

# Epidemiología del cáncer de esófago en Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid

Romera Garrido PL<sup>1</sup>, González Navarro A<sup>2</sup>, García Rosado Garrido MV<sup>1</sup>, Méndez Montesino JR<sup>3</sup>, Domínguez Gordillo AA<sup>4</sup>, López Figueras AI<sup>1</sup>

*Sanid. mil. 2010; 66 (4): 207-216; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de esófago es uno de los tumores malignos más letales. Es el octavo más frecuente y el quinto más mortífero. En España es el carcinoma de células escamosas de esófago el más frecuente, pero en países desarrollados es el adenocarcinoma. **Objetivo:** Conocer la epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. **Diseño:** Estudio observacional descriptivo. **Sujetos y métodos:** Se estudiaron 725 pacientes con cáncer de esófago según el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid (del 1-1-1990 al 31-8-2006). **Resultados:** El cáncer esofágico fue más frecuente entre los hombres (88,7%), edad media de 64,2 años (DE: 11,8); en las mujeres más frecuente a partir de 75 años. El carcinoma mayoritario fue de células escamosas (62%) vs. adenocarcinoma (24%). La forma localizada fue dominante (38%) vs. regional (34%) y diseminada (26%), con 4 in situ (0,4%). El tercio abdominal domina (24%) igualado con el torácico. Los tumores escamosos asientan en tercios torácico y cervical (46%) y los adenocarcinomas en el abdominal (49%). **Conclusiones:** El paciente estereotipo con cáncer de esófago en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid es un varón mayor de 55 años con carcinoma de células escamosas, en los dos tercios inferiores del esófago y con extensión localizada. Coincidimos con series nacionales pero no con europeas o americanas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer esofágico, carcinoma células escamosas, adenocarcinoma.

## Epidemiology of esophageal cancer in public hospitals of the Autonomous Community of Madrid

**SUMMARY: Antecedents:** esophageal cancer is one of the most lethal malignant tumors. It is the eighth most common and the fifth most lethal cancer. In Spain the squamous cell carcinoma of the esophagus is the most common but in developed countries it is the adenocarcinoma. **Objective:** to study the epidemiology of the esophageal cancer in public hospitals of the Autonomous Community of Madrid. **Design:** observational descriptive study. **Methods and subject:** utilizing the Cancer Data Exchange System of the Community of Madrid (from 1st Jan 1990 to 31st Aug 2006) 725 patients with esophageal cancer were studied. **Results:** the esophageal cancer was more common among males (88,7%), mean age 64,2 years (SD: 11,8); in females it was more common after 75 years old. The most common carcinoma was the squamous cells (62%) vs adenocarcinoma (24%). The localized form was predominant (38%) versus regional (34%) and disseminated (26%) ones and 4 were in situ (0,4%). The abdominal third prevails (24%) matching the thoracic third. The squamous tumors are located in the thoracic and cervical thirds (46%) and the adenocarcinomas in the abdominal one (49%). **Conclusions:** the stereotype patient with esophageal cancer in public hospitals of the Community of Madrid is a male over 55 years old with squamous cell carcinoma in the lower two thirds of the esophagus and with localized extension. These results agree with national series but not with European or American ones.

**KEYWORDS:** Esophageal cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago ocupa el octavo lugar entre los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial, con una incidencia de 462.0000 nuevos casos en el 2002, lo que representa el 4,2 % del to-

tal de todos los cánceres diagnosticados en el mundo ese año, según datos de la OMS<sup>1</sup>.

Debido a su elevada letalidad es la sexta causa de muerte más frecuente por cáncer con 386.000 muertes (un 5,7% del total) para el mismo año, lo que le coloca a la altura de los tumores más letales (los «big killers») como son el cáncer de pulmón, de hígado, de páncreas y de estómago<sup>1</sup>.

El cáncer de esófago supuso en el caso de los hombres el 6,89% total de las muertes por cáncer a nivel mundial, y el 4,26% en el caso de las mujeres<sup>2</sup>.

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 91.623 muertes en 2000 (57.382 en hombres y 34.241 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones<sup>3</sup>.

En España el cáncer de esófago fue el responsable del 0,45% del total de muertes por todas las causas en el año 2005, según datos del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III),

<sup>1</sup> Cte. Médico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Calidad y Medicina Preventiva. Madrid. España.

<sup>2</sup> Comunidad Autónoma de Madrid. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Madrid. España.

<sup>3</sup> Tcol Médico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Calidad y Medicina Preventiva. Madrid. España.

<sup>4</sup> Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Pedro Luis Romera Garrido. Servicio de Calidad y Medicina Preventiva. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. España. Tlfn: 914222296 Fax: 914228627.

Recibido: 17 de septiembre de 2009

Aceptado: 31 de mayo de 2010

mientras que de la mortalidad total por tumores malignos representó el 1,81% en el mismo año<sup>4</sup>.

Existen básicamente dos tipos histopatológicos de cáncer de esófago, cada uno con un comportamiento clínico distinto. El carcinoma de células escamosas (CCE) es el más habitual a nivel del tercio superior y medio<sup>5</sup>, mientras que en el tercio inferior predomina claramente el adenocarcinoma (AC)<sup>6,7</sup>.

El carcinoma de células escamosas (CCE), también denominado en otras localizaciones como la piel, carcinoma epidermoide o espinocelular, es la lesión maligna más frecuente a nivel mundial en el esófago hoy en día, si bien en los países más desarrollados no representa más de la mitad de los casos<sup>5</sup>.

El CCE debe su nombre al ser una neoplasia maligna que se origina en células epiteliales que derivan de una de las tres capas germinativas (en este caso endodermo) y se llama de células escamosas porque produce las mismas células identificables en cualquiera de los epitelios pavimentosos estratificados del organismo (vg. esófago, bronquios, laringe, faringe, cavidad oral, piel, etc.).

El adenocarcinoma es una neoplasia maligna de células epiteliales que se caracteriza por un crecimiento glandular en su estudio histológico. Este tipo de tumor es el responsable de la gran eclosión en el mundo occidental en las tres últimas décadas de las neoplasias esofágicas, de tal manera que si en los años 70 representaban no más del 5-10% del total de esta patología, hoy ya suponen más del 40%-50% en los países desarrollados<sup>5,6</sup>.

Este incremento del AC esofágico, particularmente en el esófago distal, ha ido paralelo al incremento de AC gástrico, especialmente del cardias. Es por esto que algunos autores hablan del concepto de tumores de la unión esofagogástrica (UEG)<sup>5,8</sup>. En este sentido se describe el reflujo gastroesofágico (RGE) como un factor de riesgo común a ambos tumores.

Sin embargo existen diferencias epidemiológicas entre ambos tumores. Es lo que algunos autores llaman el efecto cohorte de nacimiento. Esto es debido a que el AC esofágico ha incrementado su incidencia en personas más jóvenes (45-65 años) que el AC gástrico que sigue apareciendo a partir de la sexta década de la vida<sup>9</sup>.

El resto de tumores malignos que están incluidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O) en su tercera versión<sup>10</sup>, representan menos del 10% del total e incluyen entre otros: sarcomas, linfomas, carcinomas de células pequeñas, melanosarcomas, tumores carcinoides y sarcomas de Kaposi.

Ante esta realidad los objetivos del presente trabajo han sido dos:

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de esófago en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de variables de cáncer de esófago recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad de Madrid.

## SUJETOS Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional descriptivo. La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del SIDC de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM)<sup>11</sup>.

Las fuentes que se han empleado para obtener los datos son: Archivos de historias clínicas, Anatomía patológica, Admisión de

enfermos, Informes de alta médica, Comité de Tumores de los Hospitales de la CAM y sus Servicios de Oncología (médica y radioterapia).

Una vez que la información se recogía en la base de datos del registro hospitalario era remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5.º dígito según la CIE-O3) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

Nuestra población de estudio consta de 725 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago y recogidos como tal en el SIDC durante el periodo que abarca desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de agosto de 2006, ambos inclusive.

El concepto de cáncer de esófago es aquel que maneja el Registro, que codifica de acuerdo con la CIE-O de la OMS en su tercera versión<sup>10</sup>. En esta clasificación el cáncer de esófago se codifica C15. Incluye esófago cervical, torácico y abdominal.

Todos los casos codificados como C15 en sus tres primeros dígitos y acabados en un número mayor de 2 (el número 3 o superior indica malignidad en la CIEO-3) se incluyeron en el estudio. No se incluyeron al resto de tumores relacionados con el esófago.

Las variables proporcionadas por el SIDC<sup>11</sup> para cada tumor registrado incluyen datos de filiación, de diagnóstico y del tumor. A partir de esas variables se crearon ad hoc unas nuevas: edad (en quinquenios, decenios y mayores y menores de 65 años), histologías agrupadas (CCE, AC y resto), número de diagnósticos por sexenios (1990-1995, 1996-2001, 2002-2006), tercios (cervical o superior, torácico o medio, abdominal o inferior y SAI de «sine alter indicatio» cuando no venía especificado el tercio esofágico de asentamiento) y extensión tumoral (localizado, regional y diseminado).

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 14.0.

Para la estadística descriptiva se realizó la descripción de la población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficos de frecuencias y porcentajes.

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso. Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones. La significación se consideró a nivel de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La población estudiada consta de 725 pacientes siendo el sexenio más numeroso el segundo (1996-2001) (Fig. 1).

## Epidemiología del cáncer de esófago en Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid

El cáncer de esófago en nuestra población fue más frecuente entre los varones, 643 casos (88,7%) que entre las mujeres, que suponen el 11,3% del total (82 casos). ( $p > 0,05$ )

El número de casos en varones se mantuvo elevado, mientras que las mujeres han ido incrementándose, aunque las diferencias entre sexenios no fueron estadísticamente significativas. La proporción entre hombres y mujeres fue de 7 veces más hombres que mujeres (Fig. 1).

Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 27 y los 98 años con un rango de 80,38 años, siendo la edad media de 64,21 años (con una desviación estándar DE: 11,85 años) (Fig. 2).

La distribución por sexos y edades muestra que, mientras la proporción de varones ha disminuido en 7,4 puntos al traspasar la barrera de los 65, la de mujeres ha aumentado en 14,4 puntos; siendo el 54% del total de los hombres menores de 65 años y superando el 62% las mujeres mayores de 65 años con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,004$ ) en este último caso (Fig. 3).

Estas diferencias también fueron significativas cuando se analizaron las distribuciones de sexo por grupos de edad en quinquenios,  $p < 0,0001$ .

Sin embargo, cuando la distribución se realiza por grupos de edad en decenios, la tendencia entre las mujeres es aumentar con la edad, mientras que entre los varones existe un pico de edad entre los 55-75 años (diferencias estadísticamente significativas), como también ocurre cuando se estratifica por quinquenios.

La edad media para los hombres fue 63,62 años (DE: 10,95), mientras que para las mujeres fue 6 años por encima de esa cifra (69,73) con una DE de 14,44 años.

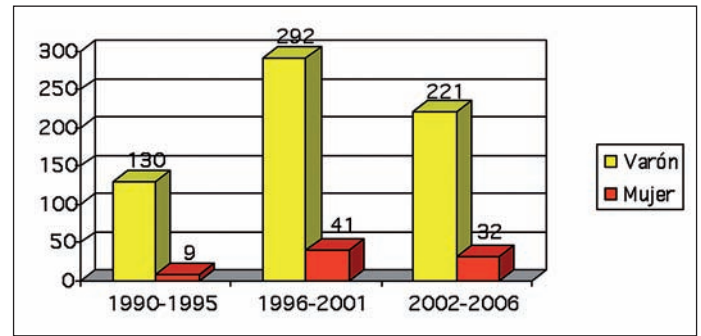


Figura 1. Distribución de número de casos por sexos para cada periodo.

Atendiendo al aspecto histológico, según la CIE-O-3, son los CCE los más numerosos, siendo el 62,1% de la población con 450 casos. El siguiente tipo histológico lo constituyen los AC con 176 casos, 24,3% del total.

En la población destaca la presencia de dos casos de linfoma (un linfoma maligno SAI y un linfosarcoma) así como un sarcoma SAI, que suponen respectivamente un 0,3% y un 0,1% del total de los casos.

Agrupando los casos atendiendo a características histológicas semejantes según los grupos recogidos en la CIE-O3, continúan siendo los CCE el grupo más frecuente, y se mantienen en segundo lugar los AC, teniendo el resto de tumores una representación más bien escasa, razón por la cual parece lógico agruparlos en una sola categoría que se ha llamado «Resto de tumores».

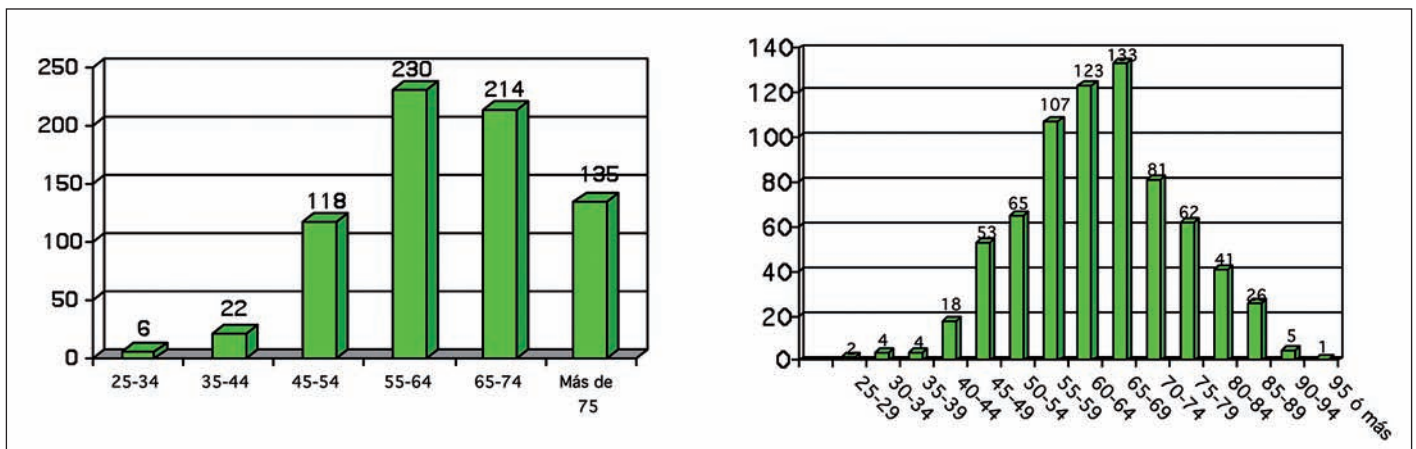


Figura 2. Casos diagnosticados por grupos de edad en decenios (izquierda) y quinquenios (derecha).

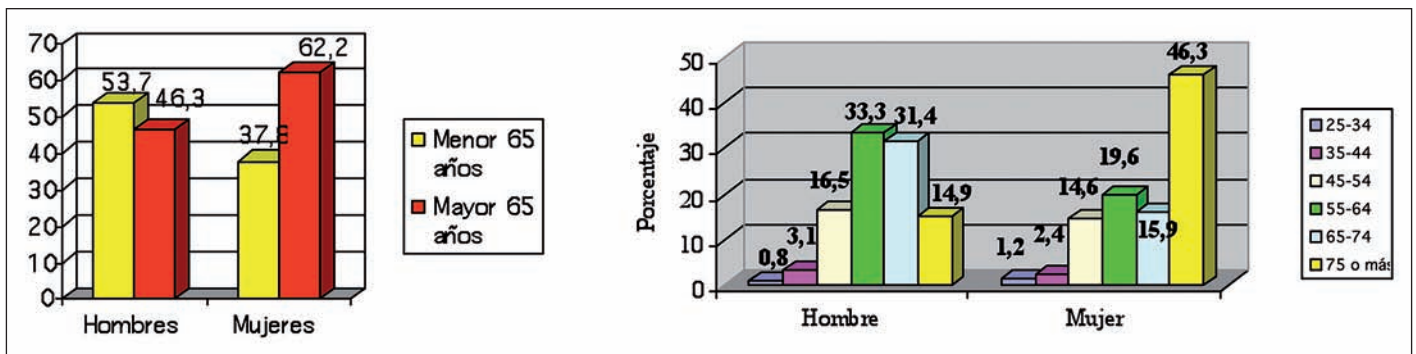
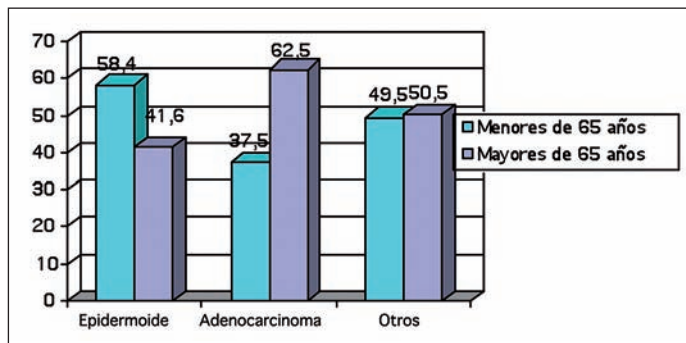


Figura 3. Porcentajes de Mayores y Menores de 65 años (izquierda) y por decenios (derecha) en cada sexo.

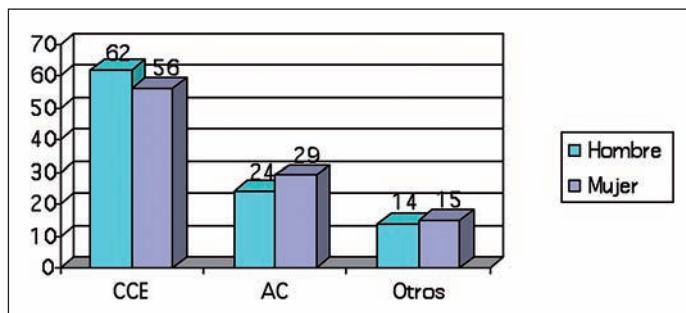




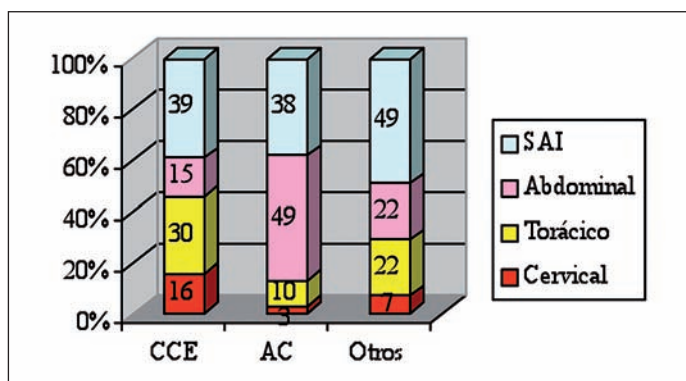
**Figura 4.** Distribución de principales tipos histológicos entre mayores y menores de 65 años

El tipo histológico más frecuente hasta los 70 años es siempre el CCE, siendo a partir de esta edad el AC el dominante. Esto se debe a que el AC aumenta con la edad, especialmente a partir de los 55 años, en los que comienza a equipararse en proporción al CCE para superarle claramente en las tres últimas décadas de edad de los pacientes, encontrándose significación estadística ( $p < 0,0001$ ) en estas diferencias (Fig. 4).

Del total de neoplasias de esófago en el varón, el grupo más frecuente lo forma el CCE con aproximadamente un 62%, seguido del AC (24%) y «Otros» a más distancia (13,5%), en proporciones prácticamente idénticas a las de la población total. Sin embargo, no ocurre así con las mujeres, en las que del total de neoplasias un 28% son AC, aunque el más predominante continúa siendo el CCE (57,3%). Los tumores del grupo «Otros» presentan porcentajes similares en ambos sexos rondando el 14%. Las diferencias encontradas se han debido al azar ( $p > 0,05$ ) (Fig. 5).



**Figura 5.** Distribución de porcentajes de hombre/mujer en cada tipo histológico.



**Figura 6.** Distribución en porcentaje de la localización anatómica por cada grupo histológico.

**Tabla 1.** Distribución de casos de la localización anatómica en los menores y mayores de 65 años.

Localización por tercio	Menor de 65	Mayor de 65	Total
Cervical	51	36	87
Torácico	106	68	174
Abdominal	78	98	176
SAI	140	150	288
TOTAL	378	347	725

En el momento del diagnóstico, prácticamente el 38% de los casos (278 pacientes), se encuentra en forma local, así como un 34% aproximadamente se presenta con afectación regional. Sólo aparecen en nuestra población 4 casos de cáncer in situ (2 CCE y 2 AC), el 0,5%, así como 188 pacientes, el 26%, con afectación diseminada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la extensión con el sexo, la edad y la histología.

A pesar de no alcanzar la significación estadística es interesante destacar la extensión de los grandes grupos histológicos. Los tumores tipo CCE fueron mayoritariamente locales mientras los AC se distribuyeron más homogéneamente en las tres grandes extensiones (los CCE en un 41%, un 35% y un 23% en locales, regionales y diseminados respectivamente, vs. el 36%, 34% y 28% de los AC también respectivamente para esas tres extensiones).

El resto de tumores (el grupo denominado «Otros») fueron en su mayoría diseminados (37%), aunque presentaron el mismo porcentaje de localizados y regionales (31,5%).

El cáncer de esófago se localiza más frecuentemente en el tercio abdominal aunque en el torácico el número de casos es casi idéntico; no ocurre así en el cervical que queda más alejado.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar localización y edad y localización e histología. La presencia de tumores en el esófago cervical y el torácico en los menores de 65 años es prácticamente del 60% en ambos casos; sin embargo en el esófago abdominal son los mayores de esa edad los que son mayoritarios en un 55% (Tabla 1).

Mientras que los CCE asientan preferentemente en los tercios medio (30%) y cervical (16%), los AC lo hacen en el tercio abdominal (49%). Para los CCE y el grupo de otros los tumores SAI (sine alter indicatio) fueron los más numerosos (Fig. 6).

El cáncer de esófago, en nuestra población, supone el 0,9% de todas las neoplasias registradas en el SIDC en el mismo periodo (81.736 casos), ocupando la decimoctava posición en el ranking de tumores de este registro.

En cuanto al conjunto de tumores del tubo digestivo, estos supusieron el 20% de todas las neoplasias. Aquí el cáncer de esófago ocupa el quinto lugar por detrás de los de colon-recto, estómago, hígado y páncreas que lideran esta clasificación por este orden.

## DISCUSIÓN

### Edad

La edad media de nuestra población, ( $64,2 \pm 11,8$ ), coincide con la encontrada en la mayor parte de las publicaciones revisadas<sup>2,12-13</sup>, que la sitúan entre los 60 y 70 años, aunque en algunos estudios y revisiones más recientes se pueden encontrar edades más tardías

como en el General Practitioner Research Data Base (GPRD) donde en 2 millones de personas del Reino Unido se encontraron 909 casos de cáncer de esófago de los que el 40% aparecían en la década de los 70-79 años<sup>14</sup>.

Este hecho parece ser más frecuente en los países desarrollados, pues cuando se recogen los datos de aquellas zonas de máxima incidencia de este tipo de tumor a nivel mundial, la edad media baja en una década más (50-60 años) como sucede en China, Irán o Sudáfrica<sup>15-16</sup>.

Sin embargo el mayor registro de tumores esofágicos del mundo en la provincia de Henan en China confirma lo mismo que ya se registra en la esfera occidental, y es que este tipo de tumores aumenta con la edad (por lo menos hasta los 85 años), situándose a nivel mundial las décadas de 60-70 y de 70-80 como de máxima incidencia para el cáncer esofágico<sup>17</sup>.

Los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) muestran la mayor tasa de incidencia en el grupo 65-74 con la tercera parte de los casos en esa década<sup>12-13</sup>. En nuestro estudio el decenio con más casos (33%) fue el de 55-64 años.

### Sexo

El cáncer de esófago en nuestro estudio fue más frecuente en los hombres, 643 casos (88,7%) que en las mujeres, que suponen el 11,3% del total (82 casos) hecho que concuerda con la epidemiología típica del cáncer de esófago<sup>18-28</sup>. La razón de sexo fue de 7,84:1.

En China con datos del Hong Kong Cancer Registry, Yee et al<sup>18</sup> en el periodo de 1984 a 2003 registran 10.751 casos de tumores esofágicos con una ratio de 4,1:1. Samadi<sup>19</sup> en Irán (2000-2004) encuentra una proporción de 2,3:1. Cherian<sup>20</sup> en India (1984-2004) notifica 2,2:1. En Sudáfrica en la región de Transkei, Makaula<sup>21</sup> refiere una ratio de 2,4:1. En Kenia en el valle del Rift, Wakhisi<sup>22</sup> declara la proporción más baja (1,5:1). En estas zonas que son de las más castigadas del planeta se comprueba que la razón de sexo es mucho menor que en nuestro estudio.

Hay varias explicaciones a este hecho. La primera que son zonas donde todavía sigue predominando claramente el CCE, dato con el que coincidimos. La segunda y más importante es que este tumor aquí es tan predominante que ocupa la primera posición entre todos los cánceres registrados en la provincia de Linxian<sup>29</sup>.

Una tercera explicación es la que argumentan algunos autores, que atribuyen esta elevada prevalencia de tumores esofágicos en ambos sexos, no sólo a hábitos alimenticios concretos (vg. el consumo de vegetales encurtidos por parte de la población china), sino también a un bajo nivel socioeconómico<sup>29-30</sup>. Esto determina que cuando el estatus socioeconómico es bajo (junto con otros factores) la ratio hombre/mujer disminuye y en algunas zonas llega incluso a igualarse.

Por otro lado tampoco la ratio hombre/mujer en el mundo desarrollado es igual en todos los países. El único dato compartido es la predominancia de los varones. Whiteman<sup>23</sup> en Australia (2001-2005) recoge la cifra más elevada (8,9:1). Pero en Europa occidental, en los países donde parece haber habido un mayor incremento de este tipo de tumores esa proporción es mucho menor. Así Langergren<sup>24</sup> en Suecia (1994-1997) encuentra una razón que es la mitad de la anterior (4:1). Jones en el Reino Unido<sup>25</sup> (1994-2000) halla una proporción de 1,8:1, posiblemente la más baja en Europa.

Parece haber un patrón geográfico claro pues en los países mediterráneos como el nuestro la ratio vuelve a elevarse. De esta manera en Francia, Remontet<sup>26</sup> (2000) notifica 5,5:1. Gallus<sup>27</sup> en Italia y Suiza (1992-1999) refiere 7,9:1. Estas últimas cifras son muy similares a las nuestras, sobre todo las de Italia. Se ha postulado que pudiera haber una influencia beneficiosa de la dieta mediterránea sobre los tumores esofágicos, pero el efecto beneficioso lo sería para ambos sexos<sup>28</sup>.

Este menor número de casos en las mujeres se ha atribuido clásicamente al mayor consumo de alcohol y tabaco entre los hombres<sup>31-32</sup>. En los Estados Unidos de América se constata un alarmante crecimiento de estos tumores en general, y del AC en particular. Greenlee<sup>33</sup> en el año 2001 registra una ratio de 3:1, mientras que Jemal<sup>34</sup> en el 2007 encuentra 3,5:1. Autores como Pera et al<sup>35</sup> relacionan este aumento directamente con la epidemia de obesidad que sufre Norteamérica.

En el caso de España a pesar del posible efecto protector de esa dieta mediterránea<sup>28</sup>, parecen tener más peso el hábito tabáquico y sobre todo el alcohol que unidos a un bajo nivel socioeconómico podría explicar en parte esa mayor predominancia en varones en nuestro país, como ya señalara Cayuela<sup>31</sup> a principios de los años 90, y confirmara Castellsagué<sup>36</sup> diez años después demostrando el efecto beneficioso de dejar de fumar y de beber sobre los cánceres esofágicos.

### Edad y Sexo

Nuestros datos muestran que la edad de aparición de la enfermedad es 6 años más tarde en la mujer que en el hombre (63,62 años de media en el varón vs. 69,73 en la mujer) y que, además, mientras que la proporción de casos en los hombres es semejante antes y después de los 65 años (53% vs. 47%), en las mujeres la mayoría de los casos están diagnosticados después de esa edad (el 46% por encima de los 75).

Esas diferencias son parecidas a las recogidas por el SEER para el periodo 2000-2003, pues en este registro si la edad media de diagnóstico de estos tumores para ambos sexos es de 69 años, sólo para los hombres es de 65 y para las mujeres de 72, medias de edad que son similares a las halladas en nuestro trabajo.

En España los estudios publicados ofrecen datos similares a los obtenidos en nuestro trabajo. Moreno et al<sup>37</sup>, señalan que el grupo mayoritario para los hombres es el de 45-64 años seguido del de 65-84, mientras que para las mujeres el más numeroso es el de 65-84, igualándose las cifras para ambos sexos en los mayores de 85 años de forma parecida a lo que ya hemos reflejado con nuestros datos.

### Histología

La mayoría de los tumores procedentes de la porción superior del tracto aerodigestivo son carcinomas de células escamosas<sup>12,38</sup>.

Coincidimos con gran parte de los autores<sup>5,17-22,31,39-41</sup> en que, según la CIE-O-3, fueron los carcinomas de células escamosas (CCE), 62,1% de la población con 450 casos, los que representaron el grupo más numeroso.

Sin embargo con el grupo mayoritario de CCE no coincidimos con la mayoría de publicaciones en los países desarrollados acer-

ca de los tumores esofágicos donde los AC ya son mayoría<sup>42-52</sup>. En nuestra población estos tumores ocuparon la segunda posición (AC) con 176 casos (24,3%).

Blot y Devesa en Estados Unidos<sup>43</sup>, Parfit en Canadá<sup>44</sup>, McKinney en Escocia<sup>45</sup>, Wijnhoven<sup>46</sup> en Holanda, Sihvo en Finlandia<sup>47</sup>, Desoubreaux en Francia<sup>48</sup>, Newnham en Inglaterra y Gales<sup>49</sup>, Orengo en Italia<sup>50</sup>, Walther en Suecia<sup>51</sup> y Lord en Australia<sup>52</sup> confirman que la epidemia de AC esofágico en el mundo occidental es ya un hecho.

En China, Zhang<sup>41</sup> ya refiere un aumento de AC en su estudio en porcentajes que oscilan entre el 9,5% (1970-1979), 19% (1980-1989) y 16% (1990-2001), porcentajes de AC que se aproximan al nuestro. Para los autores chinos no está claro si ese aumento es por se o es porque ha disminuido el CCE.

He<sup>53</sup> añade una cuarta razón a las ya esgrimidas para explicar la disminución del CCE en China (aumento de calidad de agua de consumo, evitar comer alimentos con moho y polvo, e ingesta de más vegetales y frutas). Esta consiste en la realización de cribados masivos en las poblaciones de riesgo para encontrar carcinomas in situ o displasias en el epitelio esofágico. Esto supondría que una parte de esos tumores no se habría desarrollado porque se hubieran detectado y tratado a tiempo.

Aunque hay varias teorías para explicar el aumento de AC esofágicos en el mundo occidental no hay consenso acerca de una causa única. Cherian<sup>20</sup> propone que puede deberse a un aumento real de la enfermedad (bastante probable a tenor de lo revisado), a un sobrediagnóstico por aumento indiscriminado de los cribados en los casos de dispepsia, RGE y esófago de Barret, o a la actual reclasificación del AC en la unión esofagogástrica<sup>54,55</sup>.

En España sin embargo no se ha podido constatar todavía ese aumento de incidencia de AC como sí ha pasado en el resto de países occidentales<sup>56</sup>. De esta manera en los trabajos revisados publicados en territorio español siguen siendo mayoritarios los CCE, si bien las series son más escasas que la nuestra pues muchas de ellas se refieren sólo a registros hospitalarios de un solo hospital y además en periodos de observación más cortos que el nuestro.

La mayoría de las series no superan los 100 casos coincidiendo gran parte de ellas en la predominancia del CCE. En este sentido Tejido<sup>57</sup> en Sevilla, De Castro<sup>58</sup>, Meneu-Díaz<sup>59</sup> y Sánchez-Pernaute<sup>60</sup> en Madrid, Balart<sup>61</sup> en Barcelona, Hernández Lizoain<sup>62</sup> y Torramadé<sup>63</sup> en Pamplona y Valencia Julve<sup>64</sup> en Zaragoza declaran la supremacía del CCE a nivel esofágico en la mayor parte de la península.

Munitiz<sup>65</sup> registra en Murcia la serie más amplia encontrada en nuestro país con 215 CCE y 167 AC, con una proporción de estos últimos tumores que alcanza el 40% siendo el único que se aproxima a las cifras halladas en la literatura anglosajona.

**Tabla 2.** Distribución en porcentaje de la localización anatómica en menores y mayores de 65 años. SIDC vs. SEER.

SIDC 1990-2006				
Edad	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Menor 65	39,5	36,1	23,6	0,8
Mayor 65	37,4	31,6	28,7	2,3
SEER 2000-2005				
Edad	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Menor 65	19,5	32,8	36,9	10,7
Mayor 65	26,4	28	26,3	19,4

## Extensión Tumoral

Un 40% de nuestros pacientes estaban en una extensión localizada, el 34% regional y el 26% estaba ya diseminado. Javle<sup>66</sup> en una serie reciente encuentra un 40% de sus pacientes en estadio localizado (como nuestra población), pero a diferencia de nosotros la mayoría se encuentra en un estadio IIB-III o regional (58%).

Lerut<sup>67</sup> refiere en su serie unos porcentajes de 9%, 28%, 28% y 34 % para los estadios I-IV respectivamente, siendo muy superior su cifra de diseminados a la nuestra. Esta serie tiene en común con la nuestra que al tratarse de tumores de la mitad superior del esófago en su mayoría serán CCE como en nuestra población.

Cao<sup>68</sup> en China registra en su serie que el 55% de sus pacientes tienen el tumor localizado, mientras que el 44% se consideran regionales y de acorde a su M sólo el 1% estarían diseminados.

Viklund<sup>69</sup> en Suecia encuentra unos porcentajes del 20%, 29%, 45% y 7% para los estadios I-IV respectivamente, porcentajes que difieren de los nuestros pues presentamos más localizados y diseminados y menos regionales.

Los datos del SEER<sup>12</sup> para el periodo 2000-2005 muestran que el 24% de los cánceres de esófago eran locales, 30% regionales y el 30% diseminados, quedando un 16% desconocidos. Nuestros datos presentan más tumores locales y regionales y menos diseminados.

En nuestro trabajo sólo tenemos 10 casos desconocidos que representan el 1% de toda la población. De hecho sólo en el grupo de mayores de 75 años donde hay 7 de esos casos tienen cierta representación alcanzando el 5% de dicho grupo. Nuestra casuística es mucho menor en el apartado de «desconocido» que la del SEER, y de hecho los resultados no se alteran si no se tiene en cuenta este grupo.

Para los menores de 65 años en nuestra serie, los tumores locales son la mayoría seguidos muy de cerca por los regionales (39% vs. 36%). Esta misma distribución ocurre en los mayores de 65 años (37% vs. 31%) destacando ahora el aumento de los tumores diseminados (28%).

No coincidimos con los datos aportados por el SEER<sup>12</sup> donde para los menores de 65 años el grupo más numeroso es el de los diseminados (37%), seguidos por los regionales y a gran distancia los locales. Por otro lado el SEER en los mayores de 65 años refleja que el grupo más numeroso es el de los regionales (28%), pero a muy corta distancia se encuentran los otros dos (26%) (Tabla 2).

En nuestro estudio el 42% de los CCE eran localizados, el 35% regionales y el 23% diseminados. Por su parte los AC se encontraban localizados el 36%, eran regionales el 34% y diseminados el 28%.

Rohatgi<sup>70</sup> en el Anderson Cancer Center con un estudio que incluye tanto AC como CCE, encuentra diferencias entre ambos tipos histológicos en función de la extensión. Por un lado, de los AC el 55% están en estadio II (similar al local nuestro), 39% en III (regional) y 6% en IV (diseminado). Por otro lado, de los CCE están en estadio II el 76%, en III el 22% y en IV tan sólo el 2%.

Munitiz<sup>65</sup> refiere que más del 50% de todos los tumores (tanto CCE como AC) se encuentran en estadio III, pero mientras en el AC predominaba el T3N1, en el CCE era el T4N0. Igualmente señala que en su estudio hay más AC en fase T1 (40% vs. 34%) y más CCE en T3 (57% vs. 55%).

Alexandrou<sup>71</sup> en Hong Kong comparando los tumores del tercio inferior del esófago, registra un 22% de AC en estadio IV mientras tan sólo halla un 7% de CCE para ese mismo estadio.



## Localización tumoral

La localización clásica más frecuente de los tumores de esófago ha sido a lo largo del siglo XX el tercio medio o segmento torácico<sup>5,39</sup>. Sin embargo en el mundo occidental parece que hay una clara tendencia al aumento de los tumores del esófago en su tercio inferior<sup>42-52</sup>.

Nuestros datos confirman esa tendencia, si bien están prácticamente equiparados el tercio abdominal y el torácico con un ligero predominio del primero (24,3% en esófago abdominal vs 24% en esófago torácico).

El hecho más relevante de nuestra serie es que prácticamente el 40% están catalogados como SAI, lo que implica que en realidad no sabemos cuál es el tercio dominante, y sólo podemos describir el empate técnico entre la localización torácica y la abdominal de este tipo de tumores.

Hoy en día es imposible hablar de localización de tumores de esófago y no relacionarla directamente con la histología, de tal manera que los CCE dominan en el tercio medio y superior, y los AC hacen lo propio en el inferior o segmento abdominal donde pueden llegar a representar más del 90% de este tipo de neoplasias.

Este dominio es independiente del tipo de clasificación que sigan los distintos autores. Algunos siguen la propuesta por la AJCC<sup>72</sup>, de tal manera que además de los tres tercios ya descritos, dividen al esófago torácico en tres partes (superior, medio e inferior).

Otros como Siewert<sup>54</sup> en una de las series más largas encontradas en la literatura (1000 esofagectomías), clasifica a esos tumores esofágicos en función de su localización con respecto a la bifurcación traqueal. De esta manera el 96% de los tumores por encima de esa bifurcación eran CCE, mientras que por debajo de ese límite el 56% eran AC.

Llama la atención en la población de Siewert que mientras los CCE se distribuyen casi al 50% con respecto al punto anatómico elegido, el 97% de los AC se sitúan por debajo de ese punto, señalando claramente la predilección de estos tumores por el último tramo esofágico.

Tanto Siewert como otros autores consideran a estos dos tipos de tumores muy diferentes desde el punto de vista epidemiológico. Así los CCE predominantes en el tercio torácico se relacionan con un nivel socioeconómico bajo, el abuso del alcohol y el tabaco, y comorbilidades como la cirrosis y una función pulmonar reducida. En contraste, los tumores tipo AC del tercio abdominal, se asocian con nivel socioeconómico alto y factores de riesgo cardiovascular (posiblemente relacionados con la obesidad).

Hosch<sup>73</sup> de forma similar a Siewert divide a los tumores esofágicos en supracarinales (68%) e infracarinales (42%). En su serie el 69% eran CCE y el 31% AC, porcentajes próximos a los nuestros.

Pohl y Welch<sup>55</sup> entre otros autores señalan que el aumento de AC esofágicos no se debe a la reclasificación propuesta por Siewert<sup>54</sup>. De hecho si fuera un problema sólo de reclasificación (que ahora los tumores de la UEG se incluyeran entre los AC esofágicos) no se podría explicar el repunte de los propios tumores gástricos (pero sólo del cardias), si bien hay que aclarar que este aumento no es tan llamativo como el de los tumores del tercio inferior esofágico.

Estos autores explican que desde 1975 hasta la actualidad (siempre en el mundo occidental), no ha aumentado la proporción de pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad in situ o de forma localizada (ellos hablan del cambio del 25% al 31%). Por

otro lado la mortalidad del AC esofágico ha aumentado en más de 7 veces (según datos del SEER). Por estas dos razones concluyen que el sobrediagnóstico no es una explicación válida para el aumento de incidencia de AC, y por lo tanto ese aumento representa un incremento real del riesgo de esta enfermedad en el esófago inferior.

Levi<sup>74</sup> en su estudio epidemiológico de los AC y CCE esofágicos en Suiza (1976-1998), declara este mismo aumento de los primeros pero no de los segundos por razones similares a las ya expuestas. Coincidimos con este autor en que usa tanto la clasificación histológica (AC y CCE) como la clasificación por tercios. Incluso habla de otros tumores y los no especificados que podrían corresponderse con nuestros SAI.

Munitiz<sup>65</sup> en España también relaciona los tipos histológicos con la localización. Así describe 111 CCE de los que el 99% están en el segmento torácico (dividido a su vez en tres según AJCC) y 120 AC de los que el 64% serían abdominales. Nuestra serie no presenta ni tantos CCE torácicos ni tantos AC abdominales, aunque estos últimos suponen el 50% de los AC de nuestros casos.

## Respecto al conjunto de los tumores del organismo y del aparato digestivo

En nuestra población, el cáncer de esófago supuso el 0,9% del total de neoplasias registradas en el mismo periodo, coincidiendo con el registro de la *Canadian Cancer Society*<sup>75</sup> (0,9% para el año 2003) y con el del *National Cancer Data Base* (NCDB) donde supone el 1,1% de todos los tumores en el periodo 2000-2006<sup>76</sup>.

El *Thames Cancer Registry*<sup>77</sup> que recoge todos los tumores que aparezcan entre los habitantes de la ciudad de Londres y zona de influencia, notifica un 3% para esta neoplasia en el año 2004. El Reino Unido es el país de la Unión Europea con las tasas más altas de esta patología, incluso para los dos sexos, pues la ratio de sexos según este mismo registro es de 1,8:1, mientras que en nuestro estudio encontramos 7,8:1.

También coincidimos con los datos aportados por el SEER para el año 2007<sup>34</sup>. Sin embargo no lo hacemos con la IARC que para Europa registra un 1,4% para este tipo de neoplasias en el año 2006<sup>78</sup>. Este porcentaje es mucho menor en el EURO-CARE-3 (1,8%)<sup>79</sup>, cuyo estudio abarca el periodo 1990-1999.

En el mundo este porcentaje se eleva al 4,2% para ambos sexos (GLOBOCAN 2002)<sup>2</sup>, siendo incluso superior en el hombre (5,4%). Sólo China aporta más de la mitad de los casos (55%), doblando los hombres en número a las mujeres con esta patología. De hecho para los hombres chinos el cáncer esofágico representa el 24% de todos los tumores en el sexo masculino. Este porcentaje en nuestro registro no lo alcanzamos ni con todos los tumores digestivos juntos (20%).

En España según el GLOBOCAN (2002) el cáncer esofágico representa el 1,3% de todas las neoplasias. Al compararnos con otros países mediterráneos, España presenta una de las tasas crudas más altas para los hombres (equiparable sólo a Portugal: 9,5), por encima de Italia, Grecia y países balcánicos. Pero por debajo de la mayor parte de los países industrializados de Europa Occidental y del Norte (Reino Unido, Francia, Alemania, Dinamarca, Suecia) y de Europa Central (Hungría y Eslovaquia).

Por el contrario las mujeres españolas presentan tasas de las más bajas del continente. Esto se debe sobre todo a factores como el

tabaco y el alcohol, de consumo más extendido entre los hombres españoles a lo largo del siglo XX<sup>31,36,56,80</sup>.

A nivel mundial sucede algo similar a lo acontecido en el viejo continente, pues la tasa de cáncer esofágico recogida por la IARC para los hombres españoles sólo se ve superada por las encontradas en China e Irán entre el sexo masculino. En estos dos países intervienen como factores de riesgo hábitos culturales y familiares, así como dietéticos y socioeconómicos en los que destaca una gran exposición a las nitrosaminas<sup>16,19,41,53,81-84</sup>.

Por el contrario las mujeres españolas vuelven a tener las tasas más bajas del mundo en relación seguramente con los factores ya comentados del tabaco y el alcohol, y también por el posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea<sup>28,31,36,56,80</sup>.

En cuanto al conjunto de los tumores del tubo digestivo el cáncer de esófago ocupa la quinta posición en nuestro registro, detrás de los de colon-recto, estómago, hígado y páncreas por este orden.

La IARC para Europa en el año 2006 establece que el tumor más frecuente para ambos sexos es el de mama, seguido de colon, pulmón, próstata y estómago. El cáncer de esófago ocuparía la decimosexta posición. En este estudio como en el nuestro también iría detrás de los principales tumores digestivos (colon-recto, estómago, hígado y páncreas)<sup>78</sup>.

El EURO CARE-3<sup>79</sup> en el periodo 1990-1999 registra como tumores más frecuentes para Europa pulmón, colon-recto, vejiga y estómago para el sexo masculino, y mama, colon-recto, pulmón y estómago para el sexo femenino. Este estudio no incluye los tumores de próstata en el varón y de útero en la mujer (que ya ocupan la primera y tercera posición en el hombre y en la mujer respectivamente según la IARC), por referirse sólo a tumores que aparecen en ambos sexos.

También según este estudio el cáncer de esófago ocupa la quinta posición detrás de los tumores más frecuentes del tubo digestivo. Este mismo hecho se repite en las estadísticas aportadas por el SEER<sup>12,34</sup> y por la Canadian Cancer Society<sup>75</sup>, salvo la excepción de que en este último registro el cáncer de esófago supera al hepático.

El *Swedish Cancer Registry* también recoge esta misma distribución de los tumores digestivos para el año 1997. Sin embargo los autores suecos han notificado un aumento del cáncer de esófago en los últimos años, pues han pasado de tener unos 350 casos anuales en la década de los 90 a más de 650 actualmente.

Los mismos autores consideran que ha habido un aumento real de la carga de la enfermedad, pero además de ese hecho, ese aumento de incidencia se debe también entre otras razones a un mejor registro, pues al buen funcionamiento de este registro de cánceres general, hay que sumar la puesta en marcha desde el año 2001 de uno específico de cánceres de esófago (*Swedish Esophageal and Cardia Cancer Register*: SECC) que ya está a pleno rendimiento<sup>69</sup>.

Coincidimos también con el *National Cancer Data Base* (NCDB)<sup>76</sup> donde el cáncer de esófago ocupa la misma posición que en nuestro registro (18), con la única salvedad que al igual que sucedía con el registro canadiense, en el NCDB son más frecuentes los tumores esofágicos que los hepáticos.

El GLOBOCAN (2002)<sup>2</sup> establece que los tumores más frecuentes en ese año a nivel mundial son: para ambos sexos los de pulmón, colon-recto y estómago, para los hombres pulmón, próstata, estómago y colon-recto, y para las mujeres se colocan en primera posición los tumores femeninos de mama y cérvix seguidos de los digestivos

colon-recto y estómago. Lo más interesante de este estudio es que a nivel mundial, el cáncer de esófago se sitúa inmediatamente por detrás de los grandes tumores digestivos (colon-recto, estómago e hígado), pero por delante de los de páncreas a diferencia de nuestro registro.

## CONCLUSIONES

El paciente estereotipo con cáncer de esófago en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid es un varón mayor de 55 años con carcinoma de células escamosas, en los dos tercios inferiores del esófago y con extensión localizada. Estos datos concuerdan con las series nacionales revisadas pero no con las europeas o americanas.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación a la hora de comparaciones es el hecho que en el SIDC no se recoge el estadiaje propuesto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), que periódicamente se actualiza y que se basa en el sistema clásico TNM (Tumor, Nódulos o ganglios linfáticos y Metástasis) reconocido internacionalmente para la clasificación y estadiaje de la mayoría de los tumores<sup>85</sup>. Esto presenta un serio inconveniente cuando se trata de hacer similitudes entre un tipo de estadiaje y otro.

Aunque se puede asumir que cuando en un registro se codifica un tumor como local parece claro que se refiere al tumor en estadio I-IIA de la TNM; si viene como locoregional es I-III; si es regional es II-III, y si es diseminado es claramente estadio IV, estas analogías no son plenamente aceptadas o reconocidas internacionalmente.

Igualmente se usan también mucho los términos localmente avanzado (IIA) o regionalmente avanzado (IIB-III)<sup>66-67,86</sup>, no teniendo estos nuevos estadios parangón a los recogidos en nuestro estudio.

## AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Universidad Complutense de Madrid, en especial al que fuera Director de dicho departamento, el Profesor D. Vicente Domínguez Rojas, alma *mater* y guía del presente trabajo.

Al Servicio de Calidad y Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, donde se gestó desde un primer momento este estudio. Sin el apoyo de todos y cada uno de los integrantes en las diferentes fases del mismo no se habría podido realizar.

Al Registro de tumores y en su nombre al Sistema de Intercambio de datos de la Comunidad de Madrid por aportar la población objeto de estudio.

Al Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa y en especial al que fuera su director el Excmo. Sr. General de Brigada Médico D. Francisco Javier Alsina Álvarez y al Jefe del Departamento de Epidemiología e Inteligencia Sanitaria el Teniente Coronel Médico D. Alejandro Martín Yagüe por el apoyo logístico y humano aportado al presente trabajo.



## BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Diciembre de 2003. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso Agosto 2009.
- Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2005. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso Agosto 2009.
- Koshy M, Esiashvili N, Landry JC, Thomas CR Jr, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *Oncologist*. 2004;9(2):137-46.
- Sampliner RE. Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia: Is There Progress in the Face of Increasing Cancer Incidence? *Ann Intern Med*. 1999;130:67-69.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265(10):1287-9.
- Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology*. 1995;109(6):1750-6.
- El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002;50(3):368-72.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shan K, eds. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-O. 3ª ed. Pan American Health Organization. World Health Organization; 2002.
- Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM. 2/2006.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. Disponible en [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/) 2004. National Cancer Institute. Último acceso Agosto 2009.
- Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. Cancer Burden. *Cancer*. 2002;94(10):2766-2792.
- Lindblad M, Lagergren J, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):444-50.
- Cao W, Chen X, Dai H, Wang H, Shen B, Chu D, et al. Mutational spectra of p53 in geographically localized esophageal squamous cell carcinoma groups in China. *Cancer*. 2004;101(4):834-44.
- Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1402-6.
- Chen JG, Zhu J, Parkin DM, Zhang YH, Lu JH, Zhu YR, et al. Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978-2002. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1447-54.
- Yee YK, Cheung TK, Chan AO, Yuen MF, Wong BC. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2637-40.
- Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraei M, Nasrollahzadeh D, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med*. 2007;10(1):32-7.
- Cherian JV, Sivaraman R, Muthusamy AK, Jayanthi V. Carcinoma of the esophagus in Tamil Nadu (South India): 16-year trends from a tertiary center. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(3):245-9.
- Makaula AN, Marasas WF, Venter FS, Badenhorst CJ, Bradshaw D, Swanevelder S. Oesophageal and other cancer patterns in four selected districts of the Transkei, Southern Africa: 1985-1990. *Afr J Health Sci*. 1996;3(1):11-5.
- Wakhisi J, Patel K, Buziba N, Rotich J. Esophageal cancer in north rift valley of Western Kenya. *Afr Health Sci*. 2005;5(2):157-63.
- Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Australian Cancer Study. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(2):173-80.
- Lagergren J, Wang Z, Bergstrom R, Dillner J, Nyren O. Human Papillomavirus Infection and Esophageal Cancer: a Nationwide Seroepidemiologic Case-Control Study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:156-62.
- Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ*. 2007;334(7602):1040.
- Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
- Gallus S, Altieri A, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, et al. Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: case-control studies from Italy and Switzerland. *Ann Oncol*. 2003;14(2):209-13.
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulos A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(10):1091-4.
- Wei WQ, Abnet CC, Lu N, Roth MJ, Wang GQ, Dye BA, et al. Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut*. 2005;54(6):759-63.
- Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M Jr, Yu GP, Gargon N, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10):761-8.
- Cayueta A, Vioque J, Bolumar F. Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45(4):273-6.
- Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424-33.
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(1):15-36.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
- Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;92(3):151-9.
- Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Quintana MJ, Castelletto R, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control*. 2000;11(9):813-8.
- Moreno V, González J, Soler M, Bosch F, Kogevinas M, Borràs J. Cancer incidence estimation in Spain: period 1993-1996. *Gac Sanit*. 2001; 15(5):380-8.
- Domínguez AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia (tesis doctoral). Madrid: Universidad Complutense; 2006.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(23):2241-52.
- Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 2005;54(2):187-92.
- Zhang H, Chen SH, Li YM. Epidemiological investigation of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(12):1834-5.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2008;122(5):1118-29.
- Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA*. 1993;270(11):1320.
- Parfitt JR, Miladinovic Z, Driman DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada -- an epidemiological study from 1964-2002. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):271-6.
- McKinney A, Sharp L, Macfarlane GJ, Muir CS. Oesophageal and gastric cancer in Scotland 1960-90. *Br J Cancer*. 1995;71(2):411-5.
- Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW, Coebergh JW. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(2):115-22.
- Sihvo EI, Salminen JT, Rämö OJ, Salo JA. The epidemiology of oesophageal adenocarcinoma: has the cancer of gastric cardia an influence on the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma? *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1082-6.
- Desoubaux N, Le Prieur A, Launoy G, Maurel J, Lefevre H, Guillois JM, et al. Recent time trends in cancer of the oesophagus and gastric cardia in the region of Calvados in France, 1978-1995: a population based study. *Eur J Cancer Prev*. 1999;8(6):479-86.

49. Newnham A, Quinn MJ, Babb P, Kang JY, Majeed A. Trends in the subsite and morphology of oesophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-1998. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):665-76.
50. Orengo MA, Casella C, Fontana V, Filiberti R, Conio M, Rosso S, et al; AIRT Working Group. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(7):739-46.
51. Walther C, Zilling T, Perfekt R, Möller T. Increasing prevalence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a study of the Swedish population between 1970 and 1997. *Eur J Surg.* 2001;167(10):748-57.
52. Lord RV, Law MG, Ward RL, Giles GG, Thomas RJ, Thursfield V. Rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(4):356-62.
53. He YT, Hou J, Qiao CY, Chen ZF, Song GH, Li SS, et al. An analysis of esophageal cancer incidence in Cixian county from 1974 to 1996. *World J Gastroenterol.* 2003;9(2):209-13.
54. Siewert JR, Feith M, Werner M et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
55. Pohl H, Welch HG. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
56. Aragonés N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, et al. Oesophageal cancer mortality in Spain: a spatial analysis. *BMC Cancer.* 2007;7:3.
57. Tejido Sánchez C, Sousa Vaquero JM, Serrano Quintana L. The nonexcisional palliative surgical treatment of carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *Rev Esp Enferm Dig.* 1994;85(6):419-22.
58. de Castro J, Gamallo C, Palacios J, Moreno-Bueno G, Rodríguez N, Feliu J, González-Barón M. beta-catenin expression pattern in primary oesophageal squamous cell carcinoma. Relationship with clinicopathologic features and clinical outcome. *Virchows Arch.* 2000;437(6):599-604.
59. Meneu-Diaz JC, Blazquez LA, Vicente E, Nuño J, Quijano Y, Lopez-Hervas P, et al. The role of multimodality therapy for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2000;179(6):508-13.
60. Sánchez-Pernaute A, Pérez Aguirre E, Hernando Tranco F, Díez Valladares L, Ochagavía Cámara S, Calatayud Gastardi J, et al. Recurrence pattern of esophageal cancer after esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003 Mar;95(3):197-201, 191-6.
61. Balart J, Balmaña J, Rius X, Salazar R, Gallen M, Navarro S, et al. J. Treatment of oesophageal cancer with preoperative chemoradiotherapy may increase operative mortality. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(10):884-9.
62. Hernández Lizoain JL, Cienfuegos JA, Pardo F, Martínez Regueira F, Sola I, Aristu J, et al. Preoperative chemotherapy followed by esophagectomy compared with surgery alone in the treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;90(4):275-90.
63. Torramadé JR, Hernández-Lizoain JL, Benito C, Pardo F, Zornoza G, de Villa V, et al. Cancer of the esophagus (I): its epidemiological, clinical and diagnostic assessment according to histological type. *Rev Esp Enferm Dig.* 1992;82(6):383-7.
64. Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Escó Barón R, López-Mata M, Méndez Villamón A. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2006 Jan;8(1):22-30.
65. Munítiz V, Ortiz-Escandell A, Martínez LF, García-Marcilla JA, Molina J, Ruiz D, Navalón JC, et al. Resultados del cáncer de esófago resecado. Estudio comparativo entre el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. *Cir Esp* 2004;76(2):94-100.
66. Javle MM, Nwogu CE, Donohue KA, Iyer RV, Brady WE, Khemka SV, et al. Management of locoregional stage esophageal cancer: a single center experience. *Dis Esophagus.* 2006;19(2):78-83.
67. Lerut T, Nafteux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(6):962-72; discussion 972-4.
68. Cao W, Chen X, Dai H, Wang H, Shen B, Chu D, et al. Mutational spectra of p53 in geographically localized esophageal squamous cell carcinoma groups in China. *Cancer.* 2004;101(4):834-44.
69. Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg.* 2006;243(2):204-11.
70. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, et al. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer.* 2006;106(3):552-8.
71. Alexandrou A, Davis PA, Law S, Murthy S, Whooley BP, Wong J. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lower third of the esophagus and gastric cardia: similarities and differences. *Dis Esophagus* 2002;15:290-5.
72. Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. New York: Springer, 2002. p. 91-98.
73. Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A, et al. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol.* 2001;19(7):1970-5.
74. Levi F, Randimbison L, Lucchini F, Te VC, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev.* 2001;10(1):91-6.
75. Canadian Cancer Statistics 2007. Canadian Cancer Society. Disponible en <http://www.cancer.ca>. Último acceso Agosto 2009.
76. NCDDB Analytic Cases: Disease Site by AJCC Stage. Disponible en <http://www.facs.org/cancer/ncdb/publicaccess.html>. Último acceso Abril 2010.
77. Statistics on the most commonly diagnosed types of cancer in the UK. UK Oesophageal Cancer statistics. Disponible en <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus>. Último acceso Agosto 2009.
78. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18: 581-592.
79. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H et al. EURO-CARE-3 summary cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-149.
80. Borràs J, Borràs JM, Galceran J, Sánchez V, Moreno V, González JR. Trends in smoking-related cancer incidence in Tarragona, Spain, 1980-96. *Cancer Causes Control.* 2001;12(10):903-8.
81. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366(9499):1784-93.
82. Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006;12(27):4296-303.
83. Iijima K, Henry E, Moriya A, Wirz A, Kelman AW, McColl KE. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1248-57.
84. International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluation of Carcinogenicity to Humans. IARC monographs Vol. 1-97. Disponible en <http://monographs.iarc.fr>. Último acceso Noviembre 2008.
85. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):180-90.
86. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, et al; American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):507-12.