

ARTICULO DE REVISION

Adenocarcinoma de la Unión esófago – gástrica Revisión de la literatura

J. Pilco, J. Stein

RESUMEN:

Debido al aumento de la prevalencia del cáncer de la unión esofagogástrica, y el conocimiento del origen y los factores asociados a la enfermedad, realizamos una revisión de la definición de acuerdo a la clasificación de Siewert Stein, del estadiaje y del manejo quirúrgico de los casos precoces y avanzados. Se señala la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, tratamiento adyuvante y el uso de PET Scan en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvantes con resultados alentadores.

PALABRAS CLAVES: Adenocarcinoma de la unión esófago gástrica, clasificación, tratamiento.

SUMMARY:

Due to an increase in the prevalence of cancer of the esophagogastric junction as well as in the knowledge of the origin and factors associated with the disease, we reviewed the definition according to the Siewert Stein classification, staging and surgical approach to early and advanced cases, as well as the introduction of new surgical techniques, adjuvant treatment and the use of PET Scan in the evaluation of response to neoadjuvant treatment; with more encouraging results.

KEY WORDS: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction, classification, treatment.

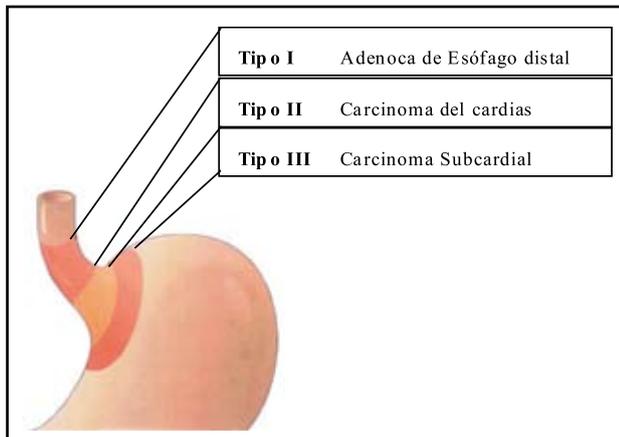
INTRODUCCIÓN

En contraste a la disminución de la prevalencia del cáncer gástrico, el cáncer de la unión esofagogástrica y el adenocarcinoma de esófago vienen aumentando en el lado oeste del mundo con respecto a los países del este y latinoamericanos.¹ De la misma forma, los patrones de incidencia de las neoplasias de esófago presentan cambios, el adenocarcinoma de esófago es ahora en hombres más frecuente que el carcinoma epidermoide (Houston Texas MD Anderson). Existen diferencias en el comportamiento biológico de los adenocarcinomas y dentro de los mismos carcinomas de células escamosas de acuerdo a su localización^{2,3}. Muchas discrepancias existen en la literatura respecto a la etiología, clasificación y tratamiento quirúrgico para estos tumores. El objeto de esta revisión es homogenizar el concepto del cáncer de la unión esófago gástrica para Gastroenterólogos, Radiólogos, Patólogos, Oncólogos y Cirujanos y poder brindar a los pacientes un mejor tratamiento.

DEFINICIÓN

Es el adenocarcinoma que se origina alrededor del cardias. Este se subdivide dependiendo de sus características anatómicas topográficas basadas en la localización del centro del tumor. Siewert-Stein clasifican al AEG en:4.(Fig. 01)

Fig. 1. Clasificación de Siewert – Stein.



AEG I: Es la lesión en la que el centro del tumor se localiza desde 1 cm. por arriba de la línea Z, hasta de 5 cm. en sentido oral ó adenocarcinoma del esófago distal. (Foto N° 1)

AEG II: Se localiza desde 1cm por arriba de la línea Z hasta 2 cm. por debajo de esta, también se conoce como Cáncer de Cardias propiamente dicho. (Foto N° 2)

AEG III: Se localiza desde los 2cm por debajo de la línea Z hasta 5 cm. en sentido aboral o cáncer subcardial. (Foto N° 3)



Foto N° 1. AEG tipo I

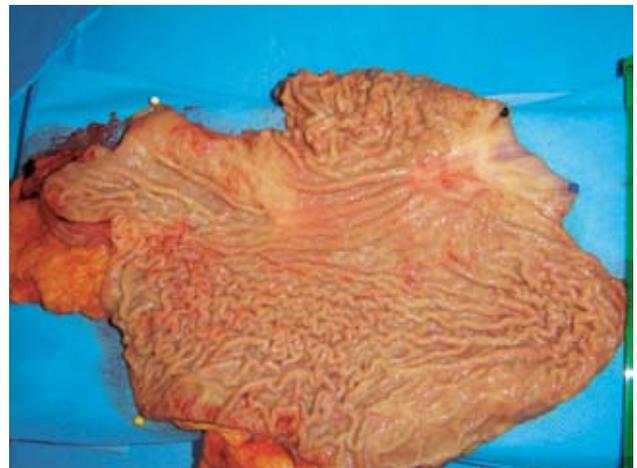


Foto N° 2. AEG tipo II

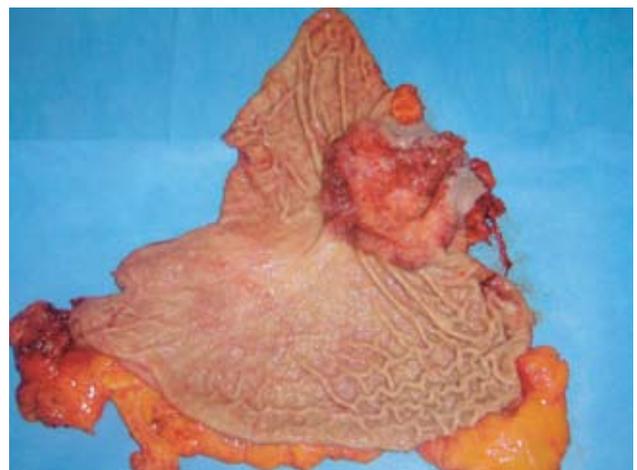


Foto N° 3. AEG tipo III

ETIOLOGIA Y PATOLOGIA

Por mucho tiempo se ha pensado que el cáncer de la unión esofagogástrica, sin subclasificarlos, tiene una estrecha relación con el reflujo gastroesofágico crónico y Esófago de Barret, pero esta relación es directa sólo con el AEG I. De la misma manera se ha demostrado que existe en la evolución de

la enfermedad la secuencia metaplasia – displasia – carcinoma en AEG I.

En estudios recientes Siewert et al⁵ han evidenciado diferencias en los factores predisponentes entre los tres tipos de AEG:

El AEG I tiene relación directa con metaplasia intestinal (Esófago de Barret) (80%) y predominancia en el sexo masculino, mientras que el AEG II se ha evidenciado entre 30 y 40 %, y el AEG III sólo en un 2%. Pero en los AEG III se ha encontrado que la mayoría (hasta el 70%) son carcinomas de tipo difuso en la clasificación de Lauren del cáncer gástrico e indiferenciados, a diferencia del carcinoma de células epiteliales del esófago que esta relacionado con el abuso de alcohol y tabaco.

Alrededor del 40% de los pacientes con esofagitis tienen regresión espontánea, 50% persiste con esofagitis y el 10% desarrolla Metaplasia de Barret. La Metaplasia de Barret es el pre-requisito para el desarrollo del adenocarcinoma, el cual presenta cambios neoplásicos entre 0.2 a 2% por año⁶.

DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE

La sintomatología clínica más frecuente es de reflujo gastroesofágico, disfagia progresiva. La radiografía de contraste de Esófago y Estómago evalúa la localización y extensión de la lesión, fístula traqueoesofágica y permite la clasificación⁷.

La endoscopia determina el subtipo de AEG y la obtención de tejido para el diagnóstico histopatológico, puesto que el adenocarcinoma es una entidad diferente que el carcinoma de células epiteliales, de igual forma, condiciona un tratamiento diferente. Se recomienda tomar múltiples biopsias alrededor del tumor o en la mucosa de Barret, porque se ha evidenciado displasia de alto grado circunscrita al esófago de Barret^{8,9}. En cambio en el carcinoma de células epiteliales, la displasia se encuentra a lo largo del esófago en 15%¹⁰. Conjuntamente se debe realizar Ultrasonido endoscópico que puede predecir el grado de profundidad de la lesión y la posibilidad de metástasis ganglionares regionales, así como reseabilidad local en un 85%^{11,12}; la limitación es, que es operador dependiente y la presencia de estas no es determinante para el tratamiento.

Radiografía de Tórax, para descartar metástasis pulmonares.

CT es mejor para evaluar enfermedad extramural es decir compromiso de estructuras vecinas, compromiso ganglionar loco regional y metástasis hepáticas y pulmonares.

PET-FDG (Tomografía de emisión por positrones con fluorodeoxiglucosa) tiene por objeto evaluar el primario así como la enfermedad metastásica que no se puede detectar por los estudios convencionales¹³. Hay que tener en consideración que los estudios se realizan en casos de carcinoma de células escamosas del esófago, ya que existe controversia en el uso rutinario para los adenocarcinomas¹⁴. La mayoría de los AEG son casos avanzados y permite determinar correctamente el estadio clínico, el estudio se limita a pacientes que tienen enfermedad localmente avanzada como las lesiones cT3-cT4 porque estas tienen mayor probabilidad de metástasis a

distancia. También es utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en AEG¹⁵.

Laparoscopia: Tiene un rol para los AEG tipo II y III, ya que su comportamiento de diseminación es similar al cáncer gástrico proximal además permite descartar diseminación peritoneal y metástasis hepática, mejorando su sensibilidad si se asocia a ultrasonido intraoperatorio, e incluso comparándolo con la Ultrasonografía más Tomografía computarizada^{16,17}.

CÁNCER PRECOZ

Con el avance de los programas de detección temprana y conocimiento de la enfermedad, la incidencia de cáncer precoz de la unión esófago gástrica viene en aumento (Poliklinikum Recht der Isar de Munich), en un promedio de 20%; otros autores reportan una incidencia de 6 a 13%^{8,18,19,20}. Los pacientes que son mas susceptibles para el diagnóstico temprano son los AEG I - II que tienen el antecedente de Esófago de Barret y que tienen vigilancia periódica.

De acuerdo a la clasificación de UICC estas se subdividen en mucoso (T1a) y submucoso (T1b), donde la posibilidad de metástasis ganglionares para los T1a es rara, pero se evidencia hasta 42 % de multifocalidad⁸, por lo que hay que seleccionar adecuadamente a los pacientes que van a ser sometidos a tratamientos conservadores, entre ellos mucosectomía, técnicas de ablación, o laparoscopia, etc. Para los T1b pueden llegar a tener hasta 40 % de metástasis ganglionares y estas se localizan en los ganglios regionales de la primera estación^{8,9,20,21,22}, por lo que requieren de tratamiento quirúrgico oncológico limitado, como la interposición de un segmento yeyunal isoperistáltico, originalmente descrito por Merendino²³ más disección ganglionar D2, lo que ha demostrado una buena calidad de vida y sobrevida^{9,24}.

Se ha demostrado que puede detectarse el ganglio centinela en AEG, con mayor efectividad en las lesiones precoces (displasia de alto grado y T1a-b), en alrededor del 85%; Este concepto podría abrir la puerta a nuevos manejos de la linfadenectomía estándar para estas lesiones²⁵, es necesario continuar los estudios para demostrar totalmente su beneficio e introducirlo en el manejo rutinario de las lesiones precoces.

Selección de los pacientes para cirugía:

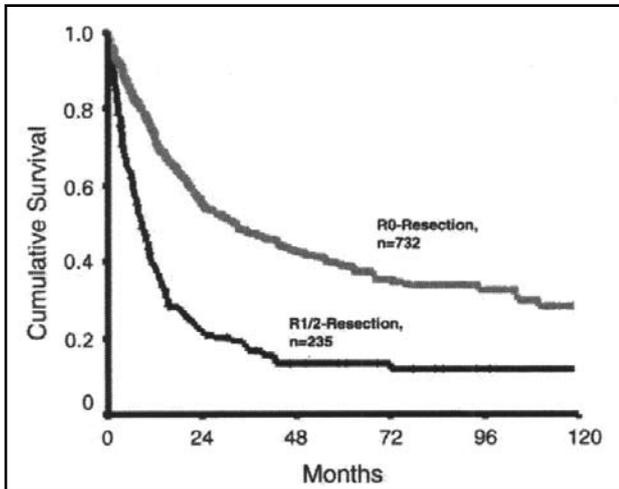
Es importante evaluar el riesgo de los pacientes, considerar que los pacientes tienen sobre peso y existe una asociación con cardiopatía coronaria en 30%, por lo que deben tener una adecuada evaluación y terapia preoperatoria²⁶.

Se ha demostrado que el riesgo de la esofagectomía en pacientes con cáncer esofágico pueden identificarse antes de la operación y calificarlos de acuerdo a un "score", que evalúa la función cardiovascular, respiratoria, hepática y renal, con lo que se disminuye la tasa de mortalidad post operatoria hasta menos de 2%²⁷.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Desde el punto de vista curativo se debe considerar toda lesión reseable, y sin metástasis a distancia. Una completa

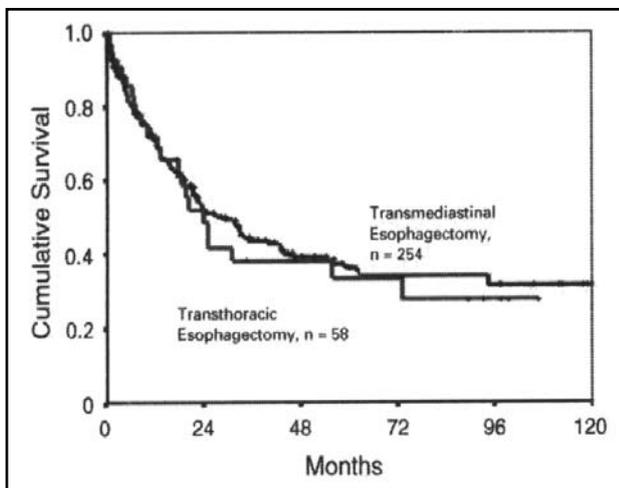
resección del tumor y una adecuada disección ganglionar es lo que ha demostrado tener un impacto en la supervivencia²⁸. (Esquema 1)



Esquema 1. Stein et al. Surg Oncol. 2000; 9(1): 35-41.

Se han descrito una serie de abordajes, como abdominotorácico con esofagogastrectomía en bloc, esofaguectomía subtotal con gastrectomía subtotal proximal, gastrectomía total con resección transhiatal del esófago distal y resecciones limitadas para la unión esofagogástrica con interposición yeyunal, etc; pero es importante clasificar la enfermedad para brindar la mejor técnica desde el punto de vista oncológico y de menor morbimortalidad.

El policlínico Rechts der Isar de Munich, (1982-1989) demuestra que no existe diferencia en la supervivencia para los adenocarcinomas de esófago distal AEG I en el abordaje entre la esofaguectomía transtorácica y la transmediastinal (Esquema 2), pero se ha establecido como tratamiento Standard para los AEG I el abordaje abdominal torácico, debido a que la disección ganglionar paraesofágica radical se realiza bajo visión directa y se puede así realizar una cirugía R0 y la anastomosis intratorácica con mejor calidad de vida que



Esquema 2. Stein et al. Surg Oncol. 2000; 9(1): 35-41.

la cervical²⁸. En pacientes con AEG II, la esofaguectomía no ofrece beneficio en la supervivencia comparándola con la gastrectomía extendida, obviamente siempre y cuando halla una resección completa del tumor, y la esofaguectomía está relacionada a mayor morbilidad; por lo que la gastrectomía total con esofaguectomía distal transmediastinal es lo adecuado. Para los AEG III es suficiente una completa resección del tumor por gastrectomía total^{12,30}.

Linfadenectomía se realiza de acuerdo al conocimiento del tipo de diseminación para cada AEG. Se ha evaluado por medio de cintigrafía la diseminación linfática para los AEG I, que son a nivel paraesofágico, a través del mediastino pósterior inferior continuando en sentido caudal, a los ganglios paracardiales, de la curvatura menor y tronco celiaco. Los casos de "skip metastasis" en el mediastino superior, con ganglios regionales negativos es extremadamente raro y se ha reportado solo hasta 6%^{31,32,33}.

En caso de los AEG II-III estos comprometen preferentemente los ganglios paracardiales, curvatura menor y mayor, arteria hepática, esplénica, tronco celiaco, hilio esplénico hasta en 20 a 30%, e incluso ganglios a nivel para-aórtico y de la vena renal izquierda. Este conocimiento explica que tipo de disección ganglionar se debería realizar. Este punto es controversial en el lado oeste del mundo, debido a que la esplenectomía aumenta la morbimortalidad postoperatoria y que el beneficio de la esplenectomía es cuando estos ganglios (grupo 10) están comprometidos. En caso que exista enfermedad, la resección de ellos disminuye la posibilidad de recurrencia regional en 13%³⁰, sin embargo otro estudio manifiesta que la posibilidad de compromiso de estos ganglios del hilio esplénico es alrededor del 10%³².

Anteriormente la cirugía brindaba una supervivencia cerca al 20% a 5 años³⁴, y actualmente se reporta alrededor de 47%, asociado a una cirugía R0. Los adenocarcinomas tienen mejor pronóstico que los carcinomas de células escamosas, con una diferencia de 10% de supervivencia global a 5 años y en los pacientes que fueron ganglios negativos para metástasis la supervivencia a 5 años fue 73%³⁵.

Hay que considerar que la mayoría de los casos son avanzados y la cirugía es el pilar en el tratamiento con intención curativa. Los nuevos protocolos de tratamiento neoadyuvante han demostrado disminución del tamaño del tumor y del estadio clínico y mejora en la supervivencia después de una resección curativa (R0), (cT3-cT4). Pero no todos los pacientes responden al tratamiento, lo que ocurre en un promedio de 50%, por eso en los pacientes que son sometidos a tratamiento neoadyuvante³⁶, se realiza PET. CT de control a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, fecha de término del primer curso de QT, si tiene respuesta continua el tratamiento hasta cumplir 3 meses de terapia, y se programa una cirugía electiva; pero en caso no halla respuesta se debe realizar la cirugía inmediatamente¹⁵.

Complicaciones: La dehiscencia de anastomosis es la complicación más común, se presenta de acuerdo al centro hospitalario, por el volumen de pacientes que manejen los cirujanos con esta patología, en un porcentaje que oscila alrededor del 10% para los pacientes que tuvieron una reconstrucción con anastomosis intratorácica^{37,38,39}. El diagnóstico temprano

de la fístula de la anastomosis, ya sea por métodos radiológicos contrastados o con CT es fundamental. Algunos usan endoscopia diagnóstica y terapéutica con colocación de "stents" y drenaje de la cavidad torácica. Otros consideran manejo conservador con drenaje y antibióticos para la fístula contenida y sólo brindan exploración quirúrgica para aquellos en que la fístula no es contenida y hay un cuadro de mediastinitis ó sepsis³⁷. Algunos autores para evitar estas complicaciones optan por realizar esofagectomía transhiatal con anastomosis cervical, quienes reportan menor morbimortalidad e igual sobrevida⁴⁰.

CONCLUSIONES:

Una correcta clasificación permite realizar un manejo adecuado y obtener mejores porcentajes de supervivencia. La individualización y selección de los pacientes sometidos a cirugía, brinda tasas bajas de morbimortalidad como los centros que manejan alto volumen de pacientes.

Para cualquier AEG Precoz T1a (mucoso), puede ofrecerse resecciones locales como: mucosectomía, técnicas de ablación, resecciones por laparoscopia.

En caso de una lesión T1a con resección R1 por técnicas de resección local; en caso de Recurrencia, multifocalidad ó invasión de la submucosa (T1b), se debe realizar resección oncológica limitada, Procedimiento de Merendino²³ más disección ganglionar D2 sin esplenectomía.

En los AEG I avanzados, el manejo es esofagectomía transtorácica con gastrectomía proximal y anastomosis intratorácica y disección de los ganglios paraesofágicos, para-cardiales y a través de la curvatura menor, del tronco celiaco, de la arteria hepática, gástrica izquierda y esplénica. Otras instituciones abogan por la vía transmediastinal debido a que tienen menor morbimortalidad.

En AEG II gastrectomía total extendida más disección ganglionar D2; la esplenectomía es limitada en los casos que halla evidencia franca de metástasis, pero de acuerdo a la reglas de la clasificación japonesa debe incluirse en el tratamiento.

En AEG III es gastrectomía total con disección ganglionar D2.

Realizar quimioterapia neoadyuvante para los tumores localmente avanzados (cT3,cT4), cuando sea posible evaluar la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. DEVESA SS, BLOT WJ, FRAUMENI JR. JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 15;83(10):2049-53.
2. MANSHANDEN C.G, HULSCHER J.B.F, HOVIUS M, FOCKENS P, VAN LANSCHOT JJ, OBERTOP H. Limited resection for carcinoma of the upper thoracic oesophagus is not a realistic option. *Eur J Surg Oncol.* 2000. 26(6):561-56.
3. STEIN HJ, SIEWERT JR. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J. Surg.* 2004; 28(6):520-5.
4. SIEWERT JR, STEIN HJ. Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85(11):1457-9.
5. SIEWERT JR, FEITH M, STEIN HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol.* 2005; 1;90(3):139-46.
6. POYNTONAR, WALSH TN, O'SULLIVAN G, HENNESSY TP. Carcinoma arising in familial Barrett's esophagus. *Am J. Gastroenterol.* 1996; 91(9):1855-6.
7. SIEWERT JR. LIPPINCONTT WILLIAMS & WILLIAMS. Philadelphia 2001.
8. VAN SANDICK JW, VAN LANSCHOT JJ, TEN KATE FJ, OFFERHAUS GJ, FOCKENS P, TYTGAT GN, OBERTOP H. Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2000; 1;88(11):2429-37.
9. STEIN HJ, FEITH M, MUELLER J, WERNER M, SIEWERT JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2000; 232(6):733-42
10. HOLSCHER AH, BECKER K, HOFER H, FINK U, SIEWERT JR. Platten-epithel-Fruhcancer des Oesophagus-Multizentritat, Metastasierungsmuster und prognose. *Chirurg.* 1996, 67(4):357-61.
11. DITTLER HJ, SIEWERT JR. Role of endoscopy ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy.* 1993; 25(2):162-6.
12. STEIN HJ, SENDLER A, FINK U, SIEWERT JR. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am.* 2000;80(2):659-82.
13. RICE TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am.* 2000; 10(3):471-85.
14. SIHVO EI, RASANEN JV, KNUUTI MJ, MINN HR, LUOSTARINEN ME, VILJANEN T, FARKKILA MA, SALO JA. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(8):988-96.
15. WEBER WA, OTT K, BECKER K, DITTLER HJ, HELMBERGER H, AVRIL NE, MEISETSCHLÄGER G, BUSCH R, SIEWERT JR, SCHWAIGER M, FINK U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3058-67.
16. MENON KV, DEHN TC. Multiport staging laparoscopy in esophageal and cardiac carcinoma. *Dis Esophagus.* 2003;16(4):295-300.
17. STEIN HJ, BRUCHER BL, SENDLER A, SIEWERT JR.

- Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol.* 2001;10(3):103-11.
18. CLARK GW, SMYRK TC, BURDILES P, HOEFT SF, PETERS JH, KIYABU M, HINDER RA, BREMNER CG, DEMEESTER TR. Is Barret's metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia?. *Arch Surg Oncol.* 1994;129(6):609-14.
 19. SCHUMPELICK V, DREUW B, OPHOFF K, FASS J. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: association with Barret's esophagus and gastroesophageal reflux-surgical results in 122 patients. *Leber Magen Darm.* 1996; 26(2):88-94,97.
 20. RUOL A, MERIGLIANO S, BALDAN N, SANTI S, PETRIN GF, BONAVINA L, ANCONA E, PERACCHIA A. Prevalence, management and outcome of early adenocarcinoma (pT1) of the esophagogastric junction: comparison between early cancer in Barret's esophagus (Type I) and early cancer of the cardias (Type II) . *Dis Esphagus.* 1997 ;10(3):190-5.
 21. PARAF F, FLEJOU JF, PIGNON JP, FEKETE F, POTET F. Surgical Pathology of adenocarcinoma arising in Barret's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995 Feb;19(2):183-91.
 22. NISHIMAKI T, HOLSCHER AH, SCHULER M, BOLLSCHWEILER E, BECKER K, SIEWERT JR. Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barret's esophagus. *Cancer.* 1991;15;68(8):1731-6.
 23. MERENDINO KA, DILLARD DH.. The concept of sphincter substitution by an interponed jejunal segment for anatomic and physiological abnormalities at the esophagogastric junction. *Ann Surg* 1955; 142(3):486-506.
 24. SCHRODER W. GUTSCHOW CA, HOLSCHER AH. Limited resection for early esophageal cancer? *Langenbecks Arch Surg.* 2003; 388(2):88-94.
 25. BURIAN M, STEIN HJ, SENDLER A, PIERT M, NAHRIG J, FEITH M, SIEWERT RJ . Sentinel node detection in Barret's and cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3suppl):255s-8s.
 26. SIEWERT JR, BARTELSH, STEIN HJ. Abdomino-right thoracic esophagectomy with intrathoracic anastomosis in Barret's cancer. *Chirurg;* 76(6):588-94.
 27. BARTELSH, STEIN HJ, SIEWERT RJ. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of esophagectomy for resectable esophageal cancer. *Br J Surg.* 1998; 85(6):840-4.
 28. STEIN H.J, FEITH M, SIEWERT JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol.* 2000; 9(1):35-41.
 29. DE BOER AG, STALMEIER PF, SPRANGERS MA, DE HAES JC, VAN SANDICK JW, HULSCHER JB, VAN LANSCHOT JJ. Transhiatal vs extended transthoracic resection in esophageal carcinoma: patient's utilities and treatment preferences. *Br J Cancer.* 2002; 18;86(6):851-7.
 30. HARTGRINK HH, VAN DE VELDE CJ, PUTTER H, BONENKAMP JJ, KLEIN KRAKEMBARG E, SONGUN I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may Benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004; 1;22(11):2069-77)
 31. SIEWERT JR, STEIN HJ, FEITH M, BRUECHER BL, BARTELS H, FINK U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg.* 2001; 234(3):360-7.
 32. MONIG SP, BALDUS SE, ZIRBES TK, COLLET PH, SCHRODER W, SCHNEIDER PM, DIENES HP, HOLSCHER AH. Topographical distribution of lymph node metastasis in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(44):419-22
 33. European Association Meeting, Abril 2001. Berlin
 34. LERUT T. Oesophageal carcinoma—past and present studies. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(4):317-23.
 35. STEIN H.J, VON RAHDEN B.H.A, SIEWERT J.R. Survival after oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Langenbecks Arch Surg.* 2005. 390(4)280-5. Epub 2004 14.
 36. LORDICK F; STEIN HJ; PESCHEL C; SIEWERT JR. Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2004; 91(5):540-51.
 37. CRESTANELLO J.A, DESCHAMPS C, CASSIVI SD, NICHOLS FC, ALLEN MS, SCHLECK C, PAIROLERO PC. Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129(2):254-60.
 38. VAN LANSCHOT JJ, HULCSHER JB, BUSKENS CJ, TILANUS HW, TEN KATE FJ, OBERTOP H. Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. *Cancer* 2001; 5;91(8):1574-9.
 39. SAUVANET A, MARIETTE C, THOMAS P, LOZAC'H P, SEGOL P, TIRET E, DELPERO JR, COLLET D, LEBORGNE J, PRADERE B, BOURGEON A, TRIBOULET JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg.* 2005;201(2):253-62.
 40. ORRINGER MB, MARSHAL B, LANNETTONI MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999;230(3):392-403.