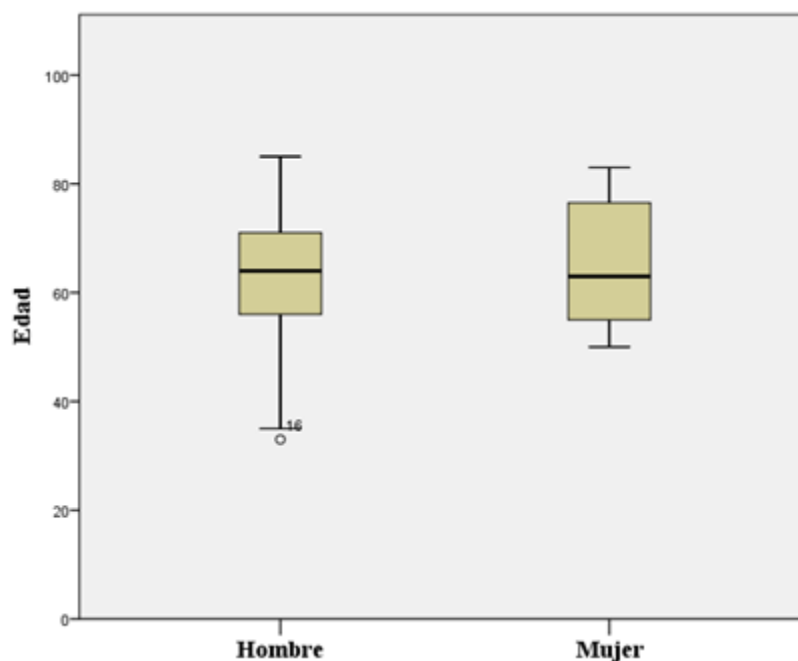


Figura 35. Diagrama de caja. Distribución de la edad en el grupo de hombres ($n=93$) y el grupo de mujeres ($n=7$). Sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,681$). (Valor extremo inferior en hombres correspondiente al paciente en posición número 16).

Tabla 12. Comparación de medias de la edad respecto al sexo.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se asumen varianzas iguales	0,277	0,601	-0,414	98	0,681
	No se asumen varianzas iguales			-0,373	6,729	0,721

5.2.2. CARACTERÍSTICAS TUMORALES

- **Histología:** La clasificación del CE según su subtipo histológico mostró que el 64% de los tumores se correspondían con un diagnóstico de AE mientras que el 36% eran CCE (Tabla 13).

Tabla 13. Número de pacientes, tamaño tumoral, localización tumoral, afectación ganglionar y afectación a distancia en ambos subtipos histológicos y en la población general.

	Adenocarcinoma	C. epidermoide	Población global
N.º de pacientes	64	36	100
Localización tumoral			
Superior	1	11	12
Medio	5	17	22
Inferior	58	8	66
Tamaño tumoral (mm)			
Media	53,3	53,8	53,5
Error estándar	2,9	4,4	2,5
Desviación estándar	23,7	26,4	24,6
Mínimo	16	12	12
Máximo	148	110	148

- **Localización:** La mayor parte de los AE (58 de 64) se localizaban en la porción inferior del esófago. Por el contrario, el CCE se distribuyó de forma más homogénea, siendo más frecuente en el tercio medio (17 de 36) (Tabla 13).

La comparación estadística de la localización del tumor primario respecto a su histología aplicando la prueba de Chi-cuadrado mostró un significativo mayor número de casos en el tercio inferior del esófago para los AE ($p=0,000$) y en el tercio medio para los CCE ($p=0,000$) (Tabla 14).

Tabla 14. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de localización del tumor respecto a la histología.

	Pruebas de chi-cuadrado- prueba exacta de Fisher			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	48,739	2	0,000	0,000
Razón de verosimilitud	51,465	2	0,000	0,000
Prueba exacta de Fisher	49,533			0,000
N.º de casos válidos	100			

- **Tamaño:** El tamaño medio del tumor primario en la población global fue de 53,5 mm. En el AE se apreció un tamaño medio de 53,3 mm con una desviación estándar de $\pm 23,7$ mm. En el CCE se evidenció un tamaño medio de 53,8 mm, con una desviación estándar de $\pm 26,4$ mm (Tabla 13).

Utilizando la prueba estadística t de Student, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral al comparar ambos subtipos histológicos ($p=0,923$) (Tabla 15).

Tabla 15. Comparación de medias del tamaño tumoral respecto a la histología.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	1,978	0,163	-0,096	98	0,923
	No se asumen varianzas iguales			-0,093	66,378	0,926

- **Afectación ganglionar y/o a distancia:** 73 de los 100 pacientes tenían afectación ganglionar y/o a distancia, de los cuales, 41 pacientes solo presentaban infiltración ganglionar, 5 pacientes solo mostraban metástasis a distancia y 27 pacientes presentaban ambos tipos de afectación. El 27% de los pacientes tenía afectación limitada al tumor primario (Tabla 16).

Tabla 16. Frecuencia de afectación ganglionar y/o a distancia en la población en estudio.

		Afectación a distancia		Total
		No	Sí	
Afectación ganglionar	No	27	5	32
	Sí	41	27	68
Total		68	32	100

La afectación ganglionar (45 de 64 en el AE y 23 de 36 en el CCE) fue más frecuente que la afectación a distancia (20 de 64 en el AE y 12 de 36 en el CCE) en ambos subtipos histológicos (Tabla 17).

Tabla 17. Frecuencia de afectación ganglionar o a distancia en función del subtipo histológico.

		Adenocarcinoma	C. epidermoide	Población global
N.º de pacientes		64	36	100
Afectación ganglionar	Sí	45	23	68
	No	19	13	32
Afectación a distancia	Sí	20	12	32
	No	44	24	66

Aplicando la prueba t de Student, se encontraron diferencias significativas al comparar el tamaño tumoral entre pacientes con y sin afectación ganglionar ($p=0,001$), con valores medios de 58,9 mm y 41,8 mm, respectivamente (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de medias del tamaño respecto a la afectación ganglionar.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	1,522	0,220	3,415	98	0,001
	No se asumen varianzas iguales			3,840	81,98	0,000

Aplicando de nuevo la prueba t de Student, no se demostraron diferencias significativas al comparar el tamaño tumoral entre enfermos con y sin afectación a distancia ($p=0,083$) (Tabla 19).

Tabla 19. Comparación de medias del tamaño respecto a la afectación a distancia.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	2,577	0,112	1,753	98	0,083
	No se asumen varianzas iguales			1,566	46,97	0,124

Por último, aplicando la prueba estadística Chi-cuadrado, se apreció que la frecuencia de la afectación ganglionar o a distancia fue similar para ambos grupos histológicos (Figuras 36 y 37).

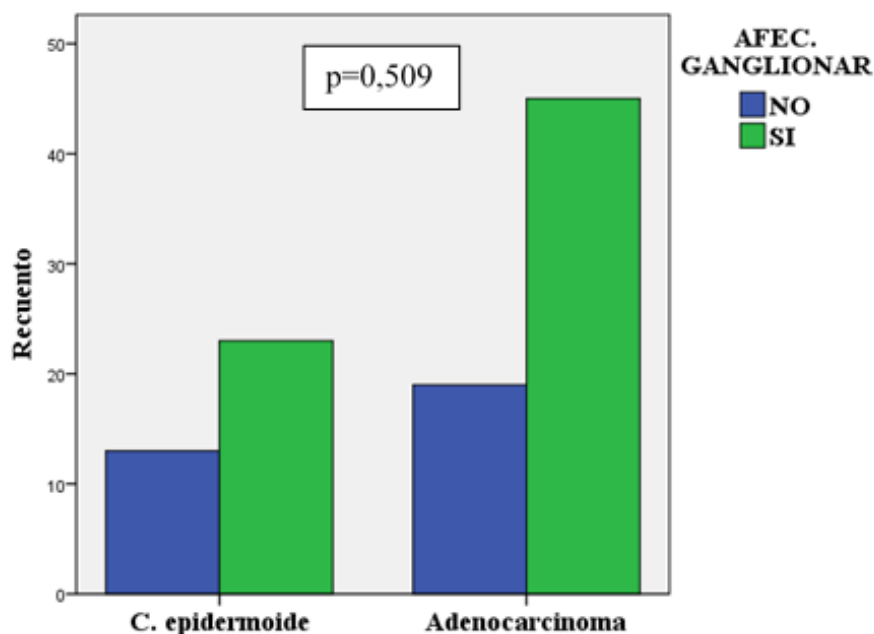


Figura 36. Diagrama de barras. Distribución de la afectación ganglionar en ambos subtipos histológicos, junto con su significación estadística de la prueba Chi-cuadrado.

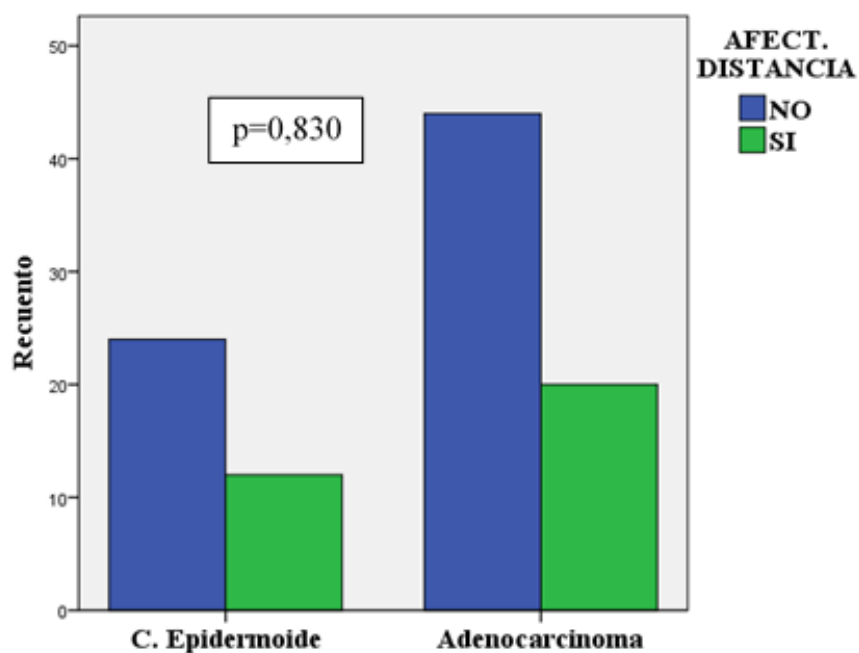


Figura 37. Diagrama de barras. Distribución de la afectación a distancia en ambos subtipos histológicos, junto con su significación estadística de la prueba Chi-cuadrado.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de edad de los dos grupos histológicos estudiados mediante la prueba t de Student ($p=0,483$) (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de medias de la edad respecto a la histología.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se asumen varianzas iguales	2,742	0,101	0,779	98	0,438
	No se asumen varianzas iguales			0,841	89,484	0,403

El estadio tumoral más frecuente en el caso del AE fue el III (27 pacientes), mientras que para el CCE fueron los estadios II y IVB (11 pacientes en ambos casos) (Tabla 21).

Tabla 21. Distribución del estadio tumoral respecto a la histología.

	Estadio							Total
	Desconocido	I	II	IIB	III	IVA	IVB	
AE	0	2	0	5	27	10	20	64
CCE	1	0	11	0	10	3	11	36

5.3. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS Y RESPUESTA A LOS MISMOS

Las variables consideradas en este apartado fueron:

- Protocolos de tratamiento.
 - Valoración de la respuesta al tratamiento.
 - Tipo de respuesta al tratamiento.
- **Protocolos de tratamiento:** Los protocolos de tratamiento administrados a los pacientes incluyeron el uso de QT, RT y cirugía, bien de manera aislada o mediante combinación de estos métodos (QRT, QRT-cirugía, QT-cirugía...).

El tratamiento más frecuente fue la QRT (39 pacientes), seguido de QT sola (25 pacientes).

Veintidós pacientes pudieron completar el protocolo de QRT y posterior cirugía.

En 6 pacientes no se aplicó ningún tratamiento, por la rápida evolución del cuadro clínico hasta el exitus (Tabla 22).

Tabla 22. Frecuencia del tipo de tratamiento administrado a los pacientes en estudio.

Tipo de tratamiento	Pacientes
Cirugía	4
QT	25
QT-cirugía	1
QRT	39
QRT-cirugía	22
RT	2
RT-cirugía	1
No realizado	6

- Valoración de la respuesta al tratamiento:** La valoración de la respuesta se realizó mediante pruebas de imagen. La PET/TC fue la más utilizada (45 pacientes), seguida de la TC (38 pacientes). La gammagrafía ósea se realizó en un caso.

En 16 pacientes no se realizaron estudios de imagen al presentar una supervivencia de 1 o 2 meses (10 casos), negarse a recibir ningún tipo de tratamiento (2 casos) o recibir únicamente tratamiento quirúrgico (4 casos) (Figura 38).

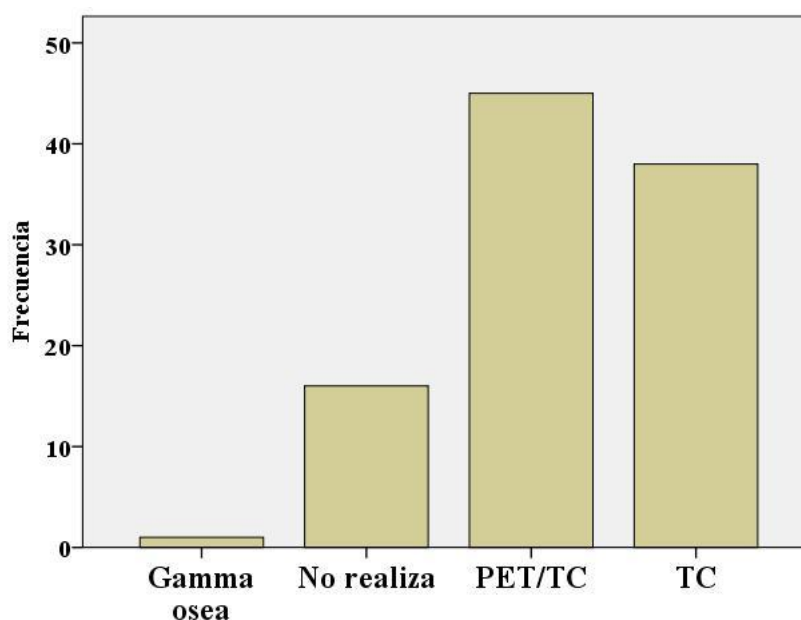


Figura 38. Frecuencia de las pruebas de imagen realizadas para la valoración de la respuesta al tratamiento.

- **Tipo de respuesta al tratamiento:** La respuesta al tratamiento alcanzada tras QT y/o RT previa a posible tratamiento quirúrgico fue diversa, tanto en el caso de pacientes con AE como en sujetos con CCE. La respuesta completa fue la más frecuente (33%), seguida de la progresión de la enfermedad (20%) (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de la respuesta al tratamiento en ambos subtipos histológicos.

	Completa	Parcial	Estable	Progresión	No realizada	Total
AE	18	11	10	13	12	64
CCE	15	5	5	7	4	36
Total	33	16	15	20	16	100

Con la prueba de Chi-cuadrado, no existieron diferencias significativas entre ambas histologías en relación con la respuesta al tratamiento ($p=0,729$) (Tabla 24).

Tabla 24. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de la respuesta al tratamiento respecto al subtipo histológico.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,301	3	0,729
Razón de verosimilitud	1,298	3	0,730
N.º de casos válidos	84		

Existió diferencia significativa al comparar las respuestas observadas considerando el tamaño tumoral (análisis de varianza; $p=0,018$) y el estadio (prueba Chi-cuadrado; $p=0,035$), con una peor respuesta en lesiones primarias de mayor extensión y en estadios más avanzados (Tabla 25, Figura 39 y Tabla 26).

Tabla 25. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al tamaño del tumor primario.

	ANOVA				
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	57,424	3	19,141	3,531	0,018
Dentro de grupos	433,643	80	5,421		
Total	491,067	83			

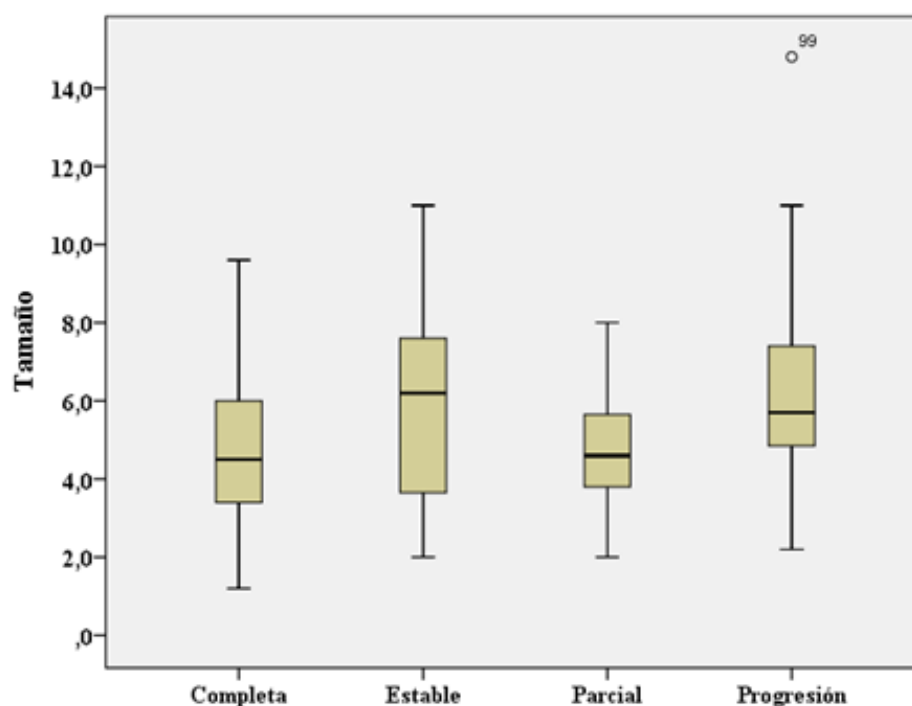


Figura 39. Diagrama de caja. Distribución de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al tamaño tumoral ($p=0,018$). (El valor extremo superior en el grupo con progresión de la enfermedad correspondiente al paciente en posición número 99).

Tabla 26. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto al estadio tumoral.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	13,575	6	0,035
Razón de verosimilitud	16,152	6	0,013
N.º de casos válidos	84		

No se apreciaron diferencias significativas al comparar los diferentes tipos de respuesta respecto a la edad mediante la aplicación del análisis de varianza ($p=0,138$) (Tabla 27 y Figura 40).

Tabla 27. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la edad.

	ANOVA				
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	792,313	3	264,104	1,890	0,138
Dentro de grupos	11181,850	80	139,773		
Total	11974,143	83			

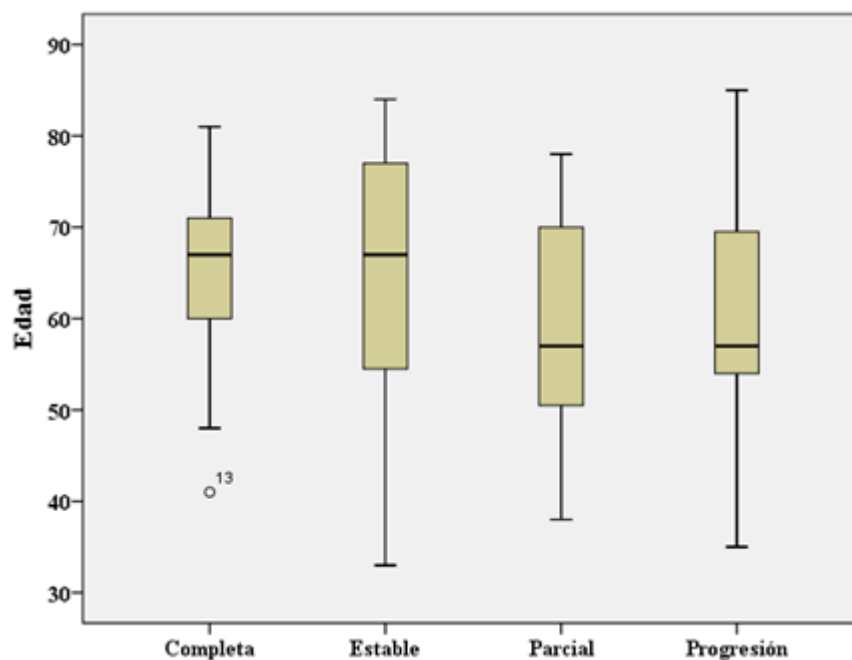


Figura 40. Diagrama de caja. Distribución de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la edad ($p=0,138$). (Valor extremo inferior en el grupo con respuesta completa correspondiente al paciente en posición número 13).

No se apreciaron diferencias significativas al comparar mediante la prueba Chi-cuadrado los diferentes tipos de respuesta respecto a la localización de la lesión primaria ($p=0,532$) (Tabla 28).

Tabla 28. Comparación de las diferentes respuestas al tratamiento respecto a la localización tumoral.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,090	6	0,532
Razón de verosimilitud	4,730	6	0,579
N.º de casos válidos	84		

5.4. SEGUIMIENTO DE PACIENTES

Las variables consideradas en este apartado fueron:

- Tiempo de seguimiento.
 - Progresión de la enfermedad.
 - Mortalidad.
 - Evolución de los pacientes en función de la respuesta al tratamiento.
 - Comparación de curvas de supervivencia en función de la respuesta al tratamiento.
- **Tiempo de seguimiento:** El seguimiento máximo realizado fue de 109 meses (9,1 años), con una media de 21,3 meses (1,8 años). En 4 pacientes no fue posible la valoración por el escaso tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el exitus.

- **Progresión de la enfermedad:** Durante el periodo de seguimiento se evidenció progresión de la enfermedad en 66 pacientes.

La prueba diagnóstica más utilizada para la valoración de la progresión de la enfermedad fue la TC, que se utilizó en 42 pacientes, seguida por la PET/TC, llevada a cabo en 17 ocasiones (Tabla 29).

Tabla 29. Tipos de prueba diagnóstica y su frecuencia en el diagnóstico de progresión de la enfermedad en la población global.

Prueba	Frecuencia
TC	42
PET/TC	17
RM	2
Clínica	3
Gammagrafía	1
Laparotomía	1

Las localizaciones más frecuentemente descritas de progresión de la enfermedad fueron a nivel ganglionar (19 pacientes), local (16 pacientes) y por afectación múltiple (18 pacientes) (Tabla 30).

Tabla 30. Localización de la progresión de la enfermedad y su frecuencia en la población global.

Localización	Frecuencia
Ganglionar	19
Local	16
Visceral	7
Ósea	5
Segundo tumor	1
Múltiple	18

En base a los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas se determinó la tasa de SLP en la población global, siendo a los 3 años del 19% y a los 5 años del 12% (Figura 41).

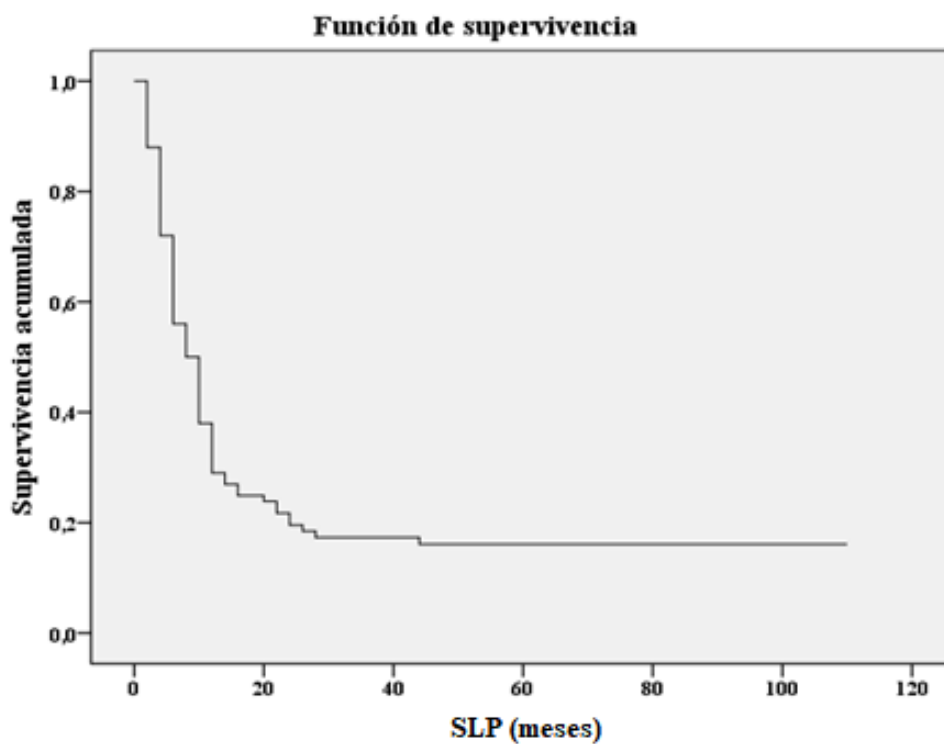


Figura 41. Curva de supervivencia libre de progresión en la población global (n=100).

RESULTADOS

A continuación, se compararon los grupos de pacientes con y sin progresión de la enfermedad respecto a la edad media, subtipo histológico, localización, tamaño y estadio tumoral:

- **Edad media:** Utilizando la prueba t de Student, no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,287$) (Tabla 31).

Tabla 31. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto a la edad media.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se asumen varianzas iguales	1,681	0,198	-1,071	94	0,287
	No se asumen varianzas iguales			-1,140	65,666	0,258

- **Subtipo histológico:** No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, aplicando la prueba Chi-cuadrado ($p=0,627$) (Tabla 32).

Tabla 32. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto al subtipo histológico.

	Prueba chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,236	1	0,627		
Razón de verosimilitud	0,235	1	0,628		
Prueba exacta de Fisher				0,653	0,396
N.º de casos válidos	96				

- **Localización:** Al utilizar de nuevo la prueba Chi-cuadrado, tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos ($p=0,605$) (Tabla 33).

Tabla 33. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto a la localización del tumor primario.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,004	2	0,605
Razón de verosimilitud	0,983	2	0,612
N.º de casos válidos	96		

- **Tamaño:** Mediante la prueba t de Student, no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,133$) (Tabla 34).

Tabla 34. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto al tamaño del tumor primario.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	0,062	0,804	1,515	94	0,133
	No se asumen varianzas iguales			1,564	60,684	0,123

- **Estadio tumoral:** Utilizando la prueba Chi-cuadrado, se apreciaron diferencias significativas entre grupos, siendo los estadios tumorales III y IV los que presentaron mayor número de progresiones ($p=0,004$) (Tabla 35).

Tabla 35. Comparación de los grupos de pacientes considerando la presencia o no de progresión de la enfermedad respecto estadio tumoral.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	13,285	3	0,004
Razón de verosimilitud	13,642	3	0,003
N.º de casos válidos	96		

La valoración de las curvas de SLP para los diferentes estadios tumorales, mediante el análisis de Kaplan-Meier, mostró diferencias significativas ($p=0,001$) (Figura 42).

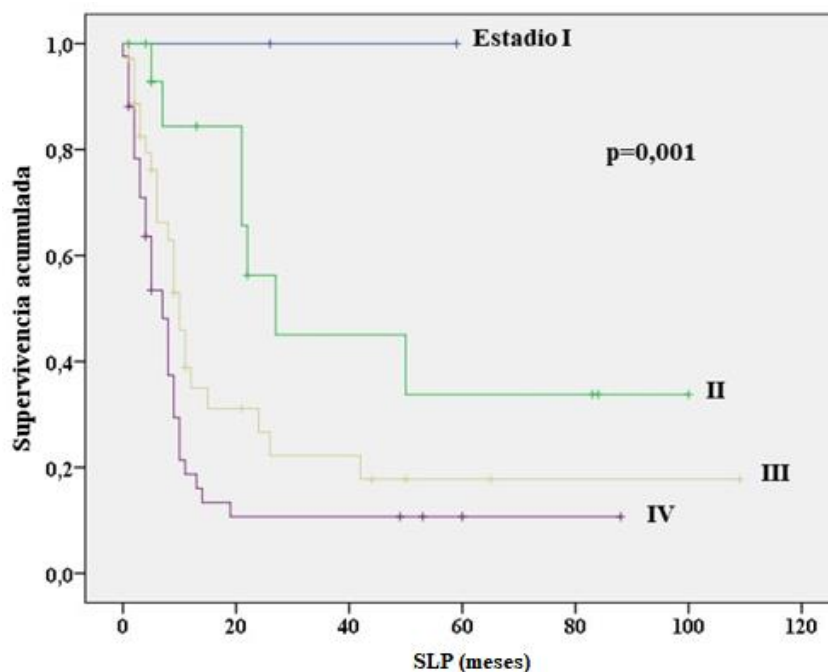


Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier de la SLP considerando el estadio tumoral en la población global (n=100).

- **Mortalidad:** Durante el seguimiento se produjeron 89 exitus. De todos los pacientes en estudio (n=100), 83 fallecimientos fueron causados por el proceso neoplásico esofágico, 5 fueron secundarios a una infección respiratoria y 1 fue debido a fibrilación ventricular (Tabla 36).

Tabla 36. Causas de muerte y su frecuencia en la población global.

	Pacientes
Tumor esofágico	83
Otras causas	
Infecciones respiratorias	5
Fibrilación ventricular	1

La tasa de SG a los 3 años fue del 22% y a los 5 años del 19% (Figura 43).

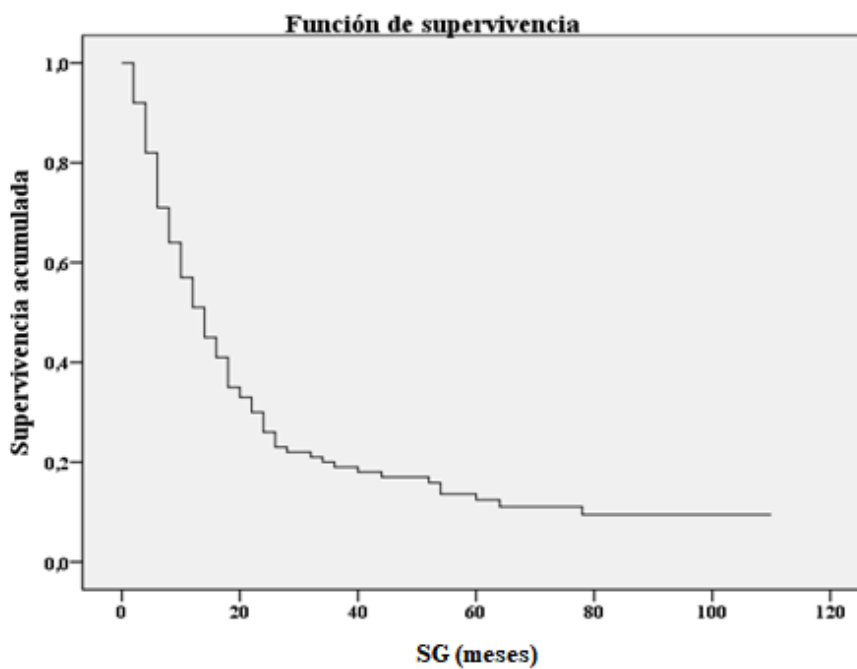


Figura 43. Curva de supervivencia en la población global (n=100).

La tasa de SCE a los 3 años fue del 21% y a los 5 años del 17% (Figura 44).

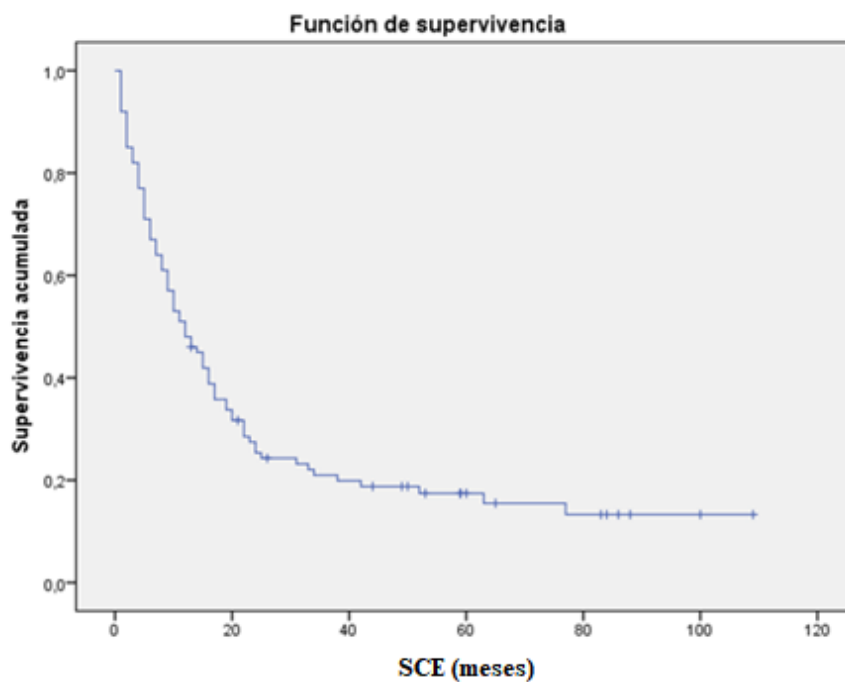


Figura 44. Curva de supervivencia cáncer específica en la población global (n=100).

RESULTADOS

Seguidamente, se compararon los grupos de pacientes vivos y fallecidos respecto a la edad media, subtipo histológico, localización, tamaño y estadio tumoral:

- **Edad media:** No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la prueba t de Student ($p=0,058$) (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la edad.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se asumen varianzas iguales	1,488	0,225	1,921	98	0,058
	No se asumen varianzas iguales			2,414	14,858	0,029

- **Subtipo histológico:** Aplicando la prueba Chi-cuadrado, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre grupos ($p=0,489$) (Tabla 38).

Tabla 38. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la histología.

	Prueba chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,48	1	0,489		
Corrección de continuidad	0,129	1	0,719		
Razón de verosimilitud	0,467	1	0,494		
Prueba exacta de Fisher				0,518	0,352
N.º de casos válidos	100				

- **Localización:** Al comparar ambos grupos mediante la prueba de Chi-cuadrado, no se apreciaron diferencias significativas ($p=0,881$) (Tabla 39).

Tabla 39. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto a la localización del tumor primario.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	0,254	2	0,881
Razón de verosimilitud	0,263	2	0,877
N.º de casos válidos	100		

- **Tamaño:** Utilizando la prueba t de Student, no se apreciaron diferencias entre grupos ($p=0,624$) (Tabla 40).

Tabla 40. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto al tamaño tumoral.

		Prueba de muestras independientes				
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	0,387	0,535	0,492	98	0,624
	No se asumen varianzas iguales			0,468	12,273	0,648

- **Estadio tumoral:** Aplicando la prueba Chi-cuadrado, no se evidenciaron diferencias significativas entre grupos ($p=0,062$) (Tabla 41).

Tabla 41. Comparación de los grupos de pacientes considerando si estaban vivos o muertos respecto al estadio tumoral.

	Pruebas de chi-cuadrado		
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	7,346	3	0,062
Razón de verosimilitud	5,574	3	0,134
N.º de casos válidos	99		

La valoración de las curvas de SG y SCE para los diferentes estadios tumorales, mediante el análisis de Kaplan-Meier, mostraron diferencias significativas, con $p=0,039$ y $p=0,014$ respectivamente (Figuras 45 y 46).

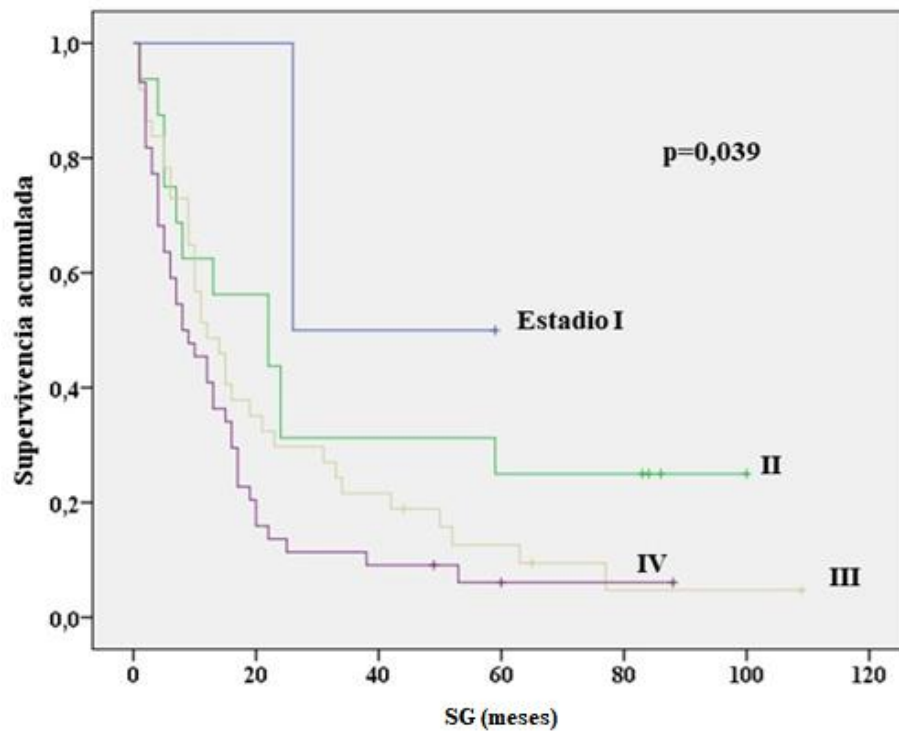


Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier de la SG considerando el estadio tumoral en la población global (n=100).

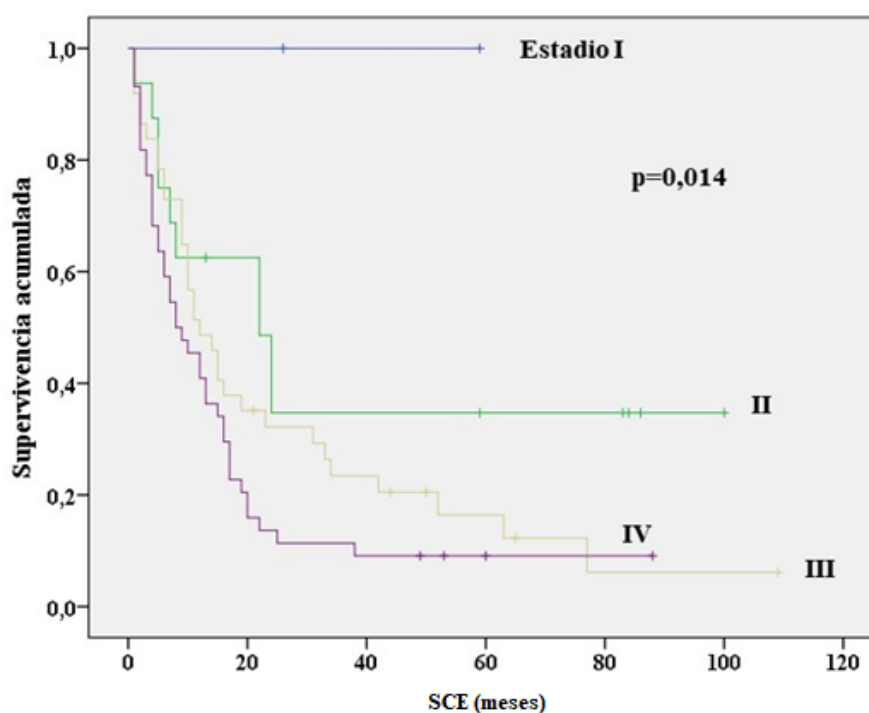


Figura 46. Curvas de Kaplan-Meier de la SCE considerando el estadio tumoral en la población global (n=100).

- **Evolución de los pacientes en función de la respuesta al tratamiento.**

En el grupo de 33 pacientes que presentó respuesta completa tras el tratamiento, 18 mostraron recidiva-progresión de la enfermedad en el seguimiento posterior.

De los 51 pacientes que no alcanzaron respuesta completa al tratamiento, 43 presentaron posteriormente recidiva-progresión (Tabla 42).

Tabla 42. Distribución de las recidivas-progresiones que mostraron los pacientes durante el seguimiento respecto al tipo de respuesta (completa o no completa) al tratamiento.

		Respuesta completa		
		Sí	No	Total
Progresión	No	15	8	23
	Sí	18	43	61
	Total	33	51	84

RESULTADOS

Al aplicar la prueba Chi-cuadrado, el número de recidivas-progresiones fue significativamente menor en el grupo de pacientes con respuesta completa al tratamiento ($p=0,003$) (Tabla 43).

Tabla 43. Comparación del grupo de pacientes que presentó recidiva-progresión de la enfermedad durante el seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.

	Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,929	1	0,003		
Corrección de continuidad	7,495	1	0,006		
Razón de verosimilitud	8,831	1	0,003		
Prueba exacta de Fisher				0,005	0,003
N.º de casos válidos	84				

En el grupo de 33 pacientes que mostró respuesta completa al tratamiento, 24 fallecieron.

De los 51 pacientes que no alcanzaron respuesta al tratamiento, 50 murieron durante el seguimiento (Tabla 44).

Tabla 44. Distribución de las muertes de los pacientes al finalizar el seguimiento respecto al tipo de respuesta (completa o no completa) al tratamiento.

		Respuesta completa		
		Sí	No	Total
Muerte	No	9	1	10
	Sí	24	50	74
	Total	33	51	84

Al utilizar la prueba Chi-cuadrado, el número de defunciones fue significativamente menor en el grupo de pacientes con respuesta completa al tratamiento ($p=0,000$) (Tabla 45).

Tabla 45. Comparación del grupo de pacientes que había muerto o no al final del seguimiento respecto al tipo de respuesta al tratamiento.

	Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	12,24	1	0,000		
Corrección de continuidad	9,945	1	0,002		
Razón de verosimilitud	12,807	1	0,000		
Prueba exacta de Fisher				0,001	0,001
N.º de casos válidos	84				

- **Comparación de curvas de supervivencia en función de la respuesta al tratamiento.**

Al comparar las curvas de SG de los grupos de respondedores y no respondedores se demostraron diferencias significativas ($p < 0,001$), con un valor medio en respondedores de 46,2 meses y en no respondedores de 13,4 meses (Figura 47).

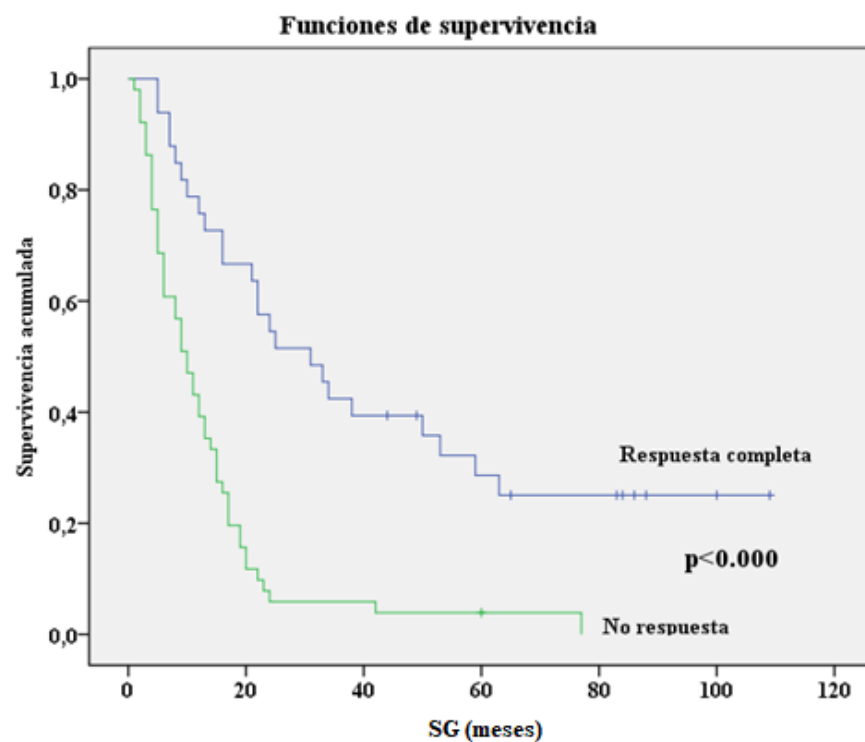


Figura 47. Curvas de Kaplan-Meier de la SG en el grupo de respondedores y no respondedores ($p < 0,001$).

Las curvas de SLP en los grupos de pacientes respondedores y no respondedores mostraron diferencias significativas ($p < 0,000$), con un valor medio en respondedores de 52,6 meses y en no respondedores de 8,3 meses (Figura 48).

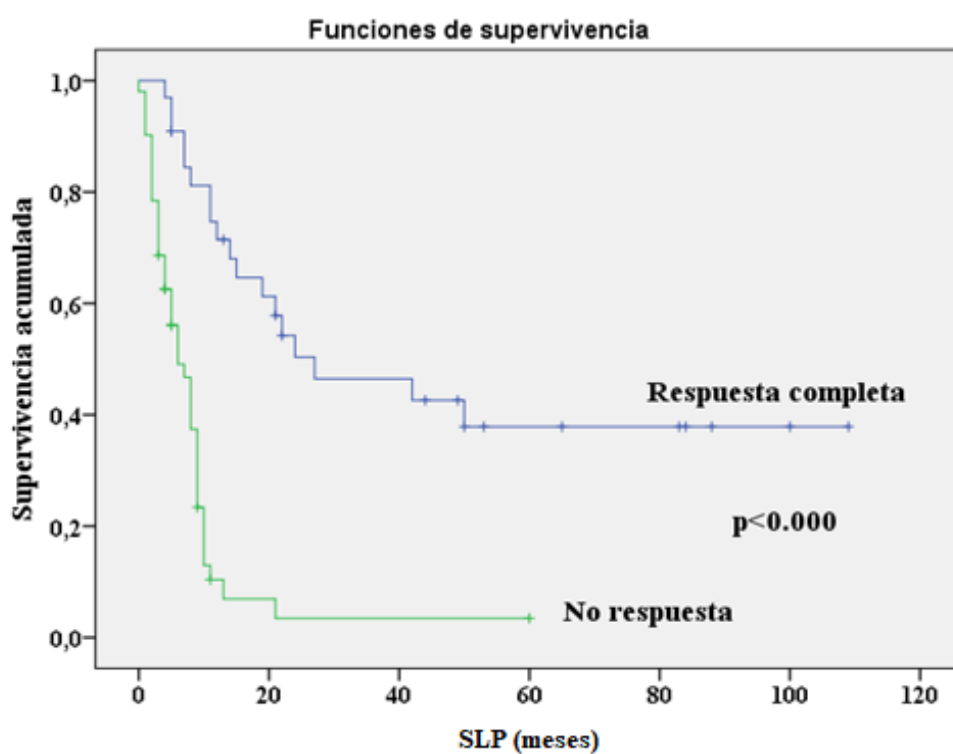


Figura 48. Curvas de Kaplan-Meier de la SLP en el grupo de respondedores y no respondedores ($p < 0,000$).

RESULTADOS

Al comparar las curvas de SCE de ambos grupos se demostraron diferencias significativas ($p < 0,001$), con valores medios en respondedores de 54,8 meses y en no respondedores de 13,4 meses, respectivamente (Figura 49).

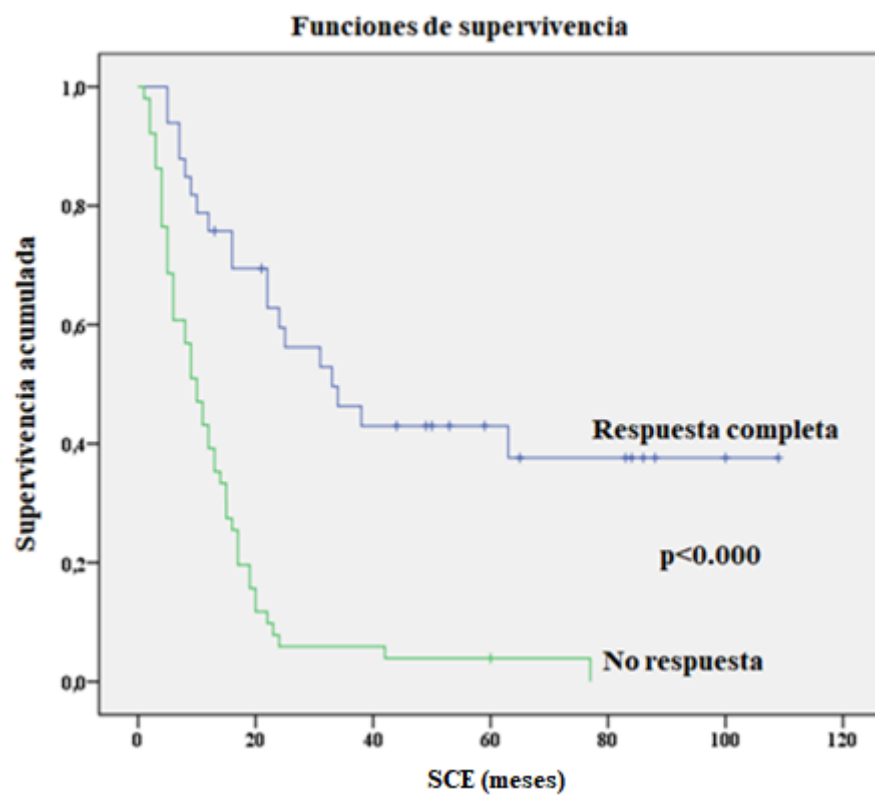


Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier de la SCE en el grupo de respondedores y no respondedores ($p < 0,000$).

5.5. PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA PET/TC

Los diferentes parámetros cuantitativos determinados para el tumor primario, la afectación ganglionar y a distancia y para la suma de todas las lesiones son recogidos en las Tablas 46, 47, 48 y 49.

Tabla 46. Parámetros metabólicos cuantitativos del tumor primario.

Parámetros	Media	Error estándar	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
SUVmáx_T	14,4	0,9	8,8	2,8	61,0
SUVmed_T	5,5	0,2	2,2	1,9	13,8
MTV_T	53,6	5,1	50,7	0,1	206,0
MT2_T	66,1	5,8	57,8	1,6	277,0
MTV40_T	23,9	2,1	21,3	2,9	141,0
MTV50_T	15,0	1,3	13,4	1,8	79,5
MTV60_T	8,7	0,7	7,4	0,9	41,4
TLG_T	323,0	35,0	350,1	0,3	1554,1
TLG2_T	346,9	35,5	355,3	3,6	1736,6
TLG40_T	196,3	20,6	206,4	9,3	1078,9
TLG50_T	142,1	15,6	156,1	6,1	932,2
TLG60_T	91,7	10,6	105,6	2,6	746,1

Tabla 47. Parámetros metabólicos cuantitativos de la afectación ganglionar y a distancia.

Parámetros	Media	Error estándar	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
SUVmáx_C	8,7	0,7	5,8	2,4	23,8
SUVmed_C	4,3	0,2	1,7	2,0	8,6
MTV_C	27,5	5,9	48,6	0,1	237,3
MTV2_C	41,0	9,8	80,3	0,1	460,4
MTV40_C	15,2	2,1	17,4	1,6	76,6
MTV50_C	8,8	1,0	8,5	0,7	37,9
MTV60_C	5,2	0,6	5,1	0,7	21,1
TLG_C	135,2	31,4	256,8	0,0	1458,3
TLG2_C	177,8	45,2	372,9	0,2	1929,1
TLG40_C	81,6	14,8	121,0	4,8	581,8
TLG50_C	55,3	9,4	76,8	2,3	366,1
TLG60_C	40,3	7,0	57,1	1,8	241,4

Tabla 48. Parámetros metabólicos cuantitativos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.

Parámetros	Media	Error estándar	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
SUVmáx_Comp	14,7	0,9	8,8	2,8	61,0
SUVmed_Comp	5,7	0,2	2,2	2,5	13,8
MTV_Comp	72,1	7,0	69,8	0,1	312,7
MTV2_Comp	93,6	9,8	97,8	1,6	639,4
MTV40_Comp	34,1	2,7	26,8	2,9	144,3
MTV50_Comp	21,0	1,6	16,0	1,8	82,4
MTV60_Comp	12,2	0,9	9,1	1,0	46,3
TLG_Comp	413,6	45,1	451,3	0,3	1966,9
TLG2_Comp	467,8	51,3	513,4	3,6	2369,5
TLG40_Comp	251,0	25,1	251,2	10,0	1315,4
TLG50_Comp	179,1	18,4	183,7	6,3	1085,1
TLG60_Comp	118,8	12,7	127,5	4,0	824,1

La Tabla 49 muestra los valores metabólicos cuantitativos derivados de la actividad hepática, así como los cocientes SUVmáx y SUVmed con respecto a dichos valores.

Tabla 49. Parámetros metabólicos cuantitativos hepáticos.

Parámetros	Media	Error estándar	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
HIG_SUV	3,0	0,1	0,8	1,8	8,8
HIG_MEDIO	2,0	0,1	0,7	0,9	7,5
RATIO_A_T	5,0	0,3	3,1	1,0	22,6
RATIO_B_T	3,0	0,1	1,3	0,7	7,1
RATIO_A_C	3,1	0,3	2,2	0,7	8,4
RATIO_B_C	2,4	0,1	1,1	1,1	5,7
RATIO_A_Comp	5,1	0,3	3,1	1,1	22,6
RATIO_B_Comp	3,1	0,1	1,3	0,9	7,1

Para valorar la normalidad de la distribución de los parámetros metabólicos, se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov ($N > 50$). En las Tablas 50, 51, 52 y 53 se muestra la aplicación de dicha prueba en los parámetros metabólicos del tumor primario, la afectación ganglionar y a distancia, la suma de todas las lesiones neoplásicas y los parámetros derivados de la actividad hepática, respectivamente.

Tabla 50. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos del tumor primario.

		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra					
		SUVmáx_T	SUVmed_T	MTV_T	MTV2_T	MTV40_T	MTV50_T
N.º		100	100	100	100	100	100
Parámetros normales	Media	14,4	5,5	53,6	66,1	23,9	15,0
	SD	8,8	2,2	50,7	57,8	21,3	13,4
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,102	0,104	0,195	0,175	0,172	0,180
	Positivo	0,102	0,104	0,195	0,175	0,172	0,180
	Negativo	-0,096	-0,088	-0,145	-0,132	-0,162	-0,161
Estadístico de prueba		0,102	0,104	0,195	0,175	0,172	0,180
Sig. asintótica (bilateral)		0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		MTV60_T	TLG_T	TLG2_T	TLG40_T	TLG50_T	TLG60_T
N.º		100	100	100	100	100	100
Parámetros normales	Media	8,7	323,0	346,9	196,3	142,1	91,7
	SD	7,4	350,1	355,3	206,4	156,1	105,6
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,175	0,210	0,194	0,202	0,196	0,199
	Positivo	0,175	0,210	0,194	0,202	0,196	0,186
	Negativo	-0,147	-0,178	-0,167	-0,183	-0,192	-0,199
Estadístico de prueba		0,175	0,210	0,194	0,202	0,196	0,199
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 51. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos de la afectación ganglionar y a distancia.

		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra					
		SUVmáx_C	SUVmed_C	MTV_C	MTV2_C	MTV40_C	MTV50_C
N.º		67	67	67	67	67	67
Parámetros normales	Media	8,7	4,3	27,5	41,0	15,2	8,8
	SD	5,8	1,7	48,6	80,3	17,4	8,5
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,198	0,162	0,324	0,314	0,245	0,234
	Positivo	0,198	0,162	0,324	0,314	0,245	0,234
	Negativo	-0,138	-0,118	-0,286	-0,305	-0,217	-0,171
Estadístico de prueba		0,198	0,162	0,324	0,314	0,245	0,234
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		MTV60_C	TLG_C	TLG2_C	TLG40_C	TLG50_C	TLG60_C
N.º		67	67	68	67	67	67
Parámetros normales	Media	5,2	135,2	177,8	81,6	55,3	40,3
	SD	5,1	256,8	372,9	121,0	76,8	57,1
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,222	0,315	0,332	0,289	0,288	0,276
	Positivo	0,222	0,315	0,332	0,289	0,288	0,276
	Negativo	-0,185	-0,299	-0,317	-0,263	-0,245	-0,250
Estadístico de prueba		0,222	0,315	0,332	0,289	0,288	0,276
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 52. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros metabólicos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.

		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		SUVmáx_Comp	SUVmed_Comp	MTV_Comp	MTV2_Comp
N.º		100	100	100	100
Parámetros normales	Media	14,7	5,7	72,1	93,6
	SD	8,8	2,2	69,8	97,8
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,100	0,118	0,184	0,198
	Positivo	0,095	0,118	0,184	0,198
	Negativo	-0,100	-0,083	-0,151	-0,174
Estadístico de prueba		0,100	0,118	0,184	0,198
Sig. asintótica (bilateral)		0,015	0,002	0,000	0,000
		MTV40_Comp	MTV50_Comp	MTV60_Comp	TLG_Comp
N.º		100	100	100	100
Parámetros normales	Media	34,1	21,0	12,2	413,6
	SD	26,8	16,0	9,1	451,2
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,154	0,118	0,127	0,219
	Positivo	0,154	0,118	0,127	0,219
	Negativo	-0,122	-0,115	-0,108	-0,180
Estadístico de prueba		0,154	0,118	0,127	0,219
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,002	0,000	0,000
		TLG2_Comp	TLG40_Comp	TLG50_Comp	TLG60_Comp
N.º		100	100	100	100
Parámetros normales	Media	467,8	251,0	179,1	118,8
	SD	513,4	251,2	183,7	127,5
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,221	0,189	0,200	0,204
	Positivo	0,221	0,189	0,200	0,204
	Negativo	-0,183	-0,169	-0,173	0,184
Estadístico de prueba		0,221	0,189	0,200	0,204
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 53. Valoración de la normalidad en la distribución de los parámetros derivados de la actividad hepática.

		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		HIG_SUV	HIG_MEDIO	RATIO_A_T	RATIO_B_T
N.º		100	100	100	100
Parámetros normales	Media	3,0	2,0	5,0	3,0
	SD	0,8	0,7	3,1	1,3
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,132	0,170	0,101	0,084
	Positivo	0,132	0,170	0,099	0,084
	Negativo	-0,084	-0,136	-0,101	-0,057
Estadístico de prueba		0,132	0,170	0,101	0,018
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,014	0,046
		RATIO_A_C	RATIO_B_C	RATIO_A_Comp	RATIO_B_Comp
N.º		67	67	100	100
Parámetros normales	Media	3,1	2,4	5,1	3,1
	SD	2,2	1,1	3,1	1,3
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,221	0,181	0,103	0,115
	Positivo	0,221	0,181	0,103	0,115
	Negativo	-0,147	-0,126	-0,102	-0,068
Estadístico de prueba		0,221	0,181	0,103	0,115
Sig. asintótica (bilateral)		0,000	0,000	0,011	0,003

Ninguno de los parámetros cuantitativos de la PET presentó una distribución normal, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para su valoración.

Las Figuras 50 y 51 son ejemplos de datos que no siguieron una distribución de normalidad (en este caso el parámetro MTV40 del tumor primario).

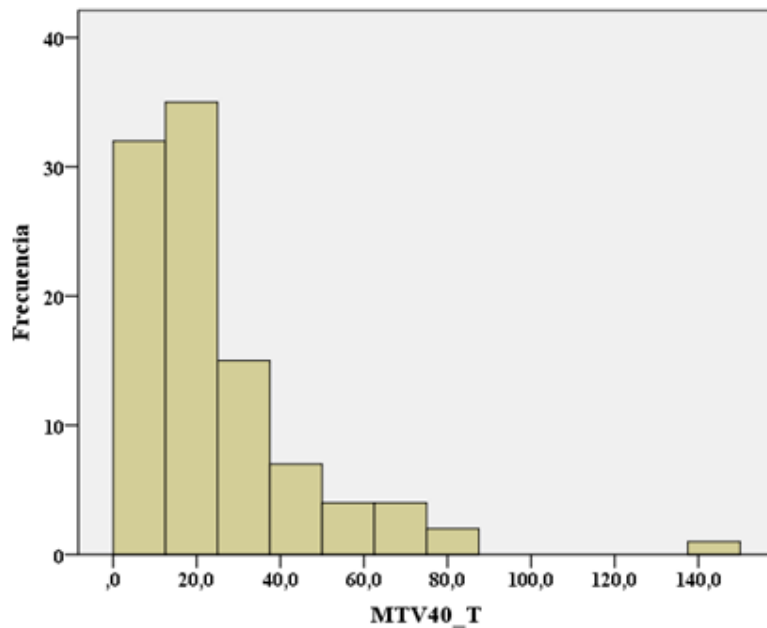


Figura 50. Histograma de distribución de datos del parámetro cuantitativo MTV40_T. Se aprecia un sesgo a la derecha en la distribución de los datos.

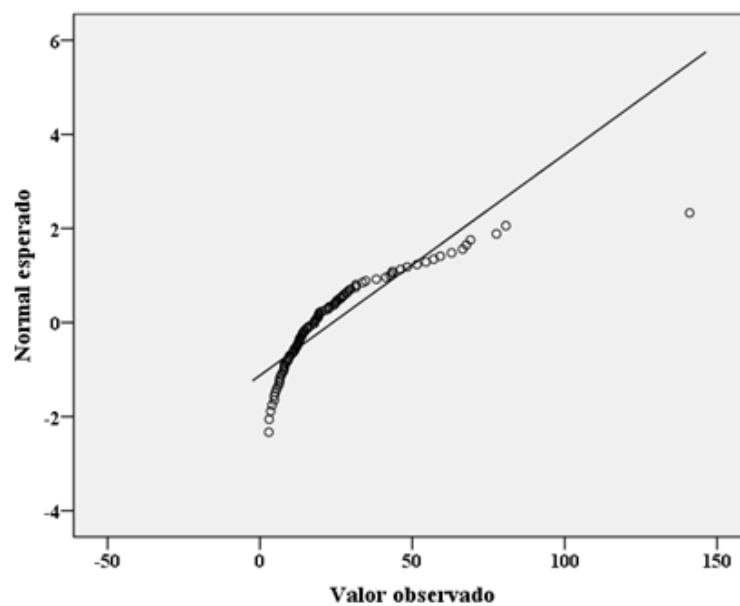


Figura 51. Gráfico Q-Q (cuantil-cuantil) para el parámetro cuantitativo MTV40_T. La curva de los datos no se ajusta a la línea de normalidad.

5.6. PARÁMETROS DE LA PET COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Las variables consideradas en este apartado fueron:

- Parámetros PET aplicados al tumor primario.
 - Parámetros PET aplicados en lesiones ganglionares y a distancia.
 - Parámetros PET aplicados a la suma de todas las lesiones neoplásicas.
 - Parámetros PET derivados del cociente lesión/hígado.
- **Parámetros PET aplicados al tumor primario:** La aplicación de la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros cuantitativos de la PET derivados del tumor primario entre el grupo de respondedores y no respondedores, no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos (Tabla 54).

Tabla 54. Comparación de los parámetros metabólicos del tumor primario en los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		P
	Respondedores (N=33)	No respondedores (N=51)	
	media±SD	media±SD	
SUVmáx_T	16,50 ± 12,66	14,17 ± 5,80	0,993
SUVmed_T	5,68 ± 2,69	5,56 ± 1,90	0,700
MTV_T	47,69 ± 46,98	60,74 ± 52,74	0,154
MTV2_T	56,29 ± 49,90	75,06 ± 59,71	0,115
MTV40_T	21,54 ± 15,08	25,01 ± 20,10	0,670
MTV50_T	13,8 ± 10,05	15,72 ± 13,39	0,873
MTV60_T	7,92 ± 5,64	9,26 ± 8,09	0,822
TLG_T	308,95 ± 360,26	365,04 ± 367,04	0,290
TLG2_T	326,26 ± 364,14	395,81 ± 377,05	0,218
TLG40_T	183,24 ± 193,2	219,10 ± 224,83	0,339
TLG50_T	131,07 ± 136,64	160,72 ± 178,04	0,518
TLG60_T	82,32 ± 77,62	107,91 ± 127,95	0,468

- **Parámetros PET aplicados en lesiones ganglionares y a distancia:** Al evaluar los parámetros cuantitativos de la PET calculados en las lesiones ganglionares y a distancia, aplicando la prueba U de Mann-Whitney, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de respondedores con el de no respondedores en el MTV40_C ($p=0,039$) y el MTV50_C ($p=0,029$) (Tabla 55).

Tabla 55. Comparación de los parámetros metabólicos de la afectación ganglionar y a distancia en los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		p
	Respondedores (N=16)	No respondedores (N=41)	
	media±SD	media±SD	
SUVmáx_C	8,95 ± 6,35	9,07 ± 5,81	0,859
SUVmed_C	4,21 ± 1,61	4,48 ± 1,84	0,702
MTV_C	7,96 ± 6,90	34,87 ± 54,69	0,379
MTV2_C	9,03 ± 6,91	45,47 ± 70,82	0,143
MTV40_C	7,65 ± 5,8	17,68 ± 19,53	0,039
MTV50_C	5,28 ± 4,36	10,00 ± 9,12	0,029
MTV60_C	3,28 ± 3,14	5,86 ± 5,26	0,079
TLG_C	40,74 ± 465,24	167,92 ± 285,13	0,619
TLG2_C	39,53 ± 41,58	222,18 ± 414,45	0,347
TLG40_C	31,46 ± 23,82	96,07 ± 123,99	0,234
TLG50_C	24,39 ± 179,59	64,68 ± 77,35	0,271
TLG60_C	27,12 ± 46,93	44,51 ± 55,25	0,404

- **Parámetros PET aplicados a la suma de todas las lesiones neoplásicas:** En 6 de los parámetros metabólicos que correspondían a la masa tumoral global (MTV_Comp-p=0,021, MTV2_Comp-p=0,007, MTV40_Comp-p=0,0025, MTV50_Comp-p=0,045, MTV60_Comp-p=0,046 y TLG2_Comp-p=0,040) se evidenciaron diferencias significativas entre el grupo de respondedores y no respondedores al aplicar la prueba U de Mann-Whitney (Tabla 56).

Tabla 56. Comparación de los parámetros metabólicos de la suma de todas las lesiones neoplásicas en los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		p
	Respondedores (N=33)	No respondedores (N=51)	
	media±SD	media±SD	
SUVmáx_Comp	17,12 ± 12,38	14,26 ± 5,84	0,657
SUVmed_Comp	5,88 ± 2,58	5,79 ± 1,97	0,644
MTV_Comp	51,55 ± 47,91	88,78 ± 74,44	0,021
MTV2_Comp	60,68 ± 50,50	111,62 ± 92,07	0,007
MTV40_Comp	25,25 ± 16,68	39,22 ± 26,36	0,025
MTV50_Comp	16,38 ± 11,22	23,76 ± 15,97	0,045
MTV60_Comp	9,52 ± 6,18	13,97 ± 9,69	0,046
TLG_Comp	328,38 ± 367,33	500,04 ± 486,92	0,060
TLG2_Comp	345,43 ± 369,09	574,43 ± 572,03	0,040
TLG40_Comp	198,49 ± 196,76	296,34 ± 269,71	0,061
TLG50_Comp	142,89 ± 138,93	212,72 ± 205,55	0,116
TLG60_Comp	95,47 ± 93,13	143,70 ± 146,95	0,104

- **Parámetros derivados del cociente lesión/hígado:** Al analizar las determinaciones derivadas del cociente lesión/hígado mediante la prueba U de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respuesta completa al tratamiento y sin respuesta completa (Tabla 57).

Tabla 57. Comparación de los parámetros derivados del hígado en los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		p
	Respondedores (N=33)	No respondedores (N=51)	
	media±SD	media±SD	
HIG_SUV	3,16 ± 1,15	2,99 ± 0,59	0,776
HIG_MEDIO	2,15 ± 1,05	1,88 ± 0,4	0,323
RATIO_A_T	5,53 ± 4,52	4,92 ± 2,10	0,945
RATIO_B_T	2,92 ± 1,54	3,09 ± 1,12	0,301
RATIO_A_C	3,18 ± 2,44	3,14 ± 2,10	0,824
RATIO_B_C	2,21 ± 1,08	2,51 ± 1,24	0,337
RATIO_A_Comp	5,75 ± 4,47	4,96 ± 2,13	0,766
RATIO_B_Comp	3,02 ± 1,52	3,23 ± 1,20	0,302

5.7. CURVAS ROC Y ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER

Las pruebas estadísticas consideradas en este apartado fueron:

- Curvas ROC e índice de Youden.
 - Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.
- **Curvas ROC e índice de Youden:** A aquellos parámetros cuantitativos que presentaron diferencias significativas entre grupos de respondedores y no respondedores, se les determinó el punto de corte más apropiado mediante la valoración de la curva ROC y el índice de Youden. Todas las curvas mostraron significación, aunque con bajas áreas bajo la curva (ABC) (Tabla 58).

Tabla 58. Curvas ROC determinadas en los parámetros metabólicos que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	ABC (IC95%)	Puntos de corte	p
MTV40_C	0,677 (0,523-0,831)	5,49	0,039
MTV50_C	0,688 (0,534-0,841)	3,86	0,029
MTV_Comp	0,649 (0,531-0,768)	104,60	0,021
MTV2_Comp	0,674 (0,559-0,790)	105,47	0,007
MTV40_Comp	0,646 (0,528-0,763)	23,74	0,025
MTV50_Comp	0,630 (0,511-0,750)	23,95	0,045
MTV60_Comp	0,629 (0,510-0,748)	11,64	0,047
TLG2_Comp	0,633 (0,513-0,754)	471,01	0,040

- **Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier:** Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para valorar las curvas de supervivencia, considerando los diferentes puntos de corte previamente determinados. La totalidad de los MTV correspondientes a la suma de todas las lesiones (_Comp) mostraron significación estadística para la SCE y la SLP y solo dos de ellos para la SG. Los dos parámetros derivados de la afectación ganglionar y a distancia no mostraron diferencias significativas en ninguno de las tres curvas de supervivencia, mientras que la TLG2_Comp solo lo fue para la SLP (Tabla 59).

Tabla 59. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier aplicado a los puntos de corte obtenidos.

Parámetros	p		
	SG	SCE	SLP
MTV40_C	0,123	0,514	0,132
MTV50_C	0,456	0,413	0,239
MTV_Comp	0,091	0,038	0,001
MTV2_Comp	0,070	0,029	0,001
MTV40_Comp	0,012	0,006	0,007
MTV50_Comp	0,070	0,044	0,001
MTV60_Comp	0,013	0,010	0,001
TLG2_Comp	0,105	0,066	0,021

Se muestran ejemplos de tres curvas de Kaplan-Meier, una de cada una de las columnas de la Tabla 59, en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figuras 52, 53 y 54).

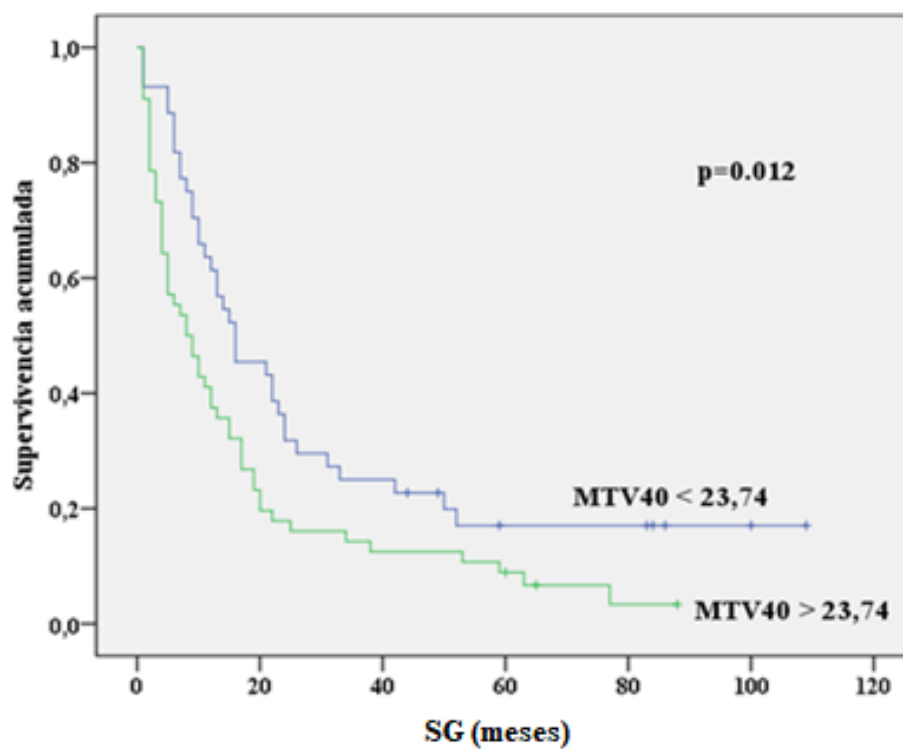


Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SG considerado MTV40_Comp.

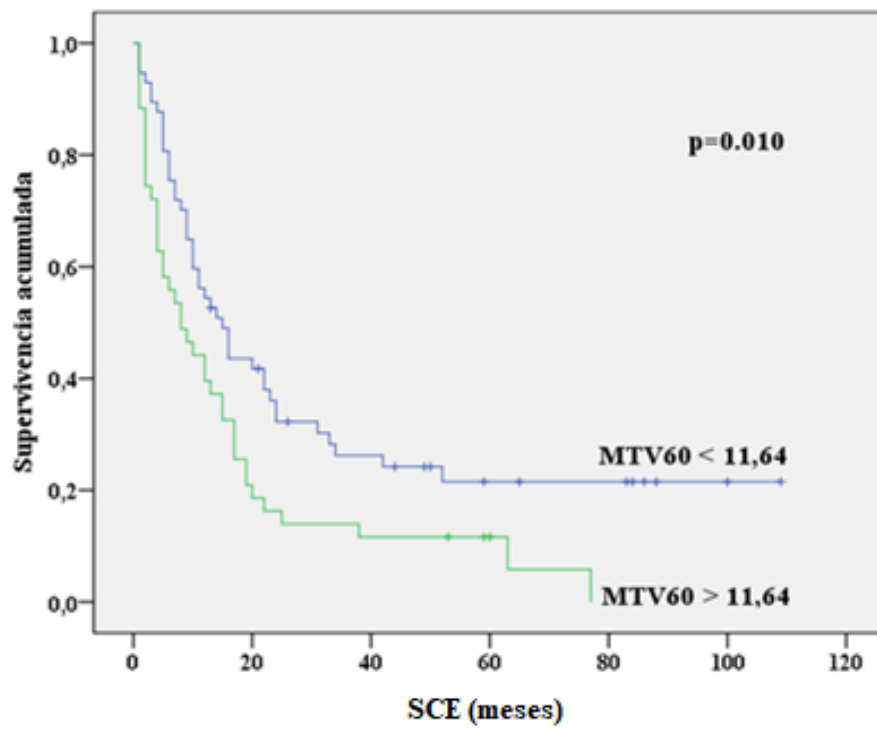


Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SCE considerado MTV60_Comp.

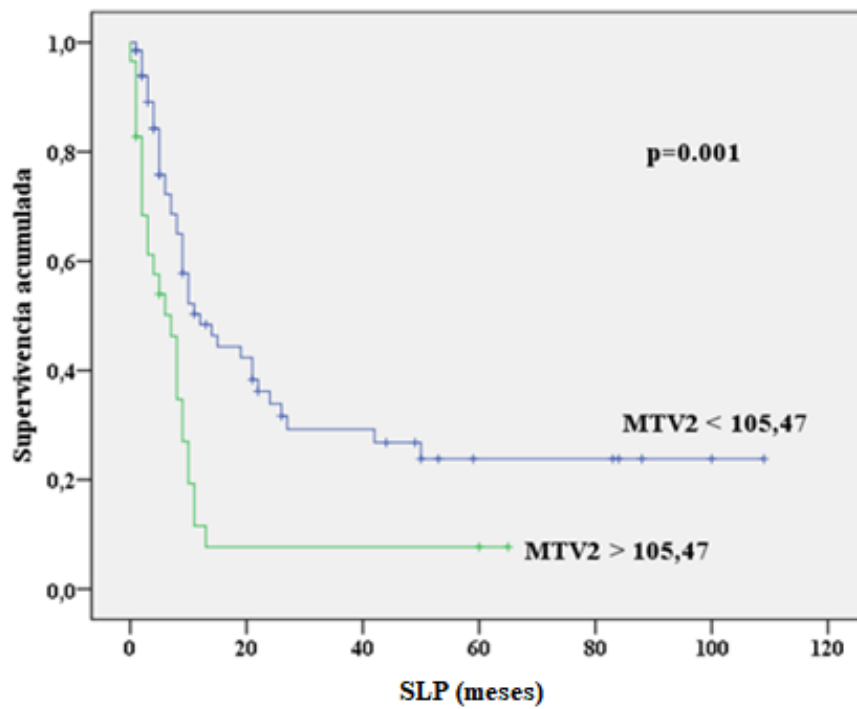


Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SLP considerado MTV2_Comp.

5.8. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CONSIDERANDO PARÁMETROS METABÓLICOS

- Comparación entre grupos.
 - Aplicación de las curvas ROC e índice de Youden.
 - Análisis de Kaplan-Meier.
 - Aplicación del modelo de regresión.
- **Comparación entre grupos:** Mediante la aplicación de la prueba U de Mann-Whitney, se compararon los valores metabólicos cuantitativos de la PET entre los grupos vivos y fallecidos por cualquier causa (SG), vivos y muertos por causa del tumor (SCE) y entre los pacientes con y sin progresión tumoral (SLP).

Para los parámetros metabólicos del tumor primario y los derivados de la afectación ganglionar y a distancia, no se demostraron diferencias significativas en ninguno de los tres valores de supervivencia.

Las Tablas 60, 61, 62 y 63 recogen únicamente la significación estadística de las comparaciones realizadas.

Tabla 60. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos del tumor primario.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		
	SG	SCE	SLP
SUVmáx_T	0,530	0,457	0,120
SUVmed_T	0,505	0,366	0,594
MTV_T	0,809	0,371	0,248
MTV2_T	0,720	0,210	0,293
MTV40_T	0,406	0,148	0,183
MTV50_T	0,454	0,128	0,223
MTV60_T	0,481	0,118	0,202
TLG_T	0,704	0,396	0,227
TLG2_T	0,864	0,306	0,282
TLG40_T	0,779	0,201	0,162
TLG50_T	0,934	0,253	0,223
TLG60_T	0,917	0,249	0,180

Tabla 61. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos de afectación ganglionar y a distancia.

Prueba U de Mann-Whitney			
Parámetros	p		
	SG	SCE	SLP
SUVmáx_C	0,272	0,847	0,119
SUVmed_C	0,214	0,720	0,057
MTV_C	0,404	0,985	0,135
MTV2_C	0,661	0,992	0,289
MTV40_C	0,328	0,250	0,366
MTV50_C	0,410	0,301	0,303
MTV60_C	0,717	0,575	0,299
TLG_C	0,263	0,817	0,170
TLG2_C	0,353	0,718	0,265
TLG40_C	0,861	0,713	0,152
TLG50_C	0,913	0,657	0,092
TLG60_C	0,759	0,817	0,089

En el caso de los parámetros que correspondían a la masa tumoral global, se evidenciaron diferencias significativas entre grupos en los parámetros MTV40_Comp, MTV50_Comp y MTV60_Comp, tanto para la SCE como para la SLP (Tabla 62).

Tabla 62. Comparación de parámetros metabólicos cuantitativos de la suma de todas las lesiones neoplásicas.

Prueba U de Mann-Whitney			
Parámetros	p		
	SG	SCE	SLP
SUVmáx_Comp	0,174	0,862	0,255
SUVmed_Comp	0,252	0,569	0,527
MTV_Comp	0,934	0,242	0,091
MTV2_Comp	0,548	0,085	0,069
MTV40_Comp	0,127	0,027	0,042
MTV50_Comp	0,167	0,031	0,048
MTV60_Comp	0,174	0,028	0,043
TLG_Comp	0,671	0,306	0,107
TLG2_Comp	0,873	0,228	0,118
TLG40_Comp	0,787	0,148	0,075
TLG50_Comp	0,864	0,156	0,091
TLG60_Comp	0,925	0,173	0,079

Los parámetros derivados del metabolismo hepático no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de grupos (Tabla 63).

Tabla 63. Comparación de parámetros cuantitativos hepáticos.

Prueba U de Mann-Whitney			
Parámetros	p		
	SG	SCE	SLP
HIG_SUV	0,635	0,696	0,652
HIG_MEDIO	0,808	0,437	0,674
RATIO_A_T	0,764	0,371	0,333
RATIO_B_T	0,908	0,265	0,968
RATIO_A_C	0,211	0,908	0,097
RATIO_B_C	0,272	0,954	0,053
RATIO_A_Comp	0,278	0,727	0,594
RATIO_B_Comp	0,600	0,393	0,893

En las Tablas 64 y 65 se recogen los valores metabólicos cuantitativos de la PET de los dos grupos en comparación, progresión/no progresión y vivos/muertos, que mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 64. Valores de los parámetros cuantitativos de los grupos en comparación para la SCE que mostraron diferencias significativas.

Valores de MTV en...	SCE		
	Vivos	Muertos	p
MTV40_Comp	21,98 ± 17,31	36,55 ± 27,74	0,027
MTV50_Comp	14,38 ± 13,01	22,29 ± 16,3	0,031
MTV60_Comp	8,55 ± 8,14	12,93 ± 9,09	0,028

Tabla 65. Valores de los parámetros cuantitativos de los grupos en comparación para la SLP que mostraron diferencias significativas.

Valores de MTV en...	SLP		
	No progresión	Progresión	p
MTV40_Comp	24,41 ± 15,74	38,69 ± 30,2	0,042
MTV50_Comp	15,38 ± 10,65	23,6 ± 17,81	0,048
MTV60_Comp	9,18 ± 6,86	13,55 ± 9,85	0,043

- **Aplicación de las curvas ROC e índice de Youden:** Se determinó el punto de corte más apropiado para diferenciar ambos grupos mediante la valoración de la curva ROC y el índice de Youden (Tablas 66 y 67 y Figura 55).

Tabla 66. Curvas ROC para SCE. ABC, punto de corte y su significación estadística.

Parámetros	ABC (IC95%)	Puntos de corte (cm ³)	p
MTV40_Comp	0,671 (0,536-0,806)	22,79	0,027
MTV50_Comp	0,666 (0,519-0,814)	22,15	0,031
MTV60_Comp	0,669 (0,522-0,817)	11,6	0,028

Tabla 67. Curvas ROC para SLP. ABC, punto de corte y su significación estadística.

Parámetros	ABC (IC95%)	Puntos de corte (cm ³)	p
MTV40_Comp	0,630 (0,519-0,741)	33,59	0,042
MTV50_Comp	0,626 (0,513-0,740)	22,78	0,048
MTV60_Comp	0,629 (0,514-0,744)	14,09	0,044

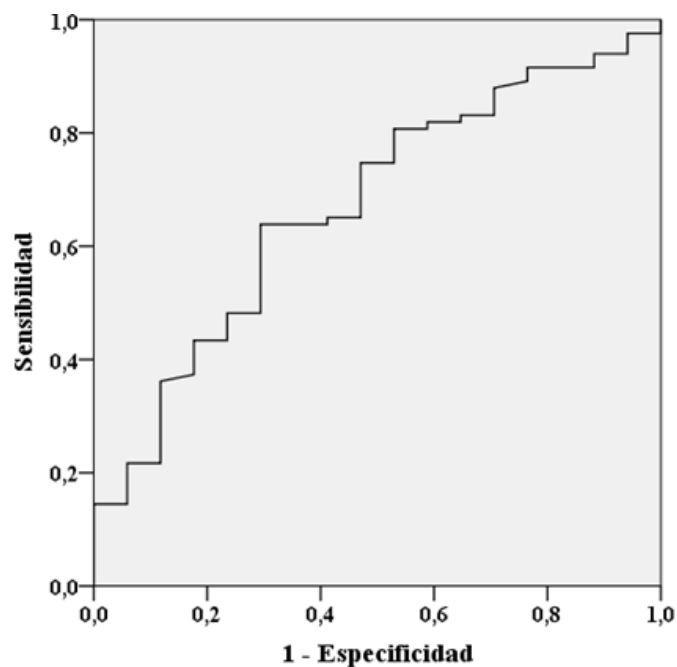


Figura 55. Ejemplo de curva ROC con significación estadística. Curva ROC del parámetro MTV40_Comp para la SCE.

- **Análisis de Kaplan-Meier:** Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para comparar las curvas de supervivencia generadas, considerando los anteriores puntos de corte. En este caso, los tres parámetros metabólicos cuantitativos mostraron significación estadística tanto para la SCE como para la SLP (Tabla 68).

Tabla 68. Análisis de Kaplan-Meier para la valoración de las curvas de supervivencia.

Parámetros	p	
	SCE	SLP
MTV40_Comp	0,002	0,005
MTV50_Comp	0,044	0,001
MTV60_Comp	0,01	0,001

Se muestran dos ejemplos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (Figuras 56 y 57).

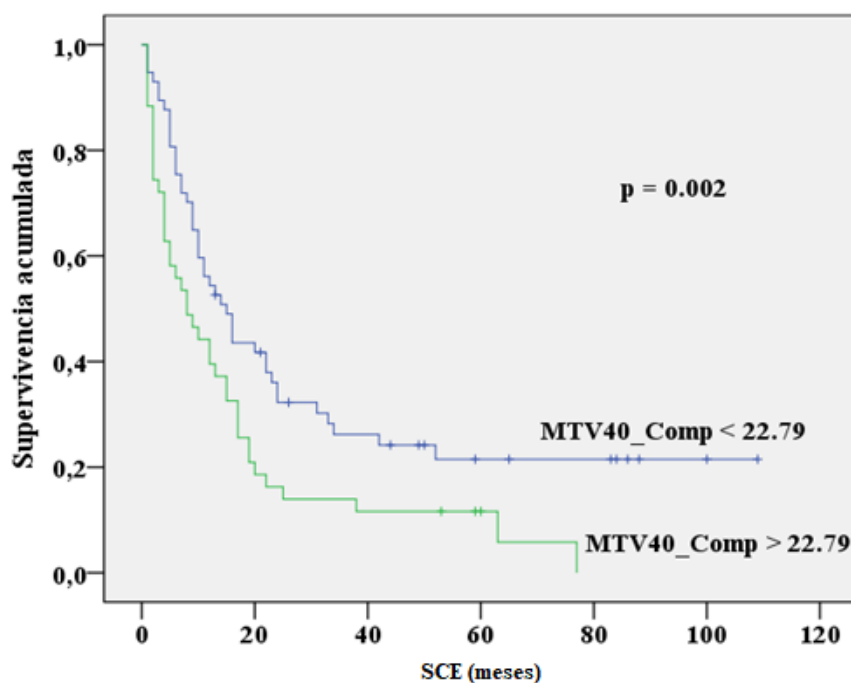


Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SCE considerado MTV40_Comp con el punto de corte 22,79 cm³ (p=0,002).

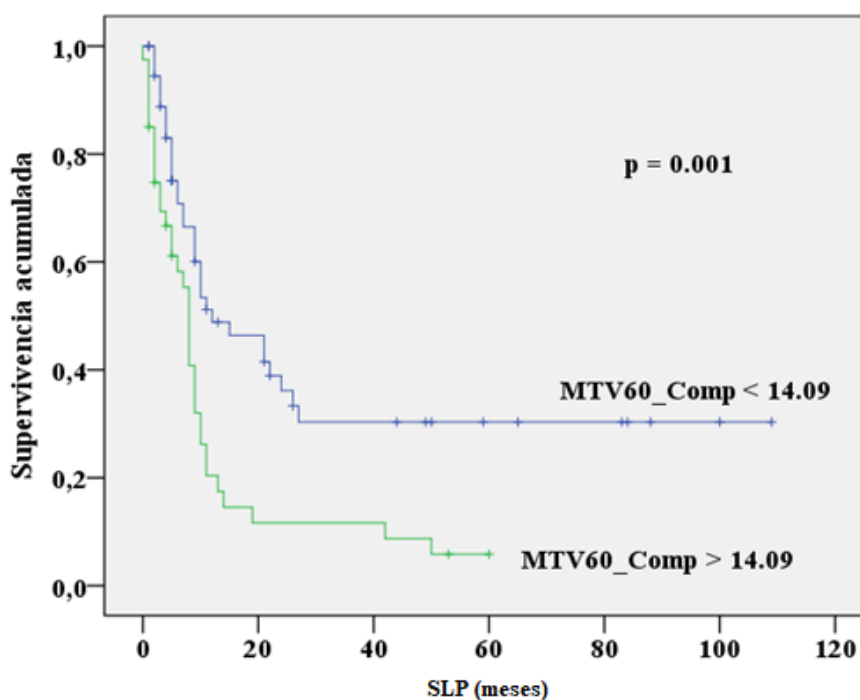


Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier. Comparación de la SLP considerado MTV60_Comp con el punto de corte 14,09 cm³ (p=0,001).

- **Aplicación del modelo de regresión de Cox:** El valor pronóstico, tanto para la SCE como para la SLP, de estos tres parámetros se valoró mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, siendo el MTV40_Comp un factor predictivo independiente para ambas supervivencias (Tablas 69 y 70).

Tabla 69. Modelo de Cox. Determinación del valor pronóstico de los parámetros metabólicos cuantitativos para la SCE.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo									
Log. de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
644,341	15,403	3	0,002	12,484	3	0,006	12,484	3	0,006

	Variables en la ecuación						95,0% CI para Exp(B)	
	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
MTV40_Comp	0,042	0,016	6,634	1	0,010	1,043	1,010	1,076
MTV50_Comp	-0,063	0,045	1,975	1	0,160	0,939	0,860	1,025
MTV60_Comp	0,032	0,053	0,360	1	0,549	1,032	0,931	1,144

Tabla 70. Modelo de Cox. Determinación del valor pronóstico de los parámetros metabólicos cuantitativos para la SLP.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo										
		Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
Log. de la verosimilitud -2	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	
494,414	26,202	3	0,000	19,141	3	0,000	19,141	3	0,000	

Variables en la ecuación								
	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
MTV40_Comp	0,066	0,019	11,792	1	0,001	1,068	1,029	1,109
MTV50_Comp	-0,097	0,050	3,741	1	0,053	0,908	0,823	1,001
MTV60_Comp	0,036	0,057	0,410	1	0,522	1,037	0,928	1,159

* * *

6. DISCUSIÓN

6.1 Población en estudio

6.2 Respuesta al tratamiento

6.3 Valor pronóstico de los parámetros metabólicos sobre la supervivencia

6.4 Limitaciones del estudio

El CE es uno de los cánceres más frecuente y con mayor mortalidad en el mundo, ocupando, en la lista de neoplasias, el séptimo y sexto lugar, respectivamente, según los últimos datos publicados^{3,5}. En España, el CE supone el 0,85% de todos los tumores malignos y es causa del 1,63% de las muertes por cáncer⁸. Por su incidencia y, especialmente, por su elevada mortalidad, se hace necesario desarrollar técnicas diagnósticas con elevada sensibilidad y que además ofrezcan factores pronósticos que ayuden a planificar la estrategia terapéutica individualizada para cada paciente. En base a ello, nos planteamos determinar el valor pronóstico de los parámetros cuantitativos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG de estadificación inicial.

En primer lugar, se discutirán las características de los pacientes de la población en estudio (género y edad) y las características tumorales (histología, localización, tamaño y estadio tumoral) para establecer la representatividad del grupo y poder determinar si los resultados obtenidos pudieran ser extrapolables al conjunto de enfermos con CE. Posteriormente, se discutirán los tratamientos administrados y la capacidad predictiva de los parámetros cuantitativos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG al diagnóstico para la respuesta a los mismos. Por último, se considerará si estos parámetros metabólicos podían servir como factores pronósticos de la enfermedad, en concreto para la SCE, la SLP y la SG.

6.1. POBLACIÓN EN ESTUDIO

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

A nivel mundial, el CE de esófago es más frecuente en hombres que en mujeres, especialmente en el AE^{3,6}. En el caso de España, también se observa mayor incidencia en hombres (80%) que en mujeres (20%) según se recoge en las Cifras del Cáncer en España 2020⁸. En nuestra población en estudio, se ha encontrado igualmente una incidencia de CE mayor en hombres, aunque con un porcentaje ligeramente mayor respecto a la estimada para España, alcanzando el 93% del total de casos de CE por el 7% de mujeres⁴ (Figura 33).

La **edad media** al diagnóstico fue de 63,7 años, con un intervalo (media \pm 1 desviación estándar, correspondiente al 68% de la población) entre 52 y 76 años. En el caso de los hombres, la edad media fue de 63,6 años con un rango de edad entre 33 y 85 años, y en las mujeres de 65,6 años con un intervalo entre 50 y 83 años (Tabla 11 y Figura 34). Estos datos son coincidentes con los recogidos en la literatura, donde la edad habitual de presentación del CE se sitúa entre los 55 y los 70 años⁴.

6.1.2. CARACTERÍSTICAS TUMORALES

A nivel mundial, el **subtipo histológico** más prevalente de CE es el CCE con más del 85% de todos los casos, siendo especialmente frecuente en países con bajo desarrollo socioeconómico. No obstante, en los países occidentales con mayor nivel económico se ha observado un gran aumento de la incidencia del AE en los últimos años, llegando a ser el subtipo histológico predominante en Europa y EEUU^{13,14}. Estos datos son coincidentes con los encontrados en nuestro grupo en estudio, donde el subtipo histológico más frecuente también fue el AE, con un 64% del total de CE (Tabla 13).

En cuanto a la **localización tumoral**, según los trabajos publicados, el AE se localiza más frecuentemente en el tercio inferior del esófago, mientras que el CCE es más común en los dos tercios superiores^{6,7,23}. Esto también coincide con nuestra población en estudio, donde la mayor parte de los AE se encontraban en el tercio inferior, representando el 90% del total (58 de 64). Por su parte, el CCE se localizaba con mayor frecuencia en los dos tercios superiores del esófago, alcanzando el 78% del total de casos (28 de 36) (Tabla 13).

Al evaluar el **tamaño tumoral** no se evidenciaron diferencias significativas al comparar ambos subtipos histológicos (Tabla 15). La importancia de analizar este parámetro se encuentra en el hecho de que un mayor tamaño tumoral se correlaciona con un mayor estadio tumoral y por tanto con peor pronóstico (Figura 42). En este sentido, Goense et al.¹⁸⁰ evaluaron el uso de la PET/TC con [¹⁸F]FDG para diagnosticar y predecir la existencia de metástasis de CE tras QRT neoadyuvante. En este estudio, el tamaño tumoral se dividió en lesiones mayores o iguales a 4 cm y lesiones menores de 4 cm, observando que los que pertenecían al primer grupo tenían un significativo mayor riesgo de presentar metástasis a distancia.

Setenta y tres de los 100 pacientes presentaban **afectación ganglionar o a distancia al diagnóstico** (Tabla 16), un valor que coincide con lo más frecuentemente observado en la literatura²⁶. En un estudio de Borggreve et al.¹⁸¹, los 69 pacientes con CE reclutados en las 3 instituciones participantes presentaban enfermedad local avanzada o enfermedad avanzada. Del mismo modo, en el trabajo de investigación de Jayachandran et al.⁸⁰, 36 de los 37 pacientes presentaban CE localmente avanzado. Asimismo, en el trabajo de Tamandl et al.¹⁸², en el que se incluyeron a 71 pacientes con CE, el 86% mostraba afectación ganglionar y el 56% presentaba metástasis a distancia.

Una de las causas del elevado número de enfermos con neoplasia avanzada al diagnóstico es la ausencia de sintomatológica en los estadios precoces del tumor, pasando con ello desapercibido clínicamente.

A tenor de lo anteriormente expuesto, las características descritas en el grupo en estudio son similares a las observadas en la literatura, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes, entre subtipos histológicos y su localización, el tamaño tumoral y la frecuencia de afectación ganglionar y a distancia (Tablas 11, 13 y 16). El hecho de que los parámetros analizados hasta el momento se asemejen a los publicados para pacientes con CE en España, permitiría validar la representatividad de la población en estudio, cumpliendo con ello uno de los objetivos específicos planteados.

6.2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Consideraciones sobre la población en estudio

La mayor parte de nuestros pacientes (61) recibió QRT como tratamiento, seguida en 22 de ellos de cirugía, y en tercer lugar únicamente QT (25 pacientes). En este sentido, la QRT es la modalidad terapéutica más empleada previa al tratamiento quirúrgico¹¹⁴.

Al analizar la respuesta al tratamiento en cada uno de los casos, se evidenció que no había diferencias significativas al comparar el tipo de respuesta con la histología, la edad o la localización del tumor primario (Tablas 24, 27 y 28). Asimismo, se apreció peor respuesta al tratamiento en pacientes que presentaban mayor tamaño o estadio tumoral, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 25 y 26). Estos hallazgos son concordantes con lo evidenciado por los grupos de trabajo de Song et al.⁶⁹ o Domachevsky et al.⁷¹.

En nuestro caso, la prueba de imagen más frecuentemente utilizada para valorar la respuesta al tratamiento fue la PET/TC con [¹⁸F]FDG (45 pacientes), seguida por la TC (38 pacientes). De todos los pacientes evaluados, el 33% mostró respuesta completa al tratamiento y el 61% no presentó respuesta completa al mismo. Esta tasa de respuesta completa es concordante con la descrita en estudios como el de Domachevsky et al.⁷¹, donde se observó en un 28% de pacientes, Borggreve et al.¹⁸¹ evidenciándolo en un 26,1% o Stiekema et al.¹⁸³ que apreciaron un 23% de pacientes con respuesta completa a la terapia administrada.

- Valoración del parámetro metabólico SUV

En nuestro trabajo, se observó que ningún valor de SUV_{máx} o SUV_{med} determinado en el tumor primario, en las lesiones ganglionares y a distancia o en la suma de todas las lesiones neoplásicas en el estudio metabólico basal, mostró resultados estadísticamente

significativos al comparar entre los grupos de pacientes respondedores y pacientes no respondedores. En la Tabla 71 se muestra un resumen de las Tablas 54, 55 y 56 recogidas en el apartado 5.6 *Parámetros de la PET como factores pronósticos en la respuesta al tratamiento de los Resultados*.

Tabla 71. Parámetro SUV del tumor primario, afectación ganglionar y a distancia, y suma de todas las lesiones neoplásicas en los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		p
	Respondedores (N=33)	No respondedores (N=51)	
	media±SD	media±SD	
SUVmáx_T	16,50 ± 12,66	14,17 ± 5,80	0,993
SUVmed_T	5,68 ± 2,69	5,56 ± 1,90	0,700
SUVmáx_C	8,95 ± 6,35	9,07 ± 5,81	0,859
SUVmed_C	4,21 ± 1,61	4,48 ± 1,84	0,702
SUVmáx_Comp	17,12 ± 12,38	14,26 ± 5,84	0,657
SUVmed_Comp	5,88 ± 2,58	5,79 ± 1,97	0,644

Existen escasas publicaciones en las que los autores evalúen la capacidad que tienen los valores de SUV obtenidos en la PET/TC basal para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento. En este sentido, Elimova et al.¹⁸⁴ estudiaron a 31 pacientes con CE a los que se les realizaron tres estudios PET/TC, uno basal, uno interim a los 12±2 días del comienzo de la QRT y uno tras la finalización de la misma, observando que el SUVmáx basal del tumor primario no era predictor de la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, en un estudio de Jiang et al.⁷² observaron que el SUVmáx obtenido en la PET/TC de estadificación inicial era capaz de diferenciar entre pacientes respondedores de no respondedores a la RT o QRT.

La mayor parte de los trabajos encontrados en las bases de datos consultadas utilizaron el ΔSUV (cambio de SUV) que se produce entre los estudios PET/TC pre y postratamiento para la valoración de la respuesta a la terapia que recibieron los pacientes con CE. En nuestro trabajo no se evaluó debido a que solo a 45 de los 100 pacientes incluidos se les realizó una exploración PET/TC tras finalizar el tratamiento.

En un estudio prospectivo y multicéntrico de Borggreve et al.¹⁸¹, los autores evaluaron el valor predictivo de la PET/TC realizada antes, durante y después de la QRT neoadyuvante, observando que el ΔSUVmed entre el estudio basal y postratamiento podía ayudar a identificar

a los pacientes con respuesta histopatológica completa. Fatima et al.¹⁸⁵ realizaron un estudio prospectivo en 34 pacientes con CE de los cuales a 11 se les realizó estudio PET/TC basal y post-QRT neoadyuvante, evidenciando que el $\Delta\%$ SUVmáx ayudó a cambiar el manejo en más de la mitad de los pacientes. En un metaanálisis de Chen et al.¹⁸⁶ encontraron que una reducción del 50% del SUVmáx entre la PET/TC basal y la PET/TC realizada 2 semanas después del inicio de la terapia neoadyuvante era el valor óptimo para predecir la respuesta al tratamiento.

Por el contrario, hay otros autores que observaron que el Δ SUV no era capaz de predecir dicha respuesta. En un metaanálisis de Kwee¹⁸⁷ en el que se incluyó 20 estudios con un total de 849 pacientes con CE, se evidenció que el Δ SUV no era predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante, por lo que se concluyó que la PET/TC no debería utilizarse de rutina para decidir el tipo de terapia neoadyuvante a seguir. Malik et al.¹⁸⁸ valoraron a 37 pacientes con AE localmente avanzado encontrando que el Δ SUVmáx calculado entre el estudio basal y el realizado durante la segunda semana de tratamiento con QRT neoadyuvante no se correlacionaba ni con la respuesta histopatológica ni con la supervivencia. En el trabajo de Elimova et al.¹⁸⁴ descrito anteriormente, tampoco se demostró que el Δ SUVmáx fuera capaz de predecir la respuesta al tratamiento. En un estudio de Stiekema et al.¹⁸³ con 76 pacientes con CE a los que se les realizó una PET/TC pre y post-QRT neoadyuvante, los autores observaron que esta fue útil en el 8% de sus pacientes al detectar metástasis al finalizar el tratamiento de inducción, por lo que la cirugía posterior no se llevó a cabo. Sin embargo, encontraron que el Δ SUVmáx, Δ MTV (cambio de MTV) y Δ TLG (cambio de TLG) eran parámetros metabólicos que no eran capaces de predecir la respuesta al tratamiento.

Del mismo modo, en otros tipos de tumores tampoco se ha descrito la utilidad del SUV para predecir la respuesta al tratamiento. Pierson et al.¹⁸⁹ evidenciaron que los SUVmáx pre y postratamiento no eran predictores de control de la enfermedad ni de supervivencia al estudiar pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en fases iniciales.

La disparidad de resultados descrita en estos trabajos ha sido explicada por la propia naturaleza del SUV. El parámetro más frecuentemente utilizado es el **SUVmáx**, probablemente por su facilidad de cálculo y reproductibilidad. No obstante, aporta limitada información, ya que se trata de la actividad metabólica de un único voxel y, por tanto, no representa a todo el tumor⁴⁸. Además, existen varios factores que pueden producir variaciones del SUVmáx de hasta el 50% de su valor:

- Factores técnicos: desconocimiento de la dosis real inyectada al paciente por extravasación del radiofármaco, actividad residual en la jeringa o falta de calibración del activímetro.

- Factores biológicos: nivel de glucemia, movimientos previos a la adquisición de las imágenes o diferentes tiempos de reposo que pueden modificar el estado metabólico del paciente y de las lesiones en estudio.
- Factores físicos: tipo de adquisición y procesado de las imágenes^{48,190,191}.

Por todo ello, numerosos autores desaconsejan su uso, ya que conduce a errores de interpretación y de manejo de los pacientes.

El valor del **SUV_{med}** también puede verse afectado por el tamaño del volumen de interés o VOI, por lo que su variabilidad inter e intraobservador es alta⁴⁸.

Por último, el **SUV_{pico}** se ha propuesto para valorar la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos, ya que es un parámetro con menos interferencias y que mejor refleja el metabolismo tumoral¹⁹². Sin embargo, su utilidad clínica es limitada debido al desacuerdo existente sobre su definición, lo cual puede modificar su valor hasta en un 50%, cambiando la interpretación de la respuesta tumoral al tratamiento¹⁹³.

Los valores de SUV reflejan la cantidad de [¹⁸F]FDG normalizada por la actividad inyectada y la distribución corporal usando el peso del paciente. Sin embargo, debido a que el SUV de algunos tejidos muestran una fuerte correlación con el peso del paciente, como por ejemplo el hígado, con el cambio de peso o la proporción de grasa corporal, el parámetro puede verse alterado. Por ello, se ha propuesto el **SUL** (SUV normalizado por la masa magra) como parámetro más exacto. Este es especialmente útil para valorar la respuesta al tratamiento, ya que durante el mismo muchos pacientes pueden cambiar de peso o alterar su proporción de grasa corporal^{194,195}. Sin embargo, Valkema et al.¹⁹⁶ evaluaron si este parámetro era capaz de predecir la respuesta a la QRT. Para llevar a cabo su estudio realizaron una PET/TC pre y postratamiento sobre 129 pacientes con CE concluyendo que el SUL_{máx} no era adecuado para discriminar con precisión entre enfermedad residual y patología inflamatoria secundaria al tratamiento. Por otra parte, una limitación importante del SUL es que su cálculo varía entre equipos y estaciones de trabajo, pudiendo presentar errores cuando el índice de masa corporal es muy elevado, por lo que en la actualidad su uso no está extendido⁴⁸. En la Tabla 72 se recoge un resumen de los trabajos considerados.

Tabla 72. Principales características de los estudios referidos en el texto.

Estudio	Tipo de estudio	N.º pacientes	Parámetros metabólicos	Conclusión estudio respecto a la respuesta
Elimova et al. ¹⁸⁴	P	31	SUVmáx basal Δ SUVmáx	No útil
Jiang et al. ⁷²	R	98	SUVmáx basal	Útil
Borggreve et al. ¹⁸¹	P	69	Δ SUVmed	Útil
Fatima et al. ¹⁸⁵	P	34	Δ %SUVmáx	Útil
Chen et al. ¹⁸⁶	M	13 estudios	Δ SUVmáx Δ SUVmed	Útil
Malik et al. ¹⁸⁸	R	37	Δ SUVmáx	No útil
Stiekema et al. ¹⁸³	R	76	SUVmáx basal	No útil
Valkema et al. ¹⁹⁶	P	129	SULmáx	No útil
Nuestro trabajo	R	100	SUVmáx basal SUVmed basal	No útil

P, prospectivo; R, retrospectivo; M, metaanálisis

- Valoración de los parámetros volumétricos MTV y TLG

Para valorar la respuesta al tratamiento en CE también se han evaluado otros parámetros metabólicos como el **MTV** y la **TLG** en la PET/TC de estadificación inicial.

En nuestro trabajo, todos los valores de MTV calculados a diferentes umbrales en el conjunto tumoral (MTV_Comp: suma del tumor primario, lesiones ganglionares y lesiones a distancia), los MTV40 y MTV50 en la afectación ganglionar y a distancia, y el TLG2_Com en la PET/TC basal mostraron diferencias significativas entre los grupos de respondedores y no respondedores. En la Tabla 73 se muestra un resumen de las Tablas 54, 55 y 56 recogidas en el apartado 5.6 *Parámetros de la PET como factores pronósticos en la respuesta al tratamiento de los Resultados*.

Tabla 73. Parámetros volumétricos MTV y TLG de la afectación ganglionar y a distancia, y de la suma de todas las lesiones neoplásicas con diferencias significativas entre los grupos de respondedores y no respondedores.

Parámetros	Prueba U de Mann-Whitney		P
	Respondedores (N=33)	No respondedores (N=51)	
	media±SD	media±SD	
MTV_Comp	51,55 ± 47,91	88,78 ± 74,44	0,021
MTV2_Comp	60,68 ± 50,50	111,62 ± 92,07	0,007
MTV40_Comp	25,25 ± 16,68	39,22 ± 26,36	0,025
MTV50_Comp	16,38 ± 11,22	23,76 ± 15,97	0,045
MTV60_Comp	9,52 ± 6,18	13,97 ± 9,69	0,046
MTV40_C	7,65 ± 5,8	17,68 ± 19,53	0,039
MTV50_C	5,28 ± 4,36	10,00 ± 9,12	0,029
TLG2_Comp	345,43 ± 369,09	574,43 ± 572,03	0,040

En este sentido, Domachevsky et al.⁷¹ evidenciaron que al utilizar umbrales del 42% y del 50%, este parámetro se correlacionaba con respuesta histopatológica al tratamiento (QRT neoadyuvante). En el estudio de Jiang et al.⁷², previamente comentado, además del SUV_{máx} basal también evaluaron el MTV en el estudio metabólico de estadificación, concluyendo que este último era útil para predecir los resultados a corto plazo de la RT o QRT. Simoni et al.¹⁹⁷ estudiaron a 54 pacientes con CE a los que se les realizaron tres estudios PET/TC, uno pre-QRT, uno post-QRT y uno previo a cirugía, observando que el MTV y la TLG en el estudio basal se correlacionaban de forma significativa con respuesta adecuada al tratamiento, y que el SUV_{med} y la TLG en el estudio post-QRT también eran predictivos de respuesta adecuada.

Asimismo, al analizar los parámetros volumétricos de la PET/TC en la respuesta al tratamiento, como ya se vio previamente con los valores de SUV, otros autores evaluaron el Δ MTV y el Δ TLG entre los estudios PET/TC inicial y postratamiento, y en ocasiones también en la PET/TC interim.

Tani et al.¹⁹⁸ observaron que el $\Delta\%$ MTV (cambio porcentual de MTV) calculado en el tumor primario era el mejor indicador de respuesta a la QT neoadyuvante. Fang et al.¹⁹⁹ llevaron a cabo un estudio sobre 20 pacientes con CE a los que les realizaron una RM y una PET/TC basal, una interim a las dos semanas del inicio de la QRT y otra durante el seguimiento, observando que el $\Delta\%$ TLG (cambio porcentual de TLG) entre la PET basal y la PET interim podía ser útil para discriminar de forma temprana a los pacientes respondedores de los no respondedores.

En nuestro trabajo tampoco se evaluaron los Δ MTV y Δ TLG, ya que en menos de la mitad de nuestro grupo en estudio se llevó a cabo una PET/TC postratamiento.

La evaluación de estos parámetros volumétricos de la [18 F]FDG PET/TC para valorar la respuesta al tratamiento también realizó en otros cánceres. El-Hennawy et al.²⁰⁰ estudiaron a 36 pacientes con tumor de la familia del sarcoma de Ewing a los que se trató con QT neoadyuvante, encontrando que la MTV_{2,5} postratamiento y el MTV y la TLG postratamiento, estos dos últimos con el SUV_{med} hepático como umbral, eran predictores de pobre respuesta al tratamiento. Igualmente, observaron que una reducción del SUV_{máx} de 2,5 o menos en el estudio postratamiento predecía una mala respuesta al tratamiento.

Se han publicado trabajos en los que se ha valorado la utilidad, como predictor de respuesta al tratamiento, de los criterios **PERCIST 1.0**.

Nakajo et al.⁸¹ observaron que estos criterios podían ser adecuados para valorar la respuesta a la QRT neoadyuvante e incluso que actuaban como factor independiente para la SLP y la SG. Del mismo modo, Kitajima et al.²⁰¹ también evidenciaron que los criterios PERCIST 1.0 podían ser usados para valorar la respuesta a la QRT con intención curativa y que eran, junto con el $\Delta\%$ TLG, predictores independientes para la SG.

En otros cánceres también se vieron los beneficios de utilizar los criterios PERCIST 1.0. Katsuura et al.²⁰² estudiaron a 42 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a los que se les realizó un estudio metabólico antes y después de la QRT observando que los criterios PERCIST 1.0 eran adecuados para predecir la respuesta al tratamiento e incluso eran capaces de predecir de forma significativa la SLP y la SG.

Estos criterios no fueron analizados en nuestro trabajo debido a que no a todos los pacientes se les realizó una PET/TC tras finalizar el tratamiento.

Por último, algunos autores evaluaron la capacidad de predecir la respuesta al tratamiento utilizando el **TLR** (tasa de captación al dividir el SUV_{máx} tumoral entre el SUV_{med} del hígado) y el **SUR** (tasa de captación al dividir el SUV_{máx} tumoral entre el SUV_{med} del pool vascular). Así, en un estudio de Wang et al.²⁰³ evidenciaron que el TLR era predictor independiente de pobre respuesta al tratamiento y que se correlacionaba con una SG más corta. En la Tabla 74 se recoge un resumen de los trabajos considerados.

En nuestro caso ningún valor derivado del cociente lesión/hígado determinado en la lesión primaria, las lesiones ganglionares y a distancia o en la suma de todas las lesiones

tumorales de la PET/TC inicial demostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de respondedores y el grupo de no respondedores.

Tabla 74. Principales características de los estudios referidos en el texto.

Estudio	Tipo de estudio	N.º pacientes	Parámetros metabólicos	Conclusión estudio respecto a la respuesta
Domachevsky et al. ⁷¹	R	61	MTV basal	Útil
Jiang et al. ⁷²	R	98	MTV basal	Útil
Simoni et al. ¹⁹⁷	R	54	MTV basal TLG basal TLG post-tto	Útil
Tani et al. ¹⁹⁸	R	30	Δ%MTV	Útil
Fang et al. ¹⁹⁹	P	20	Δ%TLG	Útil
Nakajo et al. ⁸¹	R	60	PERCIST 1.0	Útil
Kitajima et al. ²⁰¹	R	181	PERCIST 1.0	Útil
Wang et al. ²⁰³	R	128	TLR	Útil
Nuestro trabajo	R	100	MTV basal TLG basal	Útil

P, prospectivo; R, retrospectivo

6.3. VALOR PRONÓSTICO DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA

En nuestro trabajo, los pacientes con CE mostraron bajas tasas de supervivencia a los 5 años, con unos valores para la SG del 19%, para la SCE del 17% y para la SLP del 12%. Estos resultados se encuentran en consonancia con los evidenciados en la literatura^{6,87,204-206}.

Por otro lado, se ha demostrado una relación directa entre la respuesta a la terapia administrada y la supervivencia. Roedl et al.⁷⁵ observaron que los pacientes con respuesta completa al tratamiento presentaron mayor SG y SLP en comparación con los pacientes sin respuesta a la terapia administrada. En esta misma dirección, Monjazez et al.⁷⁶ encontraron que los pacientes con respuesta adecuada al tratamiento mostraron una SG a los 2 años del 71%, mientras que para los no respondedores la SG a los 2 años descendía al 11%.

En consonancia con estos resultados, en nuestro trabajo encontramos que los pacientes que alcanzaban respuesta completa al tratamiento presentaban mejor SG, SLP y SCE respecto a

los pacientes que no la alcanzaban, lo que implica que los primeros podrían permanecer en seguimiento estrecho mientras que el segundo grupo de pacientes requeriría un enfoque terapéutico más agresivo.

Lo anteriormente descrito pone en evidencia la utilidad que pudiera tener definir factores pronósticos que permitan planificar un tratamiento con mayor esperanza de éxito.

- **Parámetro metabólico SUV**

Nuestros resultados mostraron que ni el SUV_{máx} ni el SUV_{med} del tumor primario, de la afectación ganglionar o de la suma de todas las lesiones obtenidos en la PET/C con [¹⁸F]FDG basal fueron factores pronósticos significativos para la supervivencia, tanto SG, SLP como SCE (Tablas 60, 61 y 62), coincidiendo en ello con otros autores. Así, Jayachandran et al.⁸⁰ estudiaron a 37 pacientes con CE en estadio T2-T4 o con afectación ganglionar con el objetivo de comparar el valor pronóstico del SUV en los PET/TC con [¹⁸F]FDG pre y postratamiento (QRT con o sin cirugía con intención curativa). En sus resultados evidenciaron que en ningún caso el SUV_{máx} se correlacionaba con la SG de los pacientes. Piessen et al.⁸⁶ evaluaron el papel de la PET/TC en la valoración de la respuesta a la QRT neoadyuvante en 60 pacientes con CE localmente avanzado. Para ello determinaron los SUVs pre y postratamiento y el $\Delta\%$ SUV entre los mismos, no encontrando correlación entre estos parámetros y el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, Rizk et al.²⁰⁷ encontraron resultados contradictorios en su estudio. En él se analizó el SUV_{máx} de la [¹⁸F]FDG PET/TC pretratamiento (QRT neoadyuvante y cirugía) de 189 pacientes con AE, evidenciando que el SUV_{máx} en el estudio metabólico inicial no era capaz de predecir la SG, aunque un SUV_{máx} alto (mayor o igual a 4,5) se asociaba a una significativa mejor respuesta al tratamiento de inducción.

Algunos autores evaluaron la capacidad predictiva del cambio que experimenta el SUV entre los estudios PET/TC pre y postratamiento. Así, en un trabajo prospectivo observacional sobre 119 pacientes con CE localmente avanzado a los que se les realizó el estudio metabólico antes y después del tratamiento (QRT neoadyuvante seguida de cirugía), Vallböhmer et al.⁸⁷ observaron que el $\Delta\%$ SUV entre exploraciones no se correlacionaba con el pronóstico de los pacientes.

Estos mismos resultados también se observaron al analizar el valor pronóstico del SUV en otros cánceres. Infante et al.²⁰⁸ evaluaron de forma prospectiva a 50 pacientes con cáncer de pulmón localizado e inoperable, tratados únicamente con radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), evidenciando que el SUV_{máx} obtenido en la [¹⁸F]FDG PET/TC basal no era factor

predictor para la SG, la SCE o la SLE. En otro trabajo en el que se estudió a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio I inoperable tratados con SBRT, Henderson et al.²⁰⁹ apreciaron aumento moderado del SUV_{máx} 12 meses después de finalizar el tratamiento sin que existiera recurrencia local durante el seguimiento. En esta misma línea, Burdick et al.²¹⁰ estudiaron 72 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio T1-2N0M0 tratados con SBRT, no evidenciando que el SUV_{máx} obtenido en la PET/TC con [¹⁸F]FDG predijera la SG. En un estudio de La et al.²¹¹ sobre 85 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado observaron que el SUV_{máx} antes del tratamiento tampoco se relacionaba significativamente con la SLE ni con la SG.

En cambio, otros autores describen el SUV como predictor pronóstico significativo. En un metaanálisis de Pan et al.²¹² en el que se incluyeron 10 estudios de los 164 encontrados en las bases de datos consultadas, observaron que el SUV determinado en pacientes con CE podía actuar como factor pronóstico. Miyata et al.²¹³ estudiaron de forma consecutiva a 211 pacientes con CE a los que se les realizó un estudio PET/TC antes de iniciar la QRT neoadyuvante y 2-3 semanas después de completarla. Al analizar los valores de SUV_{máx} pre y postratamiento, así como el $\Delta\%$ SUV entre estudios, evidenciaron que el SUV_{máx} postratamiento actuaba como factor pronóstico independiente y que tanto este como el $\Delta\%$ SUV se correlacionaban con la respuesta histopatológica.

Asimismo, en un estudio de Fathinul Fikri et al.²¹⁴ evidenciaron que el SUV_{máx} pretratamiento en el tumor primario y la presencia de adenopatías hipermetabólicas eran predictores independientes de supervivencia. Sin embargo, en ninguno de estos dos últimos trabajos se evaluó el MTV ni la TLG. Mantziari et al.²¹⁵ evaluaron el valor predictivo del SUV_{máx} obtenido en la PET/TC con [¹⁸F]FDG de estadificación inicial, encontrando que un SUV_{máx} mayor de 12,7 se asociaba a recurrencia tumoral local precoz y pobre SLE.

En el estudio de Yap et al.⁸³ sobre 102 pacientes con CE a los que se les realizó una exploración metabólica de estadificación inicial, apreciaron que un SUV_{máx} elevado en las adenopatías era el mayor predictor pronóstico independiente, mientras que el SUV_{máx} determinado en el tumor primario no tenía valor predictivo significativo para la SG, SLP, supervivencia libre de progresión ganglionar ni para la supervivencia libre de metástasis a distancia.

En otros tipos de neoplasias también se ha descrito el valor pronóstico del SUV. Por ejemplo, Han et al.²¹⁶ realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 21 estudios con un total de 1.630 pacientes con cáncer de mama que recibieron QT neoadyuvante, encontrando que el

$\Delta\%$ SUVmáx proporciona valor predictivo significativo para SLE y SG, pudiendo ayudar en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones en el manejo del paciente.

Esta disparidad de resultados entre los diferentes estudios es probablemente debida a las limitaciones del SUV descritas en el apartado previo.

Por último, también se ha evaluado si los valores de SUR podían actuar como factores predictivos. Bütof et al.⁸⁵ analizaron varios parámetros metabólicos en 130 pacientes con CE a los que se les realizó una [¹⁸F]FDG PET/TC previa al tratamiento (QRT definitiva), observando que el SUR era factor pronóstico independiente para SG y supervivencia libre de metástasis a distancia. En la Tabla 75 se recoge un resumen de los trabajos considerados.

Como se comentó anteriormente, en nuestro trabajo no se determinó este parámetro metabólico.

Tabla 75. Principales características de los estudios referidos en el texto.

Estudio	Tipo de Estudio	N.º pacientes	Parámetros metabólicos	Conclusión del estudio respecto a supervivencia
Jayachandran et al. ⁸⁰	R	37	SUVmáx basal SUVmáx post-tto SUVmáx basal	No predictor
Piessen et al. ⁸⁶	P	60	SUVmáx post-tto Δ SUVmáx	No predictor
Rizk et al. ²⁰⁷	R	189	SUVmáx basal	No predictor
Vallböhmer et al. ⁸⁷	P	119	$\Delta\%$ SUV	No predictor
Pan et al. ²¹²	M	542	SUVmáx basal SUVmed basal	Predictor
Miyata et al. ²¹³	R	211	SUVmáx post-tto	Predictor
Fathinul Fikri et al. ²¹⁴	P	18	SUVmáx basal	Predictor
Yap et al. ⁸³	R	102	SUVmáx basal	No predictor
Mantziari et al. ²¹⁵	R	86	SUVmáx basal	Predictor
Bütof et al. ⁸⁵	R	130	SUR basal	Predictor
Nuestro trabajo	R	100	SUVmáx basal SUVmed basal	No predictor

P, prospectivo; R, retrospectivo; M, metaanálisis

- **Parámetros volumétricos MTV y TLG**

El MTV y la TLG fueron introducidos por Larson et al.⁴⁷ en 1999. Desde entonces, estos parámetros volumétricos son cada vez más utilizados ya que permiten valorar las lesiones primarias, las lesiones metastásicas o el conjunto de todas ellas, reflejando la carga tumoral del paciente²¹⁷.

Como se comentó en el apartado *Material y métodos*, tanto el MTV como la TLG son calculados en los softwares específicos de las estaciones de trabajo generalmente utilizadas a partir de un umbral determinado por el médico nuclear. Una vez introducido dicho valor y tras dibujar un VOI en la lesión en estudio, el software calcula el volumen tumoral que cumple dicho criterio, dando el resultado en cm^3 cuando se trata del MTV. Una vez obtenido el MTV es posible calcular la TLG, que es el producto de este primer parámetro por el SUVmed⁴⁸.

En nuestro trabajo, al aplicar el análisis de supervivencia a todos los valores de MTV calculados a diferentes umbrales en el conjunto tumoral, se evidenció que todos ellos eran factores pronósticos significativos para SCE y SLP, y dos de ellos, en concreto el MTV40 y el MTV60, lo eran para SG. Del mismo modo, la TLG calculada con un umbral de 2 en el estudio metabólico basal sobre el conjunto de lesiones tumorales (TLG2_Comp) también fue factor pronóstico significativo para SLP.

Estos resultados están en consonancia con lo evidenciado por otros autores. En un estudio de Chang et al.²¹⁸ se estudiaron 44 pacientes con CE localmente avanzado para determinar el valor pronóstico del SUVmáx, SUVmed, MTV, TLG, estadio tumoral y heterogeneidad intratumoral obtenidos en la [¹⁸F]FDG PET/TC previa al tratamiento. En sus resultados evidenciaron que el MTV era un potente predictor de SG y SLR. En un estudio de Hofheinz et al.⁸⁴ sobre 147 pacientes con CCE a los que se les realizó un estudio metabólico basal con el objetivo de valorar el MTV, la TLG, el SUVmáx y el SUR como factores pronósticos de la enfermedad, observaron que el MTV fue un factor pronóstico independiente para la SG, considerándolo el parámetro de elección para la estratificación del riesgo basado en la PET.

Tamandl et al.¹⁸² evaluaron el valor pronóstico de los parámetros volumétricos de la PET/TC, apreciando que el MTV predecía una pobre SG en el AE avanzado. Yildirim et al.²⁰⁶ también evaluaron el MTV y la TLG, además del SUV, en 72 pacientes con CE tratados con QRT o RT definitivas, demostrando que los dos primeros eran factores pronósticos significativos para la SLE y la SG.

En un metaanálisis de Han et al.²¹⁹, en el que se incluyeron 16 estudios obtenidos del motor de búsqueda PubMed y de la base de datos EMBASE, analizaron el valor pronóstico de los parámetros volumétricos MTV y TLG en la [¹⁸F]FDG PET/TC inicial, observando que ambos eran factores pronósticos significativos, concluyendo que podrían reforzar el papel de la PET/TC en el tratamiento del CE. Li et al.²²⁰ aplicaron los valores de SUV_{máx}, TLG y MTV en pacientes con CCE no operable y concluyeron que los parámetros volumétricos actuaban como factores predictores mientras que el SUV_{máx} no mostraba valores estadísticamente significativos. Del mismo modo, Chen et al.²²¹ también evidenciaron que el MTV con un umbral del 20% actuaba como factor pronóstico en 90 pacientes con CCE, no encontrando resultados estadísticamente significativos para el SUV_{máx}. Los resultados de estos dos últimos grupos de trabajo solo incluyeron a pacientes con CCE.

Como ya se ha comentado, Jayachandran et al.⁸⁰ demostraron que MTV₂, MTV_{2,5} y TLG_{2,5} pueden utilizarse como factores predictores de supervivencia, hallazgo que se encuentra en concordancia con los nuestros. Tustumi et al.²²² encontraron que el MTV y la TLG medidos en el tumor primario eran factores independientes de SG. Takahashi et al.²²³ realizaron un estudio sobre 90 pacientes con CE en estadios II o III apreciando que tanto el MTV como la TLG derivados de la suma de todas las lesiones tumorales eran predictores independientes de control local de la enfermedad, la SLP y la SG.

Nuestros resultados presentan una significativa concordancia con estos últimos autores. El número de pacientes estudiado es muy similar (100 vs 90), la mayor parte con estadio II o III al diagnóstico. Asimismo, en nuestro caso, el MTV_{40_Comp} mostró ser un factor predictivo independiente para la SCE y la SLP tras la aplicación del método de regresión de Cox.

También hay otros autores que evaluaron los cambios producidos en los parámetros volumétricos entre el estudio metabólico basal y el estudio metabólico postratamiento. Makino et al.²²⁴ analizaron el Δ MTV determinado en la PET/TC con [¹⁸F]FDG pre y post-QRT neoadyuvante en 102 pacientes con CE, observando que una reducción del MTV del 60% entre el primer y segundo estudio mostraba gran utilidad clínica, al predecir tanto la SLP como la respuesta histopatológica previa a la cirugía, además de ser factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

En la misma línea, Kim et al.²²⁵ realizaron un estudio sobre 21 pacientes en el que evaluaron el Δ MTV y el Δ %SUV_{med} calculado entre el estudio metabólico basal y el estudio adquirido durante el tratamiento con RT, encontrando que ambos podían predecir la respuesta al tratamiento, la recurrencia locorregional y la tasa de metástasis a distancia. En un estudio de Cervino et al.²²⁶ observaron que el Δ %TLG entre los estudios pre y postratamiento y la TLG

postratamiento podían considerarse como factores pronósticos. En la Tabla 76 se recoge un resumen de los trabajos considerados.

Como ya se comentó cuando se analizaron los resultados obtenidos en los trabajos en los que se evaluaba el valor pronóstico del cambio producido en los valores de SUV, tampoco en nuestro caso se determinó la capacidad predictiva del Δ MTV ni del Δ TLG al no disponer de una PET/TC postratamiento en todos los pacientes.

Tabla 76. Principales características de los estudios referidos en el texto.

Estudio	Tipo de Estudio	N.º pacientes	Parámetros metabólicos	Conclusión del estudio respecto a supervivencia
Chang et al. ²¹⁸	R	44	MTV basal	Predictor
Hofheinz et al. ⁸⁴	R	147	MTV basal	Predictor
Tamandl et al. ¹⁸²	R	71	MTV basal	Predictor
Yildirim et al. ²⁰⁶	R	72	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Han et al. ²¹⁹	M	1.294	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Li et al. ²²⁰	P	86	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Chen et al. ²²¹	R	90	MTV basal	Predictor
Jayachandran et al. ⁸⁰	R	37	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Tustumi et al. ²²²	R	113	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Takahashi et al. ²²³	R	90	MTV basal	Predictor
			TLG basal	
Makino et al. ²²⁴	R	102	Δ MTV	Predictor
Kim et al. ²²⁵	R	21	Δ MTV	Predictor
Cervino et al. ²²⁶	R	29	$\Delta\%$ TLG	Predictor
			TLG post-tto	
Nuestro trabajo	R	100	MTV basal	Predictor
			TLG basal	

P, prospectivo; R, retrospectivo; M, metaanálisis

Estos parámetros volumétricos de la PET/TC también han mostrado ser factores pronósticos en otros tipos de tumores. En el estudio de Infante et al.²⁰⁸ sobre el cáncer de pulmón localizado e inoperable descrito previamente, los autores apreciaron que el SUV_{máx} basal no era factor predictor. Sin embargo, encontraron que el MTV₂ y la TLG₂ fueron factores pronósticos significativos para SLE. En un estudio multicéntrico internacional sobre el carcinoma de nasofaringe, Zschaeck et al.²²⁷ demostraron que el MTV se asociaba de forma significativa a la SG, la SLR y el control locoregional.

En un estudio de Albano et al.²²⁸, en el que se incluyeron a 61 pacientes con linfoma de Burkitt, se encontró que tanto el $\Delta\%$ MTV como el $\Delta\%$ TLG entre los estudios basal y tras finalizar el tratamiento eran factores pronósticos independientes para la SG y la SLP. En un metaanálisis realizado por Pak et al.²²⁹ en el que pretendían evaluar el valor pronóstico de los parámetros volumétricos del estudio metabólico con [¹⁸F]FDG en el cáncer de mama, evidenciaron que unos valores de MTV o TLG elevados en el tumor primario se correlacionaban con un alto riesgo de eventos adversos (recurrencia o metástasis) mientras que un elevado TLG en la suma de todas las lesiones tumorales se correlacionaba con un alto riesgo de muerte.

Shagera et al.²³⁰ apreciaron que el MTV_{2,5} en la suma de todas las lesiones neoplásicas obtenido en la PET/TC de estadificación inicial era factor independiente de SLP y de SG, y que añadía valor pronóstico a un NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index) de alto riesgo en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Los autores concluyeron que la combinación de estos dos parámetros (MTV_{2,5} total más NCCN-IPI) podría mejorar el pronóstico, ayudando a la toma de decisiones sobre el uso de una terapia más agresiva y a la realización de ensayos clínicos.

A pesar de que los parámetros volumétricos son ampliamente utilizados en la actualidad, debido a que proporcionan información del volumen tumoral del paciente de forma más precisa que el SUV y que existen múltiples estudios en diferentes cánceres que informan de su poder pronóstico, se han publicado estudios en los que no se ha evidenciado correlación entre estos y los índices de supervivencia.

En un trabajo sobre 103 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico inoperable, Nappi et al.²³¹ observaron que ni el MTV₄₂ ni la TLG₄₂ eran parámetros adecuados para predecir la SLP. Adamas et al.²³², al contrario de lo observado por Shagera et al.²³⁰, encontraron que ni el SUV_{máx}, el MTV ni la TLG proporcionaban información pronóstica en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

Estas discrepancias de resultados entre las publicaciones descritas pueden ser debidas a diferencias en el número de sucesos acaecidos en los grupos de pacientes (muertes, progresiones...) o a diferentes criterios de inclusión-exclusión y de evaluación aplicados en los distintos trabajos. Además, también debe considerarse la variabilidad que existe entre instituciones en relación al nivel máximo de glucemia aceptado, el tiempo de ayuno y captación del radiofármaco, así como a los métodos de reconstrucción utilizados²³³.

La comparación de nuestros resultados con otras publicaciones también se ve limitada por la variabilidad existente a la hora de determinar el MTV y la TLG. Actualmente no hay un consenso sobre cuál es el sistema de segmentación más apropiado. Hay autores que utilizan el método de gradiente, mientras que otros emplean los basados en la fijación de umbrales absolutos o relativos, estos últimos aplicados en nuestro trabajo. Existe gran disparidad en los umbrales de isocontorno utilizados en las diferentes publicaciones, lo que nos llevó a considerar una amplia variedad de ellos.

Atendiendo a la fijación de umbrales relativos o absolutos, estos son los más frecuentemente utilizados por su simplicidad y disponibilidad. Hay 3 formas de determinar el umbral a través del SUV para segmentar los tumores:

- 1) SUV fijo (más frecuentemente SUV2,5).
- 2) Umbral dependiente del SUV_{máx}, siendo habitualmente un porcentaje.
- 3) Umbral dependiente del SUV_{máx} o SUV_{med} del hígado, del mediastino o algún valor dependiente de ellos⁴⁸.

Ninguna de estas formas ha demostrado ser superior a las otras.

Al utilizar un SUV_{2,5} puede sobrestimarse el volumen tumoral, especialmente en tumores con elevado grado metabólico (artefacto por volumen parcial) o en neoplasias localizadas en órganos con elevada actividad fisiológica^{48,234}. El uso de umbrales basados en un porcentaje del SUV_{máx} también pueden sobrestimar el volumen tumoral, al valorar lesiones con un grado metabólico leve o moderado.

Finalmente, el tercer método para determinar el umbral de segmentación tumoral tiene la desventaja de tener que estandarizar las medidas para calcular el umbral de cada paciente, lo cual dificulta su utilización en la práctica clínica habitual⁴⁸. A pesar de todo esto, y como comentábamos previamente, los parámetros volumétricos son los más utilizados actualmente, al proporcionar la carga tumoral del paciente.

En los trabajos de investigación se pueden utilizar otros métodos de segmentación de los tumores para poder delimitar el tejido tumoral y diferenciarlo del tejido sano. Existen métodos que utilizan el cambio de volumen en un VOI cuando el umbral atraviesa la interfase tumor-fondo, otros utilizan cálculos del borde basados en la lógica difusa, el gradiente de cambio de actividad o métodos probabilísticos²³⁵⁻²³⁹. Aunque todas estas metodologías pueden determinar con bastante precisión los contornos neoplásicos en lesiones con elevada avidéz de [¹⁸F]FDG situadas en un tejido con baja actividad metabólica, no han sido evaluadas en tumores con bajo grado de actividad metabólica localizados en una región con elevada captación fisiológica¹⁹⁴. En nuestro caso, estas metodologías de segmentación no se utilizaron.

En resumen, si bien el SUV es el parámetro metabólico más utilizado en la literatura científica, este presenta limitaciones que desaconsejan su uso, especialmente en relación con su valor pronóstico, y que podrían ser la causa de los hallazgos contradictorios descritos en las publicaciones antes referidas. Nuestros resultados muestran que el SUV_{máx} y el SUV_{med} basales no fueron adecuados como predictores pronósticos.

Por el contrario, tanto el MTV como la TLG determinados en base a la suma de todas las lesiones neoplásicas en el estudio PET/TC al diagnóstico fueron capaces de predecir tanto la SCE como la SLP y la SG.

La QT o QRT seguida de cirugía es el tratamiento estándar del CE. Ensayos controlados y randomizados han encontrado una mayor supervivencia en pacientes tratados con este plan terapéutico en comparación con el uso de cirugía sin neoadyuvancia previa¹¹⁴. Sin embargo, se ha descrito similar supervivencia al comparar QRT definitiva con respuesta al tratamiento con QRT neoadyuvante seguida de cirugía, lo que plantea la posibilidad de que la QRT definitiva puede ser una primera línea de tratamiento en caso de cáncer de esófago localmente avanzado⁶. En este sentido, es conocido que la esofagectomía se asocia a alta morbilidad, disminución de la calidad de vida y a una mortalidad superior al 7% durante los primeros meses tras la cirugía. Por otro lado, pacientes sin respuesta a la QRT pueden presentar toxicidad al tratamiento sin recibir beneficio del mismo, reportándose tasas de fracaso local de la terapia por encima del 50%^{6,240}.

Por todo ello, determinar factores pronósticos al diagnóstico que puedan predecir la respuesta al mismo permitiría individualizar el tratamiento a administrar, pudiendo planificar terapias más agresivas en los pacientes con un pronóstico desfavorable, así como disminuir el coste económico.

Asimismo, los enfermos diagnosticados de CE suelen presentar alteración del equilibrio nutricional, con pérdida de peso, anemia y baja tolerancia a las exploraciones invasivas, por lo

que el ajuste del tratamiento cobra especial importancia. Valorar factores predictivos posibilitaría minimizar o asumir el riesgo de aparición de efectos secundarios tras la terapia.

- **Características tumorales como factores predictores**

Tal y como se recoge en la literatura científica, los tumores con mayor extensión tienen un comportamiento más agresivo, presentando con mayor frecuencia afectación de estructuras adyacentes y metástasis a distancia. Sin embargo, los valores de SUV pueden ofrecer resultados erróneos debido a que aportan poca información de la actividad metabólica tumoral y a que pueden mostrar gran variabilidad debida a factores externos, como ya se describió previamente. Por ello, tanto el MTV como la TLG parecen ser parámetros más precisos a la hora de describir la carga tumoral de los pacientes, como hemos encontrado en nuestro trabajo.

En nuestro estudio, el estadio tumoral también fue predictor pronóstico, correlacionándose de forma significativa con la SG, la SLP y la SCE. Este hallazgo es concordante con los datos publicados en la 8ª edición de la clasificación TNM de la AJCC¹, en la que se recogen las diferentes curvas de supervivencia dependiendo de los diferentes estadios tumorales.

Existen otras características del metabolismo tumoral que proporciona el estudio PET/TC con [¹⁸F]FDG que han sido analizados como factor pronóstico de la enfermedad. Una de estas características sería la heterogeneidad intratumoral, sobre la que pueden contribuir diferentes factores como la hipoxia o la proliferación celular, y para la cual Chang et al.²¹⁸ demostraron que podría proporcionar información pronóstica. En nuestro estudio no se valoró si la heterogeneidad tumoral podía actuar como factor pronóstico o si era capaz de predecir la respuesta al tratamiento.

6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen limitaciones de nuestro estudio que han de ser consideradas. Si bien el número de pacientes incluidos es estadísticamente significativo y parece ser representativo, no es tan elevado como el de algunas publicaciones previas.

Obviamente, al ser de carácter retrospectivo no se pudo controlar el método diagnóstico utilizado para valorar la respuesta al tratamiento. Ello impidió analizar o comparar con otros

trabajos los cambios producidos en los parámetros metabólicos entre estudios PET/TC pre y postratamiento, como son el Δ SUV, Δ MTV, Δ TLG o los criterios PERCIST 1.0, debido a que menos de la mitad de nuestros pacientes tenía un estudio metabólico al finalizar la terapia. A pesar de ello, el estudio estadístico no demostró diferencias al comparar los resultados entre la PET/TC y la TC. Por otro lado, este posible sesgo no comprometería los resultados relacionados con el análisis de supervivencia derivado de los parámetros metabólicos determinados al diagnóstico.

Igualmente, deben considerarse las limitaciones inherentes a la técnica metabólica, en la que existen falsos positivos y negativos. Entre los primeros se encuentran los procesos inflamatorios-infecciosos y granulomatosos, y entre los segundos el límite de resolución del sistema.

Aunque no consideramos que sea una limitación de nuestro estudio, el cálculo de los parámetros metabólicos de la PET fue laborioso, ya que se utilizó un software semiautomático para evaluar cada una de las lesiones de todos los pacientes. Dicho software era el que se encontraba a nuestra disposición durante el desarrollo del trabajo. La comercialización en un futuro de softwares automáticos permitirá el cálculo de los parámetros metabólicos de una manera más eficiente que facilitará su utilización en la práctica clínica diaria.

En la comparación de resultados con otras instituciones debe considerarse la variabilidad en cuanto al tiempo de ayuno, el nivel máximo de glucemia aceptado, el tiempo de captación previo a la adquisición o los métodos de corrección de atenuación y reconstrucción utilizados.

Por último, el estudio metabólico al diagnóstico fue realizado en todos los casos con [18 F]FDG, no utilizándose otros radiofármacos PET.

En los últimos años se han publicado estudios sobre el uso de la L-[3- 18 F]- α -metiltirosina, la [18 F]F-timidina o el [18 F]F-MISO en los pacientes con CE^{89,90,93}. En nuestro servicio no tenemos experiencia con otros radiofármacos aparte de la [18 F]FDG ni con el uso de otros isótopos radioactivos como el 11 C o el 68 Ga en la valoración del CE.

* * *

7. CONCLUSIONES

- Las características de nuestra población en estudio y las características tumorales estaban en concordancia con los datos demográficos descritos para España y los encontrados en la literatura mundial. Esto validaría los resultados obtenidos y podría permitir su extrapolación al resto de la población española.
- El parámetro volumétrico MTV calculado a diferentes umbrales fue capaz de predecir la respuesta al tratamiento.
- El parámetro volumétrico MTV calculado a diferentes umbrales mostró significación estadística para la SCE y la SLP y en algunos casos para la SG.
- Los valores de SUV y los derivados de los cocientes lesión/hígado no predijeron la respuesta al tratamiento ni fueron factores pronósticos de la enfermedad.
- Los resultados obtenidos permiten personalizar el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago.
- En base a estas conclusiones, recomendamos la determinación rutinaria de los parámetros volumétricos de la PET y su inclusión en el informe médico.
- El desarrollo de un software automático, así como los modelos de radiómica y redes neuronales, permitirían automatizar la obtención de los parámetros metabólicos PET, facilitando su uso en la práctica clínica diaria.

* * *

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
2. Eslick GD. Esophageal cancer: a historical perspective. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:1–15.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
4. Gallego Plazas J. Cáncer de esófago. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago?showall=1>
5. Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Safiri S, Sepanlou SG, Fitzmaurice C, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:582–97.
6. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet* 2017;390:2383–96.
7. O'malley JP, Ziessman HA, Thrall JH, editors. *Nuclear medicine and molecular imaging. The requisites*. 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020.
8. Cifras del Cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
9. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, Donnelly DW, Lemmens V, Brenner H, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: a EURO CARE-4 study. *Cancer Epidemiol* 2012;36:505–12.
10. Zeng H, Zheng R, Guo Y, Zhang S, Zou X, Wang N, et al. Cancer survival in China, 2003–2005: a population-based study. *Int J Cancer* 2015;136:1921–30.
11. Njei B, Mccarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1141–6.
12. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *World Health Organisation classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC; 2010.

13. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1247–55.
14. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in western and eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015;21:7933–43.
15. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:822–7.
16. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018;41:210–5.
17. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013;133:473–85.
18. Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:1020–9.
19. Qu X, Ben Q, Jiang Y. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2013;23:762-770.e1.
20. Chen Y, Tong Y, Yang C, Gan Y, Sun H, Bi H, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2015;15:449.
21. Shuyama K, Castillo A, Aguayo F, Sun Q, Khan N, Koriyama C, et al. Human papillomavirus in high- and low-risk areas of oesophageal squamous cell carcinoma in China. *Br J Cancer* 2007;96:1554–9.
22. Xie SH, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;36–37:3–8.
23. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:2499–509.
24. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*

- 2018;392:1923–94.
25. Ek WE, Levine DM, D'Amato M, Pedersen NL, Magnusson PKE, Bresso F, et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1711–8.
 26. Short MW, Burger KG, Fry VT. Esophageal cancer. *Am Fam Physician* 2017;95:22–8.
 27. Van Heijl M, Sprangers MA, De Boer AG, Lagarde SM, Reitsma HB, Busch OR, et al. Preoperative and early postoperative quality of life predict survival in potentially curable patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:23–30.
 28. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. *Radiologia* 2016;58:352–65.
 29. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, Sakamoto F, Morinaga T, Nakano S, et al. Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2001;234:613–8.
 30. Chen J, Xu R, Hunt GC, Krinsky ML, Savides TJ. Influence of the number of malignant regional lymph nodes detected by edoscopic ultrasonography on survival stratification in esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:573–9.
 31. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:119–30.
 32. Krill T, Baliss M, Roark R, Sydor M, Samuel R, Zaibaq J, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *J Thorac Dis* 2019;11:S1602–9.
 33. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479–90.
 34. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54.
 35. DaVee T, Ajani JA, Lee JH. Is endoscopic ultrasound examination necessary in the management of esophageal cancer? *World J Gastroenterol* 2017;23:751–62.

36. Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson SM, editors. Nuclear oncology: from pathophysiology to clinical applications. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
37. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya NH. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J* 2015;66:130–9.
38. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17:855–83.
39. García Vicente AM, Martín-Comín J, Soriano Castrejón ÁM, editors. Tratado de medicina nuclear en la práctica clínica. 3ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2019.
40. Wiebe LI. FDG metabolism: Quaecumque sunt vera... *J Nucl Med* 2001;42:1679–81.
41. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328–54.
42. Drugs and Lactation Database (LactMed). Fludeoxyglucose F18. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006 [Actualizado el 17/8/20]
43. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: addendum 3 to ICRP publication 53—ICRP publication 106. Approved by the commission in october 2007. *Ann ICRP* 2008;38:1–197.
44. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica de la [18F]FDG. 2015. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68294/FT_68294.html
45. European Association of Nuclear Medicine Dosage Calculator. 2020. <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>
46. Gerbaudo VH, editor. A case-based approach to PET/CT in oncology. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
47. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2:159–71.

48. Mucientes J, Calles L, Rodríguez B, Mitjavila M. Parameters of metabolic quantification in clinical practice. Is it now time to include them in reports? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:264–70.
49. Sarikaya I, Sarikaya A. Assessing PET parameters in oncologic 18 F-FDG studies. *J Nucl Med Technol* 2020;48:278–82.
50. Old OJ, Isabelle M, Barr H. Staging early esophageal cancer. vol. 908. Springer New York LLC; 2016.
51. Rankin S. The value of [18F]fluorodeoxyglucose-PET/CT in oesophageal cancer. *Cancer Imaging* 2011;11:S156–60.
52. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148–56.
53. Manabe O, Hattori N, Hirata K, Itoh K, Hosokawa M, Takahashi H, et al. Diagnostic accuracy of lymph node metastasis depends on metabolic activity of the primary lesion in thoracic squamous esophageal cancer. *J Nucl Med* 2013;54:670–6.
54. Van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547–57.
55. Stahl A, Stollfuss J, Ott K, Wieder H, Fink U, Schwaiger M, et al. FDG PET and CT in locally advanced adenocarcinomas of the distal oesophagus. Clinical relevance of a discordant PET finding. *Nuklearmedizin* 2005;44:249–55; quiz N55-6.
56. Rebollo Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Tabares AR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Ann Surg* 2009;250:247–54.
57. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA, Eloubeidi MA. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232–41.
58. Zhang P, Li Z, Wang D, Ma F, Zhang R, Liang W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography for monitoring tumor response in esophageal

- carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncol Lett* 2018;15:1845–52.
59. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797–805.
60. Wieder HA, Brücher B, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900–8.
61. Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. *Radiology* 2005;236:841–51.
62. Guo H, Zhu H, Xi Y, Zhang B, Li L, Huang Y, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2007;48:1251–8.
63. Sun L, Su XH, Guan YS, Pan WM, Luo ZM, Wei JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2009;15:1836–42.
64. Cerci JJ, Tabacchi E, Bogoni M. Fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography-guided biopsy. *PET Clin* 2016;11:57–64.
65. Truong MT, Kovalchuk N. Radiotherapy planning. *PET Clin* 2015;10:279–96.
66. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: a simplified guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576–84.
67. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
68. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–14.
69. Song SY, Kim JH, Ryu JS, Lee GH, Kim SB, Park SI, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol* 2005;63:1053–9.
70. Huang YC, Lu HI, Huang SC, Hsu CC, Chiu NT, Wang YM, et al. FDG PET using

- SUVmax for preoperative T-staging of esophageal squamous cell carcinoma with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Med Imaging* 2017;17:1.
71. Domachevsky L, Kashtan H, Brenner B, Nidam M, Morgenstern S, Kundel Y, et al. Baseline 18F-FDG PET/CT as predictor of the pathological response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13412.
 72. Jiang W, Yang J, Lin X, Wu J, Lin L. 18F-FDG PET-CT metabolic findings can predict the short-term curative effects in esophageal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:4130–6.
 73. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011;52:369–78.
 74. Gillham CM, Lucey JA, Keogan M, Duffy GJ, Malik V, Raouf AA, et al. 18FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *Br J Cancer* 2006;95:1174–9.
 75. Roedl JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC, Blake MA. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* 2008;89:278–86.
 76. Monjazeb AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol* 2010;28:4714–21.
 77. Yasuda T, Higuchi I, Yano M, Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, et al. The impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography positive lymph nodes on postoperative recurrence and survival in resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:652–60.
 78. Hamai Y, Hihara J, Emi M, Ibuki Y, Murakami Y, Nishibuchi I, et al. Clinical significance of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive lymph nodes to outcomes of trimodal therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1869–78.

79. Chang S, Koo PJ, Kwak JJ, Kim S-J. Changes in total lesion glycolysis evaluated by repeated F-18 FDG PET/CT as prognostic factor in locally advanced esophageal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Oncology* 2016;90:97–102.
80. Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, et al. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:471–7.
81. Nakajo M, Kitajima K, Kaida H, Morita T, Minamimoto R, Ishibashi M, et al. The clinical value of PERCIST to predict tumour response and prognosis of patients with oesophageal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Radiol* 2020;75:79.e9-79.e18.
82. Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, et al. 18F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med* 2014;28:295–303.
83. Yap WK, Chang YC, Tseng CK, Hsieh CH, Chao YK, Su PJ, et al. Predictive value of nodal maximum standardized uptake value of pretreatment [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2017;30:1–10.
84. Hofheinz F, Li Y, Steffen IG, Lin Q, Lili C, Hua W, et al. Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1485–94.
85. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, et al. Prognostic value of pretherapeutic tumor-to-blood standardized uptake ratio in patients with esophageal carcinoma. *J Nucl Med* 2015;56:1150–6.
86. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2013;258:66–76.
87. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Mönig SP, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250:888–94.

88. Hagen PV, Heijl MV, Henegouwen MI, Boellaard R, Bossuyt PM, Kate FJ, et al. Prediction of disease-free survival using relative change in FDG-uptake early during neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially curable esophageal cancer: a prospective cohort study. *Dis Esophagus* 2016;30:1–7.
89. Sohda M, Kato H, Suzuki S, Tanaka N, Sano A, Sakai M, et al. 18F-FAMT-PET is useful for the diagnosis of lymph node metastasis in operable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3181–6.
90. Chao K. Functional imaging for early prediction of response to chemoradiotherapy: 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine positron emission tomography – a clinical application model of esophageal cancer. *Semin Oncol* 2006;33:S59-63.
91. Yue J, Yang Y, Cabrera AR, Sun X, Zhao S, Xie P, et al. Measuring tumor hypoxia with 18F-FETNIM PET in esophageal squamous cell carcinoma: a pilot clinical study. *Dis Esophagus* 2012;25:54–61.
92. Peerlings J, Van De Voorde L, Mitea C, Larue R, Yaromina A, Sandeleanu S, et al. Hypoxia and hypoxia response-associated molecular markers in esophageal cancer: a systematic review. *Methods* 2017;130:51–62.
93. Brink I, Baier P, Jüttner E, Paulus T, Narayanan M, Podbielski U, et al. Assessment of hypoxia in esophageal carcinomas using 18F-MISO PET. *J Nucl Med* 2008;49:113P.
94. Riddell AM, Allum WH, Thompson JN, Wotherspoon AC, Richardson C, Brown G. The appearances of oesophageal carcinoma demonstrated on high-resolution, T2-weighted MRI, with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2007;17:391–9.
95. Alper F, Turkyilmaz A, Kurtcan S, Aydin Y, Onbas O, Acemoglu H, et al. Effectiveness of the STIR turbo spin-echo sequence MR imaging in evaluation of lymphadenopathy in esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2011;80:625–8.
96. Boniface MM, Wani SB, Schefter TE, Koo PJ, Meguid C, Leong S, et al. Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2016;8:39–44.
97. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277–88.
98. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al.

- Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju133.
99. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barretts esophagus. *Endoscopy* 2012;44:1105–13.
100. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia. *JAMA* 2014;311:1209–17.
101. Haidry RJ, Butt MA, Dunn JM, Gupta A, Lipman G, Smart HL, et al. Improvement over time in outcomes for patients undergoing endoscopic therapy for Barrett’s oesophagus-related neoplasia: 6-year experience from the first 500 patients treated in the UK patient registry. *Gut* 2015;64:1192–9.
102. Hu Y, Puri V, Shami VM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Comparative effectiveness of esophagectomy versus endoscopic treatment for esophageal high-grade dysplasia. *Ann Surg* 2016;263:719–26.
103. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:78.
104. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5540–7.
105. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v50–7.
106. Wu J, Pan Y, Wang T, Gao D, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett’s esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:233-241.e2.
107. Du C, Chai NL, Ling-Hu EQ, Li ZJ, Li LS, Zou J Le, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: an effective and safe therapy for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *World J Gastroenterol* 2019;25:245–57.
108. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al.

- Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681–92.
109. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416–22.
 110. Sunde B, Ericson J, Kumagai K, Lundell L, Tsai JA, Lindblad M, et al. Relief of dysphagia during neoadjuvant treatment for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Dis Esophagus* 2016;29:442–7.
 111. Cools-Lartigue J, Jones D, Spicer J, Zourikian T, Rousseau M, Eckert E, et al. Management of dysphagia in esophageal adenocarcinoma patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: can invasive tube feeding be avoided? *Ann Surg Oncol* 2015;22:1858–65.
 112. Blazeby JM, Sanford E, Falk SJ, Alderson D, Donovan JL. Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:1791–9.
 113. Hauser C, Patett C, von Schoenfels W, Heits N, Schafmayer C, Malchow B, et al. Does neoadjuvant treatment before oncologic esophagectomy affect the postoperative quality of life? A prospective, longitudinal outcome study. *Dis Esophagus* 2015;28:652–9.
 114. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.
 115. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090–8.
 116. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727–33.
 117. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal

- cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062–7.
118. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310–7.
119. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160–8.
120. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, Du Rieu MC, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015;33:3866–73.
121. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
122. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21.
123. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, Blazeby JM, Griffin M, Crellin A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). *ASCO Annual Meeting*; Chicago, IL; 2015:4002.
124. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–57.
125. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462–7.
126. Van Laethem JL, Carneiro F, Ducreux M, Messman H, Lordick F, Ilson DH, et al. The multidisciplinary management of gastro-oesophageal junction tumours: European

- Society of Digestive Oncology (ESDO): expert discussion and report from the 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. *Dig Liver Dis* 2016;48:1283–9.
127. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851–6.
 128. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016;27:660–7.
 129. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593–8.
 130. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305–14.
 131. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167–74.
 132. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2017;265:481–91.
 133. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thereaux J, Du Rieu MC, et al. Significance of microscopically incomplete resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2016;263:712–8.
 134. Chan DS, Reid TD, Howell I, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of circumferential resection margin involvement on survival in patients with operable oesophageal cancer. *Br J Surg* 2013;100:456–64.

135. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 2012;99:1547–53.
136. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887–92.
137. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449–72.
138. Lagarde SM, Vrouenraets BC, Stassen LP, van Lanschot JJ. Evidence-based surgical treatment of esophageal cancer: overview of high-quality studies. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1319–26.
139. Yerokun BA, Sun Z, Jeffrey Yang CF, Gulack BC, Speicher PJ, Adam MA, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2016;102:416–23.
140. Davies AR, Sandhu H, Pillai A, Sinha P, Mattsson F, Forshaw MJ, et al. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2014;101:511–7.
141. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JGP, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662–9.
142. Markar SR, Wiggins T, Ni M, Steyerberg EW, Van Lanschot JJB, Sasako M, et al. Assessment of the quality of surgery within randomised controlled trials for the treatment of gastro-oesophageal cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2015;16:e23–31.
143. Schandl A, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Lymphadenectomy and health-related quality of life after oesophageal cancer surgery: a nationwide, population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e012624.
144. van der Schaaf M, Rutegård M, Lagergren P. The influence of surgical factors on persisting symptoms 3 years after esophageal cancer surgery: a population-based study in Sweden. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1639–45.

145. Rutegård M, Lagergren J, Rouvelas I, Lindblad M, Blazeby JM, Lagergren P. Population-based study of surgical factors in relation to health-related quality of life after oesophageal cancer resection. *Br J Surg* 2008;95:592–601.
146. Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O, Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012;30:1615–9.
147. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2016;69:43–50.
148. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1393–400.
149. Derogar M, Sadr-Azodi O, Johar A, Lagergren P, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to survival after esophageal cancer surgery in a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31:551–7.
150. Gabrielson S, Tsai JA, Celebioglu F, Nilsson M, Rouvelas I, Lindblad M, et al. Preoperative detection of sentinel lymph nodes with hybrid SPECT/computed tomography imaging may improve the accuracy of sentinel lymph node biopsies in patients with early stages of cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Nucl Med Commun* 2020;41:1153–60.
151. Boone J, Hobbelenk MG, Schipper ME, Vleggaar FP, Borel Rinkes IH, de Haas RJ, et al. Sentinel node biopsy during thoracoscopic esophagectomy for advanced esophageal cancer. *World J Surg Oncol* 2016;14:117.
152. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005048.
153. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004064.
154. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.

155. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874–9.
156. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149–56.
157. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78–86.
158. Kang JH, Lee S Il, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513–8.
159. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438–44.
160. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–9.
161. Gaur P, Hunt CR, Pandita TK. Emerging therapeutic targets in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016;7:48644–55.
162. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Frances A, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481–9.
163. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced

- gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490–9.
164. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Mai-Dang H, Saraf S, Koshiji M, et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016;34:7.
165. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2016;34 (15 suppl):4010.
166. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, Lyratzopoulos G. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013;144:62–73.
167. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, MacKenzie HA, Veselkov KA, Hoare JM, et al. Mass spectrometric analysis of exhaled breath for the identification of volatile organic compound biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2015;262:981–90.
168. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, Mattsson F, Lagergren J, Maisey N, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2014;32:2983–90.
169. Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, Wijnhoven BP, Biermann K, ten Kate FJ, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer. *Ann Surg* 2014;260:807–13.
170. Haisley KR, Laird AE, Nabavizadeh N, Gatter KM, Holland JM, Vaccaro GM, et al. Association of intervals between neoadjuvant chemoradiation and surgical resection with pathologic complete response and survival in patients with esophageal cancer. *JAMA Surg* 2016;151:e162743.
171. Nilsson K, Klevebro F, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, Halldestam I, et al. Surgical morbidity and mortality from the multicenter randomized controlled NeoRes II Trial: standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2020;272:684–9.

172. Djärv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1666–70.
173. van Heijl M, Sprangers MA, de Boer AG, Lagarde SM, Reitsma HB, Busch OR, et al. Preoperative and early postoperative quality of life predict survival in potentially curable patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:23–30.
174. Kidane B, Sulman J, Xu W, Kong QQ, Wong R, Knox JJ, et al. Baseline measure of health-related quality of life (functional assessment of cancer therapy-esophagus) is associated with overall survival in patients with esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1571–80.
175. Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286–93.
176. ICRU 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements Press. 1993:1–21.
177. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. 2009.
178. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. Esophagus 2019;16:1–24.
179. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 2. Esophagus 2019;16:25–43.
180. Goense L, Ruurda JP, Carter BW, Fang P, Ho L, Meijer GJ, et al. Prediction and diagnosis of interval metastasis after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer using 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1742–51.
181. Borggreve AS, Goense L, van Rossum PSN, Heethuis SE, van Hillegersberg R, Legendijk JJW, et al. Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using 18F-FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:998–1009.

182. Tamandl D, Ta J, Schmid R, Preusser M, Paireder M, Schoppmann SF, et al. Prognostic value of volumetric PET parameters in unresectable and metastatic esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2016;85:540–5.
183. Stiekema J, Vermeulen D, Vegt E, Voncken FEM, Aleman BMP, Sanders J, et al. Detecting interval metastases and response assessment using 18F-FDG PET/CT after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Clin Nucl Med* 2014;39:862–7.
184. Elimova E, Wang X, Etchebehère E, Shiozaki H, Shimodaira Y, Wadhwa R, et al. 18-fluorodeoxy-glucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in oesophageal cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51:2545–52.
185. Fatima N, uz Zaman M, Zaman A, Zaman U, Tahseen R, Zaman S. Staging and response evaluation to neo-adjuvant chemoradiation in esophageal cancers using 18FDG PET/CT with standardized protocol. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2019;20:2003–8.
186. Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011;32:1005–10.
187. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology* 2010;254:707–17.
188. Malik V, Lucey JA, Duffy GJ, Wilson L, McNamara L, Keogan M, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2010;51:1863–9.
189. Pierson C, Grinchak T, Sokolovic C, Holland B, Parent T, Bowling M, et al. Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUVmax in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13:34.
190. Li S, Zhao B, Wang X, Yu J, Yan S, Lv C, et al. Overestimated value of 18F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: analysis of 298 patients. *Clin Radiol* 2014;69:e352–7.
191. Akgul AG, Liman ST, Topcu S, Yuksel M. False positive PET scan deserves attention. *J BUON* 2014;19:836–41.

192. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122S-150S.
193. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med* 2012;53:4–11.
194. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics* 2013;3:787–801.
195. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836–9.
196. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Spaander MCW, Biermann K, Lagarde SM, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Nucl Med* 2019;60:1553–9.
197. Simoni N, Rossi G, Benetti G, Zuffante M, Micera R, Pavarana M, et al. 18F-FDG PET/CT metrics are correlated to the pathological response in esophageal cancer patients treated with induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Front Oncol* 2020;10:599907.
198. Tani Y, Nakajima M, Kikuchi M, Ihara K, Muroi H, Takahashi M, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Anticancer Res* 2016;36:367–73.
199. Fang P, Musall BC, Son JB, Moreno AC, Hobbs BP, Carter BW, et al. Multimodal imaging of pathologic response to chemoradiation in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:996–1001.
200. El-Hennawy G, Moustafa H, Omar W, Elkinaai N, Kamel A, Zaki I, et al. Different 18 F-FDG PET parameters for the prediction of histological response to neoadjuvant chemotherapy in pediatric Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28605.
201. Kitajima K, Kaida H, Nakatani K, Ishibashi M, Morita T, Nakajo M, et al. Assessment of tumor response to definitive chemoradiotherapy and prognosis prediction in patients with esophageal cancer judged by PET response criteria in solid tumors: multicenter study in Japan. *Nucl Med Commun* 2020:443–51.
202. Katsuura T, Kitajima K, Fujiwara M, Terada T, Uwa N, Noguchi K, et al. Assessment of

- tumor response to chemoradiotherapy and predicting prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma by PERCIST. *Ann Nucl Med* 2018;32:453–62.
203. Wang C, Zhao K, Hu S, Huang Y, Ma L, Li M, et al. The PET-derived tumor-to-liver standard uptake ratio (SUVTLR) is superior to tumor SUVmax in predicting tumor response and survival after chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. *Front Oncol* 2020;10:1630.
204. Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:131–6.
205. Malhotra GK, Yanala U, Ravipati A, Follet M, Vijayakumar M, Are C. Global trends in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2017;115:564–79.
206. Yildirim BA, Torun N, Guler OC, Onal C. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in esophageal carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2018;39:553–63.
207. Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, Bains MS, Akhurst TJ, Ilson D, et al. Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4:875–9.
208. Infante JR, Cabrera J, Rayo JI, Cruz C, Serrano J, Moreno M, et al. 18F-FDG PET/CT quantitative parameters as prognostic factor in localized and inoperable lung cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020;39:353–9.
209. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, Lin PF, Tann M, Yiannoutsos CT, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2010;76:789–95.
210. Burdick MJ, Stephans KL, Reddy CA, Djemil T, Srinivas SM, Videtic GMM. Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2010;78:1033–9.
211. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K, et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol* 2009;74:1335–41.
212. Pan LL, Gu P, Huang G, Xue HP, Wu SQ. Prognostic significance of SUV on PET/CT

- in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1008–15.
213. Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, Murakami K, Tanaka K, Yukinori K, et al. Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). *Ann Surg Oncol* 2014;21:575–82.
214. Fathinul Fikri AS, Dharmendran R, Vikneswaran P, Nordin AJ. 18F-FDG PET/CT as a potential predictor of survival in patient with oesophageal cancer: a preliminary result. *Abdom Imaging* 2015;40:1457–64.
215. Mantziari S, Pomoni A, Prior JO, Winiker M, Allemann P, Demartines N, et al. 18F-FDG PET/CT-derived parameters predict clinical stage and prognosis of esophageal cancer. *BMC Med Imaging* 2020;20:7.
216. Han S, Choi JY. Prognostic value of 18F-FDG PET and PET/CT for assessment of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 2020;22:119.
217. Carlier T, Bailly C. State-of-the-art and recent advances in quantification for therapeutic follow-up in oncology using PET. *Front Med* 2015;2:18.
218. Chang S, Kim SJ. Prediction of recurrence and mortality of locally advanced esophageal cancer patients using pretreatment F-18 FDG PET/CT parameters: intratumoral heterogeneity, SUV, and volumetric parameters. *Cancer Biother Radiopharm* 2016;31:1–6.
219. Han S, Kim YJ, Woo S, Suh CH, Lee JJ. Prognostic value of volumetric parameters of pretreatment 18F-FDG PET/CT in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:887–94.
220. Li YM, Lin Q, Zhao L, Wang LC, Sun L, Dai MM, et al. Pre-treatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are useful prognostic factors for esophageal squamous cell cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2014;15:1369–73.
221. Chen SW, Hsieh TC, Ding HJ, Yen KY, Lin CY, Liang JA, et al. Pretreatment metabolic tumor volumes to predict the short-term outcome of unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2014;35:291–7.

-
222. Tustumi F, Duarte PS, Albenda DG, Takeda FR, Sallum RAA, Junior UR, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography metabolic parameters measured in the primary tumor and suspicious lymph nodes before neoadjuvant therapy in patients with esophageal carcinoma. *Nucl Med Commun* 2021;42:437–43.
223. Takahashi N, Umezawa R, Takanami K, Yamamoto T, Ishikawa Y, Kozumi M, et al. Whole-body total lesion glycolysis is an independent predictor in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;129:161–5.
224. Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Masuike Y, Tatsumi M, Motoori M, et al. Metabolic tumor volume change predicts long-term survival and histological response to preoperative chemotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2019;270:1090–5.
225. Kim N, Cho H, Yun M, Park KR, Lee CG. Prognostic values of mid-radiotherapy 18 F-FDG PET/CT in patients with esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2019;14:27.
226. Cervino AR, Evangelista L, Alfieri R, Castoro C, Sileni V, Pomerri F, et al. Positron emission tomography/computed tomography and esophageal cancer in the clinical practice: How does it affect the prognosis? *J Cancer Res Ther* 2012;8:619–25.
227. Zschaeck S, Li Y, Lin Q, Beck M, Amthauer H, Bauersachs L, et al. Prognostic value of baseline [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters MTV, TLG and asphericity in an international multicenter cohort of nasopharyngeal carcinoma patients. *PLoS One* 2020;15:e0236841.
228. Albano D, Re A, Tucci A, Giubbini R, Bertagna F. Prognostic role of Δ MTV and Δ TLG in Burkitt lymphoma. *Ann Nucl Med* 2019;33:280–7.
229. Pak K, Seok JW, Kim HY, Nguyen TL, Kim K, Kim SJ, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in breast cancer: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2020;41:824–9.
230. Shagera QA, Cheon GJ, Koh Y, Yoo MY, Kang KW, Lee DS, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1417–27.

231. Nappi A, Gallicchio R, Simeon V, Nardelli A, Pelagalli A, Zupa A, et al. FDG-PET/CT parameters as predictors of outcome in inoperable NSCLC patients. *Radiol Oncol* 2015;49:320–6.
232. Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois S V., Nievelstein RAJ, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2015;94:532–9.
233. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2320–33.
234. Cheebsumon P, Yaqub M, Van Velden FH, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R. Impact of [18F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2136–44.
235. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonnew M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1427–38.
236. Werner-Wasik M, Nelson AD, Choi W, Arai Y, Faulhaber PF, Kang P, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans? Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1164–71.
237. Layer T, Blaickner M, Knäusl B, Georg D, Neuwirth J, Baum RP, et al. PET image segmentation using a Gaussian mixture model and Markov random fields. *EJNMMI Phys* 2015;2:1–15.
238. Li H, Thorstad WL, Biehl KJ, Laforest R, Su Y, Shoghi KI, et al. A novel PET tumor delineation method based on adaptive region-growing and dual-front active contours. *Med Phys* 2008;35:3711–21.
239. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in 18F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med* 2011;52:1690–7.
240. Lin J, Kligerman S, Goel R, Sajedi P, Suntharalingam M, Chuong MD. State-of-the-art

molecular imaging in esophageal cancer management: Implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:3–19.

* * *

