

Carcinoma de la unión esofagogástrica

Carlos A. Seineldin

Docente de Cirugía Facultad de Medicina de Rosario. U.N.R.
Jefe de Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital de Emergencias Clemente Álvarez
Cirujano de Tórax del Hospital Español de Rosario

Contenido

- 1) Introducción
- 2) Factores etiopatogénicos
 - a) Edad y sexo
 - b) Prevalencia
 - c) Reflujo gastroesofágico
 - d) Metaplasia, esófago de Barrett
 - e) Infección por *Helicobacter pylori*
 - f) Obesidad, tabaco y alcoholismo
 - g) Factores genéticos
- 3) Clasificación de los carcinomas de la unión gastroesofágica
- 4) Estadificación
- 5) Aspectos clínicos
 - a) Sintomatología
 - b) Algunos aspectos clínicos propios evolutivos
- 6) Imágenes
 - e) Ultrasonografía endoscópica
 - f) Tomografía por emisión de protones PET-TC
- 7) Planificación terapéutica
- 8) Tratamiento quirúrgico
 - a) Mucosectomía
 - b) Laparoscopia diagnóstica
 - c) Protocolos de acuerdo a la clasificación
- 9) Tratamiento médico
- 10) Bibliografía

Seineldin CA: Carcinoma de la unión esofagogástrica. En Enciclopedia Cirugía Digestiva, F. Galindo y col. www.sacd.org.ar. 2021;Tomo I-187, pág. 1-25

1) Introducción

El cambio más significativo que ha ocurrido en la epidemiología de las neoplasias del esófago en los últimos 40 años es el incremento paulatino y constante de la incidencia del adenocarcinoma en los países occidentales. En su alarmante aumento anual (entre 5 al 10 % por año)⁽⁷⁾, ha logrado superar al tipo epidermoide, que se mantiene estable, y prevalecer en la actualidad como el tumor sólido que más se ha incrementado en los últimos años, entre los diversos tipos de neoplasias⁽⁵²⁾.

Diversos aspectos inherentes a su etiopatogenia, progresión y a la problemática elección terapéutica, continúan motivando disensos e investigaciones, por lo que el consenso actual es identificarlo por sus rasgos histológicos similares a los del sector distal del esófago y del origen gástrico adyacente, con el término Adenocarcinoma de la Unión Esofagogástrica⁽⁴²⁾.

2) Factores etiopatogénicos

a) Edad y sexo.

En las diversas series, es a partir de la quinta década de la vida (55 - 65 años) que su presentación adquiere relevancia, con prevalencia de 3:1 en la raza blanca con respecto a la negra y con una evidente diferencia de predominio masculino con el sexo femenino de 7 a 1⁽⁴¹⁾.

b) Prevalencia mundial.

Hubo un incremento en las últimas décadas principalmente en países desarrollados del esófago de Barrett y del carcinoma de la unión esofagogástrica. El esófago de Barrett en estudios de grupos especiales tiene una incidencia importante. Hirota y colab. han documentado en

un 13 % de pacientes mediante exámenes endoscópicos aleatorios⁽³⁰⁾. Sin embargo, en observaciones cadavéricas, Cameron y colab. comunicaron una incidencia 17 veces mayor⁽¹²⁾.

c) Reflujo gastroesofágico.

Su incremento ha sido paulatino desde la segunda década del siglo pasado por su relación con la obesidad, el hábito tabáquico, el alcoholismo y el sedentarismo⁽¹⁸⁾. Se estima que entre el 30 y 40 % de la población lo padece y se considera que se trata de una patología que en los próximos decenios acrecentará su frecuencia y comprometerá a un grupo etario de menor edad. En su puntual relación con el desarrollo de la neoplasia, Chow⁽¹⁸⁾ y Langergren⁽³⁵⁾ compararon a pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad por reflujo y eran portadores de adenocarcinomas con sendos grupos controles, concluyendo que existía una mayor incidencia en aquellos sintomáticos y que se acentuaba en un subgrupo que había sido previamente tratado con drogas inhibitoras de la Bomba de Protones.

La esofagitis crónica como “factor de inestabilidad tisular”, plantea ciertos interrogantes como factible precursora de una lesión maligna y su principal incógnita es la discordancia existente entre el elevado consumo en la población actual de sustancias irritantes de la mucosa gástrica (café, yerba mate, picantes, tabacos) con el exiguo número de casos que se diagnostican anualmente⁽²⁾.

- Síntomas de reflujo gastro esofágico por más de 20 años presentan 43,3 % más posibilidades de padecer adenocarcinoma⁽⁷⁾
- El desarrollo de adenocarcinoma es posible con o sin Barret
- Pacientes tratados por más de 5 años con inhibidores de bomba de protones tienen un

riesgo de malignidad 3 veces mayor que los no tratados⁽⁴³⁾.

d). Metaplasia distal del esófago (Esófago de Barrett)

Es la transformación del epitelio escamoso normal por tres tipos diferentes de patrones celulares es producido por el reflujo crónico de la excreción clorhidropéptica del estómago a través de un esfínter cardial hipotónico con una deficiente función depuradora. En la población occidental, se considera que un 10 % es la cifra aproximada de los portadores.

Se han descrito tres tipos de patrones histológicos. Las dos primeras, con características de células fúndicas gástricas o similares a las que predominan en el cardias (transicionales), se las relaciona con el reflujo ácido pero la tercera, de tipo columnar o intestinal por sumársele un reflujo bilio-yeyuno-pancreático, es la que adquiere una significativa relevancia por el interés investigativo y las constantes controversias terapéuticas que motiva. En la opinión de numerosos autores, es a esta única metaplasia la que le correspondería reconocerla como Esófago de Barrett. Al comprobar su frecuente presencia en los exámenes histológicos por adenocarcinomas, Clark y colab.⁽¹¹⁾ y Hameeteman y colab.⁽²⁶⁾ enfatizaron que por sus hallazgos se trata de una lesión premaligna con un elevado riesgo potencial de transformación neoplásica. Se estima que el riesgo de adenocarcinoma es 120 veces superior que en la población normal⁽⁴³⁾.

Grupos de familia con metaplasia de Barrett y adenocarcinomas han sido reportados en la literatura por Eng⁽²²⁾ y Fahmy⁽²³⁾, probablemente por la transmisión de un gen autosómico dominante intrafamiliar.

Se considerarán dos aspectos: la longitud de la metaplasia y la existencia de displasia:

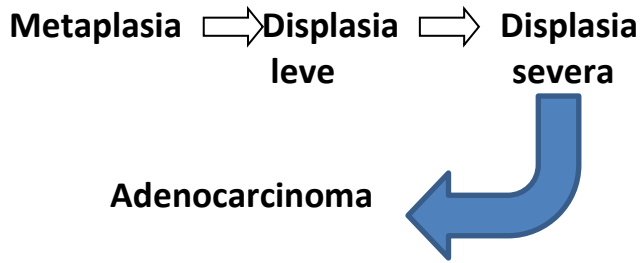
a*) Longitud de la metaplasia

En el sector final del esófago, hasta 3 cm es considerada como un signo temprano y patognomónico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En los portadores de Barrett, la displasia puede desarrollarse independientemente de la longitud del epitelio columnar y si bien se acepta que una mayor progresión indica una agresividad superior del reflujo, un mayor tiempo de contacto con la mucosa y una mayor incapacidad de la función de depuración del esófago, una mínima longitud no admite una actitud pasiva contemporizadora o de subestimación ante su hallazgo.

b*) Displasia

Su presencia puede preceder en un tiempo variable al desarrollo de un adenocarcinoma invasivo⁽³⁵⁾ y es el examen más aceptable e irremplazable que predice el riesgo neoplásico en su seguimiento⁽³⁷⁾. Por la observación de las anomalías de multiplicación y diferenciación celular así como del grado de modificación estructural, ha sido posible diferenciarlas como leves o severas. El problema mayor del método reside en el conjunto de factores que intervienen para lograr un informe final predictivo acertado que en las series más efectivas, presentan un margen oscilante entre un 10 a 20 % de incertidumbre diagnóstica^(10, 44).

En la opinión de DeMeester, a partir del epitelio columnar, una conversión de la displasia leve o de bajo grado (DBG) a displasia severa o de alto grado (DAG), es la secuencia progresiva natural hacia la formación de un adenocarcinoma invasor⁽²⁰⁾. Ante la ausencia de antecedentes de reflujo péptico, la posibilidad de una evolución atípica ha sido considerada a partir de la presencia de islotes de mucosa gástrica ectópica en el tercio inferior del esófago.



Si la displasia severa se caracteriza por una marcada desorganización celular con un número significativo de mitosis con pleomorfismo nuclear y sin indicios de secreción mucoide, es posible una confusión con un carcinoma “in situ” u oculto, que según McGarrity acontece en el 43 % de los casos ⁽³⁹⁾.

Los interrogantes se plantean cuando ante una DAG, la secuencia evolutiva se modifica por la capacidad mutante de la propia estructura celular o por defectos humanos o técnicos durante su investigación. Burdiles y Czendes describieron las posibilidades evolutivas (Cuadro 1) ⁽¹⁰⁾.

Regresión a displasia de bajo grado (raro)
Inalterable (se mantiene como displasia de alto grado)
Cáncer oculto o no biopsiado en la endoscopia
Progresión maligna (25 a 60 %)

Cuadro Nro. 1
Evolución natural displasia de alto grado

El planteo terapéutico ante una metaplasia con displasia importante es difícil y los criterios médicos discrepan, sustentando experiencias discordantes (Cuadro Nro. 2)

Con la intención de lograr un acercamiento a las distintas posiciones, son innumerables los organigramas confeccionados para el segui-

miento de los pacientes de riesgos. En sus objetivos puntuales existe coincidencia, pero las diferencias se presentan en la metodología, en el criterio profesional, en los recursos y en la aceptación del paciente.

Opción contemplativa
No es cáncer
No todas evolucionan a la malignidad
Solamente el 40 % evolucionan a cáncer
Tratamiento controvertido
Mortalidad quirúrgica
Opción intervencionista
Displasia presente entre 31 al 95 % de los casos resecaos por cáncer
En el 50 % de las resecciones por displasia existe cáncer

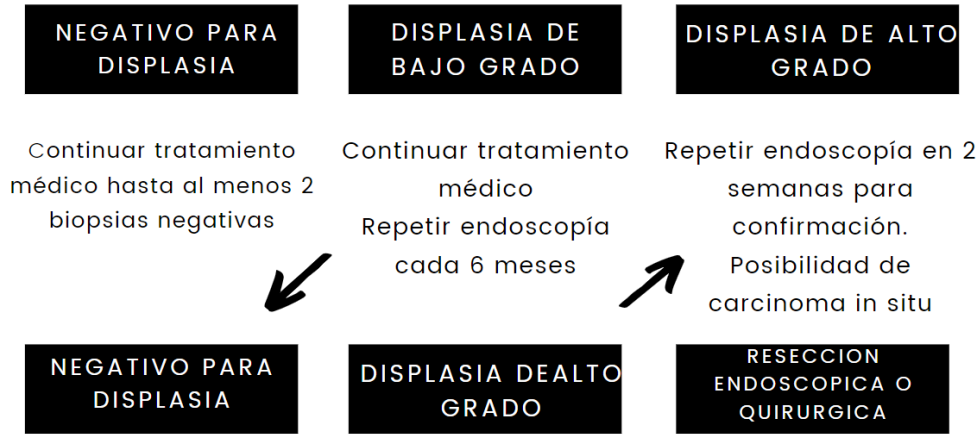
Cuadro Nro. 2:
Conductas contemplativa o intervencionista en lesiones de metaplasia con displasia

e). Infección por *Helicobacter pylori* (Hp).

Variables estudios han demostrado que el epitelio tipo gástrico en el esófago distal puede ser infectado por el Hp, mientras que no es habitual su localización en la metaplasia intestinal ⁽⁶⁾. Incluso, sin poder relacionarlo con la longitud del cambio mucoso ⁽⁶⁰⁾, hasta el presente se admite como improbable factor de su patogénesis ⁽²⁹⁾, pero posible como protector de irrupción de la neoplasia ⁽⁵⁹⁾, al contrario de lo que ocurre con los cánceres gástricos no cardiales.

Esófago de Barret

Tratamiento antireflujo por 12 semanas



Cuadro Nro. 3:
Conducta ante el esófago de Barrett

f) **Obesidad, tabaco y alcoholismo**

El hábito tabáquico y el alcoholismo presentan una mayor relación con el reflujo así como la obesidad y la ingesta de productos alimenticios con elevado contenido graso, aunque por estas dos últimas causas se ha destacado su potencial peligro por debajo de los 50 años (Chow¹⁷).

Lagergren y col. demostraron la asociación entre tabaco y adenocarcinoma relacionado a la dosis, lo cual duplicaría la incidencia y no observaron una disminución de esta al cesar el hábito luego de 30 años, en contraposición a lo que ocurre con otras neoplasias^(35, 22). Con respecto al alcohol, numerosos estudios han fallado en encontrar una asociación entre este y el adenocarcinoma⁽³⁵⁾.

Diversos estudios han demostrado un fuerte riesgo de presentar un adenocarcinoma de unión en pacientes obesos con un índice de masa

corporal mayor a 30 Kg./m², con distribución grasa centroabdominal y particularmente menores de 50 años por lo cual sería una población a considerar para realizar screening intentando identificar carcinomas tempranos^(17, 54). Esta relación no aplica para carcinoma escamoso de esófago ni para adenocarcinoma gástrico.

g). **Factores genéticos.**

Las investigaciones en el campo de la genética molecular han permitido elaborar algunos conceptos que permiten comprender el desarrollo y la progresión de una metaplasia a displasia y a un adenocarcinoma final⁽²⁸⁾. En el intrincado proceso que se producen durante las transmutaciones celulares, consecuentes modificaciones a nivel molecular y cromosómico han sido observadas, como la mutación del gen p53 y K-ras, la desaparición del gen p16, la sobreexpresión del COX-2 y de Bcl2, originándose numerosas alteraciones como la

aneuploidía, la heterocigosidad cromosómica y la apoptosis ⁽⁶⁵⁾. Estos cambios permitirían aclarar las reversiones displásicas así como la discordancia entre la frecuencia del reconocimiento de las variantes de alto grado con el menor número de pacientes que desarrollan un adenocarcinoma ⁽¹⁰⁾, pero motiva que deben existir otros factores propios de huésped desconocidos hasta el presente.

3) Clasificación de los carcinomas de la unión esofagogástrica

La clasificación anatómica de los carcinomas de la unión esofagogástrica es de utilidad para los cirujanos para orientar los procedimientos quirúrgicos.

No existe una clara definición de la región cardial, ya que semánticamente podríamos referirnos a la porción gástrica cercana al corazón (kardia en lenguaje griego antiguo). La unión podría inferirse anatómicamente en el orificio de la desembocadura del esófago tubular con el estómago sacular o el ángulo de His, fisiológicamente como el borde distal del esfínter esofágico inferior, medido por manometría, endoscópicamente, como el margen proximal de los pliegues de la mucosa gástrica, sin que exista un margen distal, aunque podría haber una diferencia de hasta 2 cm hacia proximal con el esfínter anatómico. La línea Z, es la unión del epitelio escamoso con el columnar pero se ha reportado a una diferencia de 3 a 10 mm del esfínter anatómico y por último De Meester describe a los carcinomas del esófago distal y del estómago cardial como predominantemente carcinomas de esófago ⁽¹⁶⁾.

Clasificación de Siewert-Stein

Con el intento de superar las dificultades semánticas, Siewert y Stein propusieron una clasificación anatomo-topográfica, que ubica al núcleo central teórico de crecimiento 5 cm por arriba o por debajo del cardias anatómico y desde ese enfoque, distingue tres tipos de tumores. El Tipo I es el adenocarcinoma del esófago distal que se origina en una metaplasia intestinal especializada (Esófago de Barrett). El Tipo II es el carcinoma de cardias propiamente dicho, que proviene del epitelio cardial o de una metaplasia muy limitada de la zona o de áreas ectópicas de mucosa gástrica. El Tipo III es el carcinoma subcardial, que infiltra la unión esofagogástrica y eventualmente al esófago distal. Cuando la neoplasia incluye dos sectores hay que evaluar el predominante para definir el mejor tratamiento ⁽⁵²⁾.

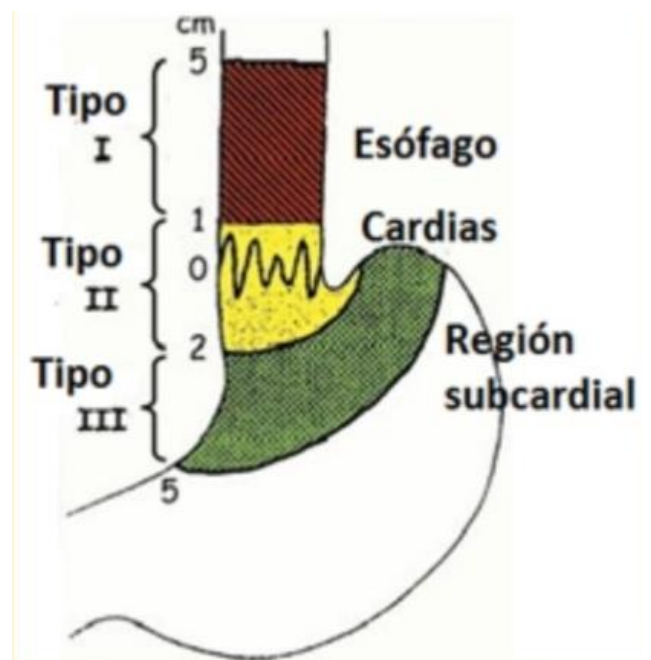


Figura Nro. 1
Clasificación de Siewert Stein

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Edad promedio	60.9	60.2	60.2
Relación hombre/mujer	8.2:1	5,1:1	2,4:1
Hernia hiatal y/o RGE	72%	28%	21%
Prevalencia metaplasia Intestinal en esófago	81 %	10 %	3%
Potencial de infiltración tisular periorgánica	24 %	34 %	45 %

Cuadro Nro.4

Características clínicas de los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica en base a la clasificación de Siewert ⁽⁵²⁾

El reconocimiento de uno u otro tipo es puramente morfológico y se basa en la identificación del núcleo tumoral mediante el estudio radiológico contrastado, la observación endoscópica y el examen de la pieza operatoria. Si el centro de la masa neoplásica se localiza desde 5 cm hasta 1 cm por encima de la unión esofagogástrica, se cataloga Tipo I. Si por el contrario, se ubica entre 1 cm por arriba y 2 cm por debajo, es Tipo II; y si su emplazamiento es más distal, entre 2 y 5 cm, es Tipo III.

En líneas generales, el Tipo I se comporta como el carcinoma epidermoide del tercio inferior del esófago, pudiendo ser resecado por vía transhiatal, por toracotomía y laparotomía, mediante el recurso de las técnicas mini invasivas o abiertas.

En cuanto al Tipo II, su comportamiento es impredecible pues puede evolucionar prevalentemente con las características de un tumor esofágico o progresar como una neoplasia gástrica.

El Tipo III presenta una progresión similar al de un adenocarcinoma gástrico y su tratamiento variará si el estómago es resecado total o parcialmente, conjuntamente con el epiplón mayor, el bazo y el extremo distal del páncreas.

La reconstrucción del tránsito digestivo dependerá, como es obvio, de la magnitud de la resección realizada.



Figura Nro. 2

Carcinoma tipo I de la clasificación de Siewert



Figura Nro. 3
Carcinoma tipo II de la clasificación de Siewert



Figura Nro. 4
Carcinoma tipo III de la clasificación de Siewert

La clasificación propuesta presenta ciertas controversias cuando se la evalúa en sus aspectos etiológicos.

En el Tipo I, el incremento del sobrepeso y la obesidad en la población mundial y su estrecha relación con el reflujo gastroesofágico crónico han sido consideradas como factores prevalentes de la metaplasia en el esófago. Para su desarrollo, las dudas persisten si exclusivamente la acidez del jugo gástrico puede desencadenar la transformación columnar o se requiere del complemento de un reflujo biliar⁽⁴¹⁾. Al respecto, Kauer ha observado un elevado contenido de bilis en pacientes con reflujo ácido⁽³²⁾, lo que para Chai explicaría el fracaso de los medicamentos neutralizantes e inhibidores de la excreción péptica utilizados como preventivos del desarrollo de una neoplasia⁽¹⁴⁾.

Las dudas adquieren mayor relevancia ante los Tipos II y III. En la situación particular del tumor cardial, una metaplasia columnar ha sido solamente comprobada entre el 5-23 % de los pacientes portadores de adenocarcinoma⁽⁵¹⁾, lo que supone que su relación con el reflujo gastrobiliar es incierta, motivando a Hirota a sugerir que podría originarse en islotes de gastritis atrófica aislados ubicados entre la mucosa de ese sector o que directamente la diferenciación de células transicionales no siempre existe en la población normal⁽³⁰⁾. Por lo tanto la identificación de "cardias" podría corresponder a un cambio mucoso por reflujo, secundariamente infectado por *Helicobacter Pylori*⁽⁴³⁾.

En el Tipo III, el hallazgo de mucosa columnar es prácticamente inexistente y actuarían los mismos factores conocidos y desconocidos para explicar el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico. La individualización del *Helicobacter pylori*, plantea otro interrogante, pues si bien a su presencia se lo asocia con un aumento de los índices del cáncer gástrico probablemente a

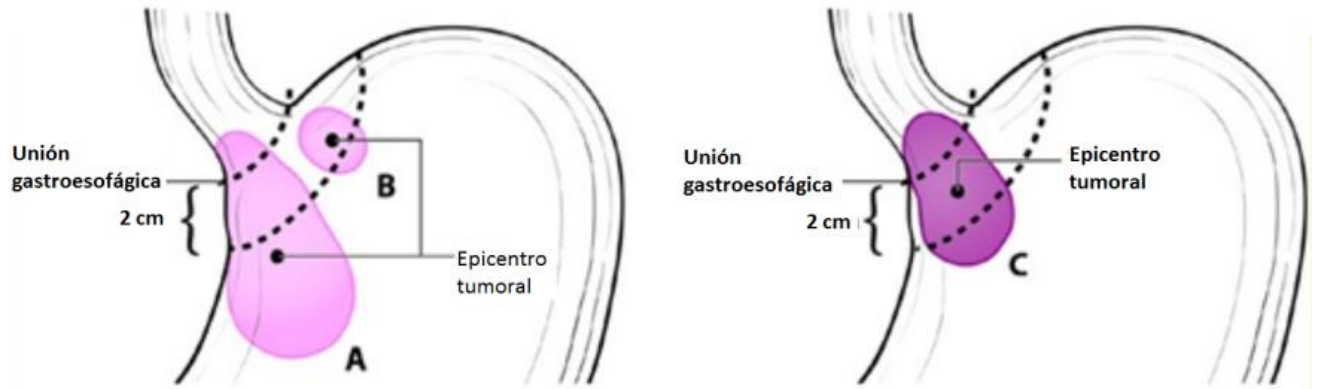


Figura Nro. 5

Clasificación AJCC del carcinoma de la unión esófagogastrica. Cáncer gástrico, el tumor tiene epicentro a > de 2 cm de la unión gastroesofágica (A) o tiene epicentro dentro de los 2 cm. pero no afecta la unión gastroesofágica (B). Cáncer de esófago. El tumor tiene epicentro localizado dentro de los 2 cm. de la unión gastroesofágica y la involucra (C)

de mecanismos de inflamación crónica, en el Tipo I, por el contrario, se le confiere inexplicablemente una función protectora en su desarrollo ⁽⁵⁹⁾.

Otra clasificación del cáncer de unión gastroesofágica aceptada es la de la AJCC/UICC que en su 8ª edición define que todo tumor cuyo epicentro esta a 2 cm por encima o por debajo de la unión es considerado como esofágico y aquel cuyo epicentro este más allá de los 2 cm o si está dentro de los 2 cm que no afecte al esófago, son considerados como gástricos ^(2, 45).

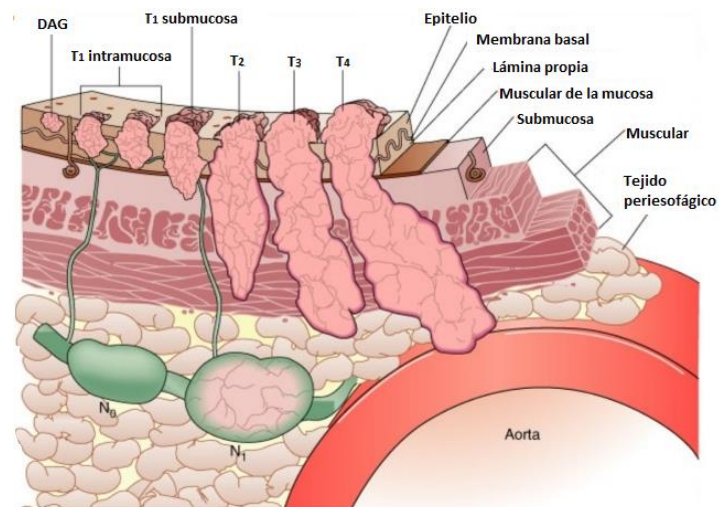


Figura Nro. 6

Estadificación del adenocarcinoma de unión gastroesofágica

diferentes, de acuerdo al momento de la evaluación: basada en estudios clínicos (c), en los hallazgos patológicos de la cirugía (p) o en

4) Estadificación

Las estadificaciones están basadas en el estudio de la lesión tumoral y su propagación. Las auspiciadas por AJCC gozan de amplio consenso y empleo. Hay tres clasificaciones

T: Tumor

- Tx** no puede detectarse tumor primario
- T0** No evidencia de tumor primario
- Tis** displasia de alto grado: intraepitelial sin invasión lámina propia
- T1** invade lámina propia, mucosa o submucosa
 - T1a** Tumor invade lámina propia o mucosa
 - T1b:** Tumor invade submucosa
- T2:** Tumor invade muscular propia
- T3** Tumor invade adventicia
- T4** Tumor infiltra estructuras adyacentes
 - T4a:** Tumor infiltra pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma o peritoneo
 - T4b:** Tumor invade estructuras adyacentes: aorta, cuerpo vertebral, vía aérea

N: Afectación ganglionar

- Nx** No pueden detectarse
- N0** No metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
- N2** Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
- N3** Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

M: Metástasis a distancia

M0 : No metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Cuadro Nro. 5
Clasificación TNM

pacientes con neoadyuvancia con neoadyuvancia (yp). La más empleada por cirujanos (pTNM) corresponde a la tradicional que se basa en los hallazgos anatomohistológico de la pieza de resección pero obtenida sin utilización de la neoadyuvancia. La segunda (cTNM), que se agrega, es la clínica, que por el examen físico, la fibroendoscopia y la imagenología (TAC - Ecoendoscopia – PET/TC), se decidió indicar la intervención quirúrgica. Por último, al grupo que constituyen el significativo número de pacientes medicados con terapia neoadyuvante y que son resecados posteriormente, se los incluye en una tercera clasificación (ypTNM), para evaluar las diferencias que presentan o pueden observarse en las piezas extirpadas así como su evolución alejada ^(21, 45).

Estadio clínico TNM

0	cTis	cN0	M0
I	cT1	cN0	M0
IIA	cT1	cN1	M0
IIB	cT2	cN0	M0
III	cT2	cN1	M0
	cT3	cN0-1	M0
	cT4a	cN0-1	M0
IVA	cT1-T4a	cN2	M0
	cT4b	cN0-2	M0
	cTx	cN3	M0
IVB	Tx	Nx	M1

Cuadro Nro. 6
Estadio clínico TNM

0	pTis	pN0	M0	
IA	pT1a	pN0	M0	G1
	pT1a	pN0	M0	Gx
IB	pT1a	pN0	M0	G2
	pT1b	pN0	M0	G1-2
	pT1b	pN0	M0	Gx
IC	pT1	pN0	M0	G3
	pT2	pN0	M0	G1-2
IIA	pT2	pN0	M0	G3
	pT2	pN0	M0	Gx
IIB	pT1	pN1	M0	cualquiera
	pT3	pN0	M0	
IIIA	pT1	pN2	M0	cualquiera
	pT2	pN1	M0	
IIIB	pT2	pN2	M0	cualquiera
	pT3	pN1-2	M0	
	pT4a	pN0-1	M0	
IVA	pT4a	pN2	M0	cualquiera
	pT4b	pN0-2	M0	
	pTx	pN3	M0	
IVB	pTx	pNx	M1	cualquiera

Cuadro Nro. 7

Estadios con comprobación histopatológica (p)
 pTx: No puede ser valorado pT0: No evidencia de tumor primario pTis: Displasia de alto grado
 pT1a: Tumor invade lámina propia o muscularis mucosae pT1b: Tumor invade submucosa pT2: Tumor invade muscular propia pT3: Tumor invade adventicia pT4a: Tumor invade estructuras adyacentes (pleura, pericardio, vena de ázigos, diafragma o peritoneo) pT4a: Tumor invade estructuras adyacentes (aorta, vértebra o tráquea).

pNx: No puede ser valorado (menos de 6 ganglios examinados) pN0: No metástasis (con

un mínimo de 6 ganglios examinados) pN1: 1 a 2 ganglios metastásicos pN2: 3 a 6 ganglios metastásicos pN3: 7 o más ganglios metastásicos.

Ausencia de tumor residual (Grado 0: Respuesta completa) Marcada respuesta (Grado 1: células aisladas o pequeños grupos de células tumorales) Moderada respuesta (Grado 2: Predominio de fibrosis sobre el tumor residual) Pobre respuesta (Grado 3: Tumor residual extenso con mínima o nula muerte celular neoplásica)

I	ypT0	ypN0	M0
II	ypT3	ypN0	M0
IIIA	ypT0-2	ypN1	M0
IIIB	ypT3	ypN1	M0
	ypT0-3	ypN2	
	ypT4a	ypN0	
IVA	ypT4a	ypN1-2	M0
	ypT4a	ypNx	
	ypT4b	ypN0-2	
	cualquier ypT	ypN3	
IVB	cualquier ypT	Cualquier ypN	M1

Cuadro Nro. 8

Estadios post neoadyuvancia TNM (yp)

5) Aspectos clínicos

Se tratará la sintomatología y algunos aspectos particulares del carcinoma de la unión esofagástrica. Se tendrán en cuenta la predominancia en el sexo masculino, la edad y antecedentes como el tabaquismo y la obesidad (con diámetro circunferencial abdominal > 102 cm en hombres y 90 cm en mujeres).

Sintomatología.

La manifestación más frecuente es la disfagia progresiva, permanente y de menos de un año, que debe hacer pensar en un proceso neofor-mativo hasta que no se demuestre lo contrario⁽⁵⁰⁾.

Un grupo especial lo constituyen los que tienen reflujo gastroesofágico y han llegado a tener el denominado esófago de Barret y que por fenómenos progresivos de displasia meta-plasia pueden tener un carcinoma (5 a 12 %). Algunos pacientes ya son conocidos por haber sido controlados por reflujo gastroesofágico persistente y esófago de Barret (25 %) (Cuadro Nro. 9) y otros con un carcinoma en evolución⁽⁴⁾. Existe un tercer grupo, cuando se lo interroga

Histología	Vigilancia
No displasia	Realizar endoscopías con biopsia cada 6 meses el primer año. Si persiste sin displasia realizarlas } cada 3 a 5 años.
Bajo grado	Realizar endoscopías con biopsia cada 6 meses el primer año. Si persiste con displasia de bajo grado, controlar con endoscopia con biopsia anual o realizar tratamiento de ablación con radiofrecuencia o mucossectomía.
Alto grado	Resección endoscópica o quirúrgica. Si no es candidato o no elige resección, endoscopia con biopsia cada 3 meses.

Cuadro Nro. 9
Control endoscópico por tipo de displasia

minuciosamente, que comentan que sus molestias fueron mejorando paulatinamente hasta lograr suspender toda medicación neutralizante, lo que se interpreta con una disminución de la sensibilidad de la mucosa que podría relacionarse con el reemplazo por una estructura celular diferente, por su especial adaptación.

6) Estudios por imágenes

a) Endoscopia.

Es el examen que ha desplazado al estudio radiológico seriado con contraste por definir y documentar explícitamente las alteraciones estructurales del tumor, su localización, su extensión, el diámetro de su luz, la posibilidad de dilatación para la exploración distal y el tipo histológico a través de las múltiples biopsias que es posible extraer. Por su tolerancia y su baja incidencia de complicaciones, las indicaciones han sido ampliada a pacientes asintomáticos pero de posible riesgo, a aquellos con reflujo refractario al tratamiento médico o con complicaciones manifiestas y como control en los grupos portadores de lesiones metaplásicas. Incluso, y con cierta reserva, se pueden obtener datos sobre el método operatorio a utilizar si existiera indicación de exéresis así como del compromiso gástrico para su empleo como plastia de reemplazo.

En donde su empleo merece un absoluto reconocimiento y ventajas sobre todo el resto de los métodos diagnósticos es en la detección de las lesiones malignas incipientes o tempranas, que se pueden presentar a la visión endoscópica como una simple erosión sangrante, una mucosa granulosa plana o como una sobrelevación con cierto rasgo polipoideo.

Desafortunadamente en nuestro medio, los pacientes concurren con lesiones generalmente

avanzadas, con una disfagia de dos a tres meses de evolución y por sus deficientes ingestas, con cierta repercusión nutricional e inmunológica, observándose estenosis, masas ulceradas, masas circunferenciales o largas ulceraciones. Aunque su visualización es prácticamente patognomónica, se deben tomar múltiples biopsias para confirmar el diagnóstico, consiguiéndose una efectividad de hasta un 98 % cuando se toman hasta 6 biopsias pero muchas veces esto se dificulta debido al gran tamaño del tumor que no permite el paso del endoscopio, teniendo el operador que trabajar a distancia intentando obtener una citología exfoliativa diagnóstica⁽⁵⁴⁾.

El método permite evaluar la longitud del tumor y la localización en base al cardias endoscópico, que es definido como el área donde comienzan los pliegues gástricos longitudinales y en base a esta localización se determina la clasificación que nos permitirá planificar la técnica quirúrgica más apropiada.



Figura Nro. 7
Visión endoscópica de tumoración tipo I

Cromoendoscopia o tinciones vitales.

La solución de Lugol en diferentes concentraciones, el azul de toluidina y el azul de metileno fueron las sustancias más habitualmente utili-

zadas en el reconocimiento de los cambios metaplásicos, las displasias y el cáncer temprano. Actualmente la regulación consensuada sobretodo en el esófago de Barret de 6 tomas biópsicas, como mínimo⁽³⁴⁾, conjuntamente con el complemento del cepillado citológico, ha incrementado el diagnóstico a través de la endoscopia prácticamente en un índice aproximado al 100 % de efectividad, pero siempre destacando que ambas técnicas se apliquen conjuntamente⁽²⁴⁾.

b) Tomografía Axial Computada (TAC).

La tomografía axial computada con contraste es el estudio clínico más utilizado en la actualidad para la estadificación local (T), para la valoración de la invasión de órganos (pulmón, hígado) y adenopatías (N) adyacentes así como de lesiones secundarias alejadas (M).

Cuando el estudio seriado con contraste oral es negativo o dudoso, y se sospecha lesión tumoral se puede recurrir a distender las paredes del esófago con ingesta por vía oral de agua lo que produce un contraste negativo. En algunas ocasiones se utiliza un componente efervescente. El paciente es estudiado en diversas posiciones para perfilar las paredes del estómago. Se puede sospechar invasión tumoral cuando presenta un grosor de pared mayor a 5 mm., siendo normal en estas condiciones hasta 3 mm., pero presenta una precisión diagnóstica limitada para evaluar y detectar la enfermedad en un estadio precoz (T1-T2) cuando se la compara con otras técnicas como la ecoendoscopia. Además, no es sencillo determinar el compromiso periadventicial mediastinal en los pacientes con pérdida de peso así como la progresión submucosa del tumor. En la valoración inicial de las metástasis, donde los órganos

más frecuentemente afectados son el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales y ambos riñones, en la valoración del compromiso óseo su sensibilidad es baja en comparación con técnicas como la gammagrafía ósea, Resonancia magnética o PET-CT.

Boch, en un análisis de 367 pacientes portadores de carcinoma de esófago, la estadificación de los parámetros T y N pudo lograrlo con una certeza del 58 % y 54 % respectivamente, mientras que según Watt, con las metástasis (M), la sensibilidad para detectar el secundarismo hepático fue del 56 %, y del 22 % en la carcinomatosis peritoneal ⁽⁵⁾.

La TAC también puede ser útil para valorar la respuesta a la terapéutica neoadyuvante, aunque por el aumento de la densidad de los planos grasos debidos a los efectos inflamatorios y necróticos n de la quimioradioterapia, presenta limitaciones para adjudicarle una sensibilidad valedera. Actualmente el empleo de la tomografía computada multislice y las imágenes por sustracción tisular, han ampliado el espectro imagenológico aportando una mayor y mejor precisión diagnóstica.

c) Ecografía abdominal.

Es una práctica sencilla, no invasiva y accesible. Provee una sensibilidad superior a la tomografía en la detección de metástasis hepática y en la visualización de líquido libre peritoneal como posible consecuencia de una carcinomatosis difusa.

d) Resonancia Magnética.

Ofrece similar información que la tomografía en lo que respeta a la patología neoplásica de la unión esofagogástica. No obstante, podría emplearse en casos concretos en los que existe discordancia entre las diferentes exploraciones o dudas sobre una posible enfermedad metas-

tásica, sobre todo en el caso de las lesiones hepáticas y óseas ⁽⁴⁹⁾.

e) Ultrasonografía endoscópica EUS.

Combina la tecnología ultrasónica con el acceso endoscópico y es el método más útil para evaluar la profundidad de la invasión tumoral y el componente ganglionar.

La principal ventaja es poder diferenciar distintas capas en la pared del esófago pudiendo clasificar el componente T. Utilizando EUS convencional a 7.5 MHz se pueden observar 5 capas (mucosa superficial, mucosa incluyendo muscular de la mucosa, submucosa, muscular propia y adventicia/serosa) y diferenciar un T 1/2 de resolución quirúrgica inicial de un T3/4 que comenzaría con neoadyuvancia en más del 90 % de los casos o se puede utilizar un EUS de alta frecuencia (más de 30 MHz) que diferencia hasta 9 capas y permite una mejor diferenciación entre la afectación mucosa/submucosa, con una precisión del 84 %, lo cual sirve para diferenciar T1 de T2, donde habría afectación submucosa y tendrían una contraindicación relativa las mucosectomías, ya que presenta un 20 % de afectación ganglionar contra un 5 % del T1 ⁽⁴⁹⁾. La desventaja del EUS de alta frecuencia es la poca penetración de los ecos, no permitiendo evaluar el componente linfático.

El EUS puede evaluar estenosis a más de 5 cm de la sonda, por lo cual una vez identificado el ganglio se pueden realizar múltiples toma de biopsia con aguja. La exactitud es del 85-90 % en lesiones mayores de 5 mm. siendo inversamente proporcional a la distancia axial entre los ganglios y el eje esofágico.

En las objeciones al método se destaca que la presencia de una estenosis maligna severa que

dificulta el paso del transductor por lo que la evaluación de la lesión puede quedar incompleta en aproximadamente 20 % (6-37 %) de los pacientes. En estas ocasiones, una dilatación forzada no es recomendable por la posibilidad de una efracción tumoral con perforación hacia el mediastino y que para ser útil debería llegar hasta los 14 mm⁽⁹⁾.

A pesar de que algunos recomiendan la realización de una ecoendoscopia en el cáncer esofágico en los pacientes sin metástasis a distancia previo a la quimiorradioterapia neoadyuvante, otros refieren que no aporta información adicional en casos de cáncer esofágico localmente avanzado y por tanto no se recomienda su realización rutinaria⁽⁴⁹⁾. Cuando se identifiquen nódulos linfáticos sospechosos alejados del tumor primario, la realización de una punción aspiración con aguja fina guiada por EUS puede ayudar a definir con más precisión el campo de la radioterapia. Estaría indicada en casos seleccionados para punción guiada de nódulos linfáticos sospechosos y no se recomienda su realización rutinaria en la reestadificación tras quimiorradioterapia neoadyuvante. En los tumores esofágicos precoces la combinación de ecoendoscopia junto con la resección endoscópica proporcionan la



Figura Nro. 8
Punció n aspiraci6 n con aguja

fina de adenopatía con EUS información suficiente para la estadificación locorregional, así como la evaluación histológica de la profundidad del tumor primario y la invasión linfovascular⁽⁴⁹⁾.

f) Tomografía por Emisión de Protones (PET – TC).

La detección de tumores con el PET es dependiente del tamaño y de la captación de 18 deoxiglucosa marcada con flúor y en la actualidad se la utiliza combinada con la tomografía computada (PET-TC). Lesiones con un diámetro de menos de 1 cm pueden ser visualizadas si la actividad metabólica del tejido es alta y en contraste grandes masas pueden ser falsamente negativas si el tumor es metabólicamente inactivo.

Tiene un rol limitado en la evaluación del componente T por la incapacidad de diferenciar las distintas capas de los órganos y a nivel de ganglios tiene una baja sensibilidad de aproximadamente el 30 %. No obstante presenta alta sensibilidad para detectar metástasis a distancia, en la evaluación de recidiva y puede cumplir un rol para evaluar el tratamiento neoadyuvante ya que un paciente se consideraría como respondedor si el tumor disminuye la captación en un 35 % luego del tratamiento y sería un factor pronóstico positivo con aumento de sobrevida.

7) Planificación del tratamiento

En la planificación del tratamiento tenemos un grupo reducido de lesiones precancerosas y los que consultan de inicio con un carcinoma. En el

Autor	Tipo de tumor	n	TAC		EUS		PET	
			Sensib	Espec	Sensib	Espec	Sensib	Espec
Flamen	E	39	22	96	63	88	39	97
Kim	E	53	15	97			52	94
Kienle	E y G	117	117	84	47	84		
Romagnuolo	E	48	53	86				
Hunerbein	E y G	97			71	71		
Wu	E	86	77	79	68	75		
Yoon	E	81	11	95			30	82
Polkowsky	G	88	84	50	68	64		

Cuadro Nro 10

Detección de compromiso de ganglios linfáticos ⁽⁴⁹⁾ E=esófago, G=gástrico, Sensib= sensibilidad, Espec=especificidad

primer grupo tenemos los pacientes con reflujo gastroesofágico que pueden evolucionar a la enfermedad de Barret y a carcinoma. Enfermedad que va en incremento, afecta a adultos pero también a niños de corta edad ⁽⁵⁶⁾. El tratamiento consiste en disminuir la acidez gástrica, adecuar la alimentación, evitar el sedentarismo, reducir el sobrepeso o la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol. Algunos pacientes requerirán cirugía y otros que evolucionan a la enfermedad de Barret deberán someterse a controles periódicos (Véase el capítulo correspondiente).

El tratamiento del carcinoma esofágico es multidisciplinario. Pese a no estar avalado por recomendaciones de grado A, debido a que los carcinomas de unión representan un pequeño grupo dentro de la mayoría de los clinical trials, existe consenso en que el tratamiento neoadyuvante ha mostrado beneficio en supervivencia en tumores localmente avanzados (T2 o superior o ganglios positivos), especialmente en tumores

escamosos del esófago y en menor proporción en los de origen gástrico ⁽⁴¹⁾.

Estadio	Opción terapéutica
0	Terapia ablativa local
I	Cirugía
IIa	Cirugía
IIb	Terapia neoadyuvante con o Sin cirugía
III	Terapia neoadyuvante con o Sin cirugía
IVa	Quimioterapia o radioterapia Con o sin cirugía
IVb	Tratamiento paliativo

Cuadro Nro. 11

Opciones terapéuticas

8. Tratamientos resectivos

Se tratará en primer lugar el tratamiento de lesiones metaplásicas o carcinomas que afectan la mucosa pasible de mucosectomía y posteriormente el tratamiento de lesiones más avanzadas.

a) Mucosectomía

Está indicada en lesiones de esófago de Barrett metaplásicas o neoplásicas de la mucosa porque tienen nulo o muy bajo grado de diseminación linfática. Su realización es desde su origen del área de la cirugía pero el crecimiento de la especialidad de la endoscopia por los clínicos ha ganado reconocimiento. A continuación se tratará el uso de la laparoscopia diagnóstica y los diferentes protocolos de acuerdo a la ubicación del carcinoma de la unión esofagogástrica.

La resección endoscópica permite tratamiento curativo en algunos casos y una estadificación histológica en todos, lo cual lo hace una opción al tratamiento radical quirúrgico que tiene mayor morbilidad y disminución en la calidad de vida.

Para realizar esta técnica es mandatorio realizar previamente una EUS para definir los T1 de T2, que lo logra con gran precisión pese a que en ocasiones la reacción inflamatoria o el edema pueden sobreestimar la profundidad de la invasión tumoral. Para descartar la afectación ganglionar se solicitan los estudios no invasivos y se realizan punciones múltiples de cada ganglio de la zona o de otras zonas más alejadas cuando están aumentados en tamaño. La punción nos dará un resultado citológico, pese a que pudiera

ser un falso positivo si la aguja pasara por el tumor y arrastrara células del mismo.

A continuación se puede inyectar líquido, en general solución salina con epinefrina, para elevar la mucosa de la muscular propia y se buscará obtener un margen de 2 a 5 mm de tejido sano, ayudado por imágenes de alta resolución o cromoendoscopia.

La complicación más importante es la estenosis especialmente en resecciones circunferenciales sangrados y perforaciones ⁽¹⁹⁾.

La resección es preferible a la coagulación por argón plasma y las terapias fotodinámicas ya que permite estudiar el tejido y evaluar los márgenes de resección. La resección endoscópica es segura y efectiva para lesiones de displasia de alto grado y en cáncer intramucoso obteniéndose resultados de 70 a 100 % de efectividad en pacientes seleccionados con profesionales experimentados. Se puede ver una recurrencia de un 30 % y se puede repetir el método hasta la resección completa ⁽¹⁹⁾. Tras la resección de un adenocarcinoma sobre Barrett, la mucosa remanente con Barrett tiene un riesgo de neoplasia del 30% en 3 años por lo que se debe actuar sobre ella. El tratamiento de elección es la ablación con radiofrecuencia ya que ha demostrado una alta eficacia en la eliminación de toda la mucosa de Barrett, manteniendo la integridad funcional del esófago, es técnicamente sencilla y con una tasa de estenosis esofágica mucho menor que la mucosectomía ⁽⁴⁹⁾.

b) Laparoscopia diagnóstica

La carcinomatosis peritoneal es un importante problema que se presenta en adenocarcinomas de unión (T3/4) tipo II y especialmente en los tipo III con sospecha de diseminación peritoneal y o metástasis hepática

Se pueden realizar biopsias y lavado peritoneal que si resulta positivo se considera como M1 y contraindica la cirugía resectiva.

c) Tratamiento quirúrgico. Protocolos según la clasificación del carcinoma de la unión esofagogástrica

Este tratamiento busca mejorar el pronóstico de los pacientes en base a la resección tumoral y la linfadenectomía, que difiere según la ubicación del tumor, razón por lo cual es importante la clasificación de Siewert ⁽⁵¹⁾. No obstante hay muchas controversias aún sobre el tipo de cirugía a realizar y la extensión de la linfadenectomía ^(47,31,15). Una linfadenectomía extensa podría mejorar la sobrevida pero tiene la desventaja de mayor morbilidad, esto podría demostrarse en pacientes con una limitada extensión de la enfermedad (T1b-T3, N0-1, M0), ya que en estadios T1aNO, no sería necesario realizar cirugías tan agresivas por el bajo índice de ganglios positivos, mientras que en pacientes con más de 5-8 ganglios positivos, no traería ventajas porque ya se consideraría una enfermedad sistémica.

El abordaje quirúrgico es importante en la exploración ganglionar, por ejemplo, una resección transhiatal permite una adecuada linfadenectomía abdominal y mediastinal hasta el grupo de ganglios subcarinales pero no es posible obtener paraesofágicos altos ni paratraqueales. En la técnica de Ivor Lewis se puede realizar una disección D2 y se discute si es necesario realizar D2 extendida con disección de los ganglios de los recurrentes derecho e izquierdo, lo cual podría agregar parálisis de cuerdas vocales y mayor posibilidad de broncoaspiración en el postoperatorio pero no permite realizar una disección D3, que otros autores proponen como ideal ⁽³⁶⁾. Existe también

controversia sobre la disección abdominal ya que algunos proponen realizar disección D1, D1+ y otros D2 en base al riesgo – beneficio que esto implicaría.

Tipo I

El adenocarcinoma Siewert I es un tumor esofágico y como tal debe ser tratado con esofagectomía y disección ganglionar mediastinal y celíaca. Existen principalmente dos estrategias quirúrgicas que son la resección transtorácica y la transhiatal, pese a que la primera permitiría realizar una disección linfática mediastinal más exhaustiva, existe poca evidencia que demuestre un claro aumento de la sobrevida y sí se puede observar un aumento de la morbilidad postoperatoria cuando se ingresa al tórax por un aumento de las complicaciones respiratorias ^(47,31,15). Skinner, propone realizar la esofagectomía en block donde reseca todas las estructuras que existen entre el esófago y los cuerpos vertebrales e incluye las superficies pleurales mediastinales, parte del pericardio, segmentos de arterias intercostales derechas, venas intercostales derecha e izquierdas, conducto torácico y venas ázigos ^(27,55).

La linfadenectomía estándar incluye la mediastinal inferior y abdominal superior que puede ser realizada por vía transhiatal. La resección extendida de dos campos agrega los ganglios subcarinales, paratraqueales derechos e izquierdos hasta el borde superior del cayado de la aorta, por donde ingresa el nervio laríngeo recurrente izquierdo. La de dos campos incluye los ganglios de los nervios laríngeos recurrentes izquierdo y derecho y la resección de 3 campos se completa con los ganglios cervicales y supraclaviculares.

En este tipo de tumores las metástasis ganglionares se producen a los ganglios paraesofágicos en el mediastino inferior pero un 15,6 % de los pacientes presentan afectación de

los ganglios subcarinales y mediastinales superiores. Lerut encuentra, en similitud con el carcinoma escamoso de tercio inferior esofágico, hasta un 26 % de ganglios cervicales positivos, generalmente en adenocarcinomas avanzados tipo I y 18 % en el tipo II, en los cuales propone realizar una linfadenectomía de 3 campos ⁽³⁶⁾, pero el pronóstico de estos pacientes generalmente es malo con una alta mortalidad. Otra controversia se refiere a la importancia de la afección de los ganglios celíacos ya que tendrían una mejor evolución que cuando hay afección de los ganglios abdominales no regionales (ganglios esplénicos, de la arteria hepática común, retroperitoneales)

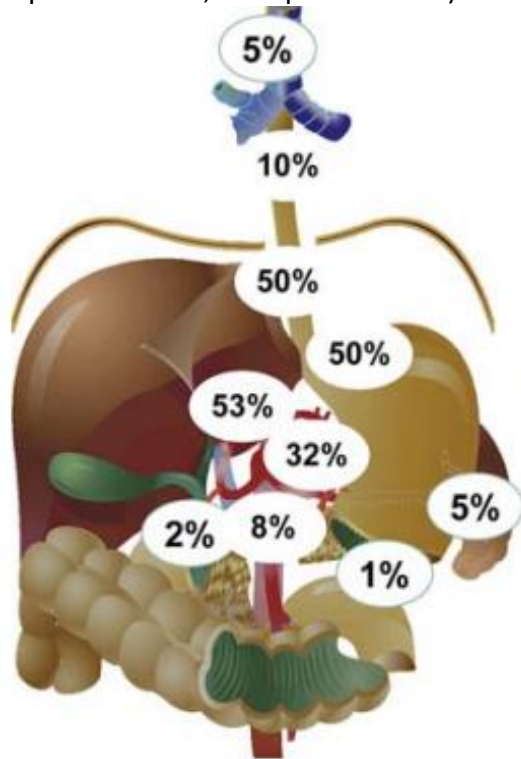


Figura Nro. 9
Distribución ganglionar en el carcinoma de la unión esofagogástrica tipo I ⁽⁵¹⁾

Tipo II y III

Estos tumores tienen un peor pronóstico comparados con los tipo I, es rara la invasión linfática a los ganglios periesofágicos (8 a 15%) y hacia los subcarinales (1%), pero generalmente

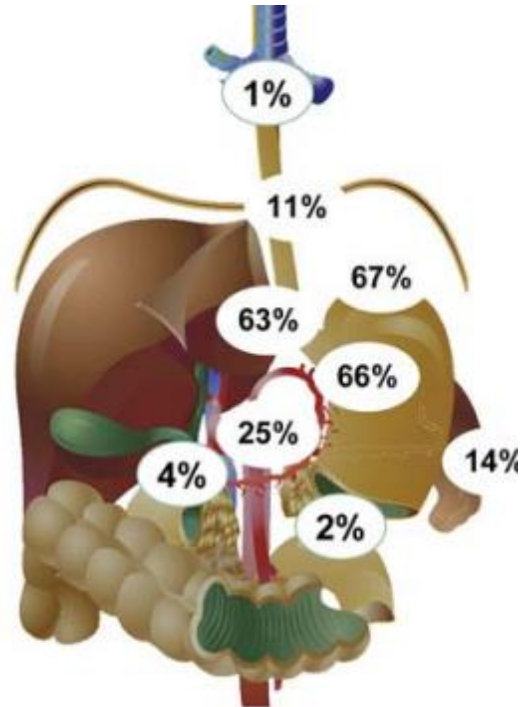


Figura Nro. 10
Distribución ganglionar en el carcinoma de la unión esofagogástrica tipo II ⁽⁵¹⁾

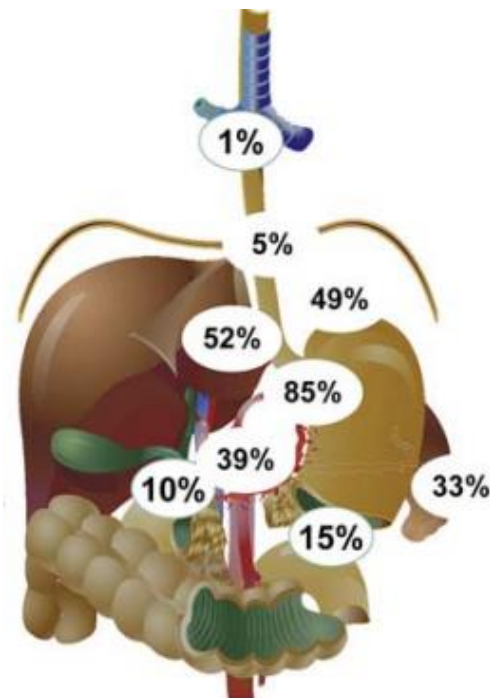


Figura Nro. 12
Distribución ganglionar en el carcinoma de la unión esofagogástrica tipo III ⁽⁵¹⁾

involucra a los ganglios paracardiales y perigástricos por lo que Siewert sugiere realizar una gastrectomía total con esofagectomía distal transhiatal con linfadenectomía del mediastino inferior (hasta subcarinales) y D2 abdominal sin necesidad de esplenopancreatectomía distal ⁽⁵³⁾. Se pueden plantear distintas técnicas quirúrgicas como gastrectomías subtotales, la esofagectomía o la unión de ellas, siempre buscando obtener un margen quirúrgico de al menos 2 cm y recordando que el esófago es un órgano que se encuentra elongado en el mediastino y cuando se obtiene la pieza quirúrgica, este se retrae hasta 1/3 de su tamaño, lo cual requeriría una retoma proximal con la dificultad para realizar la anastomosis intratorácica. La reconstrucción se realizaría con una esofagoyeyuno anastomosis en Y de Roux.

9) Quimioradioterapia

El tratamiento de los carcinomas de esófago localmente avanzados a evolucionado en los últimos tiempos y múltiples estudios fase III han demostrado que la terapia multimodal mejora los resultados utilizando quimioradioterapia previa a la cirugía, en comparación con cirugía.

El estudio CROSS, incluyó 366 pacientes con tumores esofágicos con 75 % de adenocarcinomas, más del 80 % tenían tumores T3/4 y 65 % invasión ganglionar por EUS. Se comparó la cirugía contra la radioterapia (41,4 Gy) en combinación con carboplatino/paclitaxel semanal durante 5 semanas y resultó en un aumento de los índices de resección R0 (92% vs. 67%, $p < 0,001$) y mejoría en la sobrevida a 5 años (58% vs. 44%, $p = 0,003$), sin incremento en la mortalidad postoperatoria ⁽⁴⁸⁾. Los pacientes con carcinoma escamoso aparentemente tendrían un mayor beneficio que los portadores de adenocarcinoma, aunque en el seguimiento a largo plazo se confirma un beneficio en la sobrevida

global para ambos grupos ⁽⁵⁸⁾.

Los estadios iniciales no serían beneficiados en cuanto a sobrevida global libre de enfermedad con el tratamiento de quimioradioterapia comparado con la cirugía, según el estudio francés FFCD 9901 que compara 195 pacientes aunque con un 72 % de carcinomas escamosos ⁽³⁸⁾.

El estudio FLOT4 randomizó 716 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica a FLOT perioperatoria (5-FU/leucovorina oxaliplatino/docetaxol) o Epirubicina-Cisplatino-5-Fluororacilo/Epirubicina-cisplatino-Capecitabine. La rama FLOT fue superior en todos los subgrupos obteniendo promedios de sobrevida de 50 vs. 35 meses, sobrevida a 5 años de 45% vs 36 %, HR 0.77, $p = 0,012$, con igual número de complicaciones, internaciones y muerte por toxicidad ⁽¹⁾.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales frente a PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab), PD-L1 (Atezolizumab), HER2 (Trastuzumab), que están demostrando su eficacia por medio de ensayos clínicos multicéntricos randomizados. El rol de la inmunoterapia intenta superar la capacidad de las células tumorales de resistir a la respuesta inmune, mediante su estímulo. Una molécula capaz de bloquear el receptor PD-1 presente en la superficie de los linfocitos o el ligando PD-L1, que evita que éste ataque a células del mismo organismo, es bloqueado y con ello refuerza la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas ⁽⁶⁴⁾.

10) Pronóstico

Como primer medida debemos considerar que la mayoría de los pacientes consultan con un estadio avanzado presentando el síntoma principal que es la disfagia. A pesar de que la

cirugía es el tratamiento fundamental para lograr la curación, brinda una sobrevida cercana al 20% a 5 años. 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 sobrevida global a 5 años y en los pacientes que tienen ganglios negativos al momento quirúrgico la sobrevida a 5 años fue 73% ⁽⁵¹⁾. Los nuevos protocolos de tratamiento neoadyuvante han demostrado disminución del tamaño del tumor y del estadio clínico y mejora en la sobrevida 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 neoadyuvante, se realiza PET/CT de control a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, fecha de término del primer ciclo de QT, si tiene respuesta continúa el tratamiento hasta cumplir 3 meses de terapia, y se programa una cirugía electiva; pero en caso no hallar cambios se debe realizar la cirugía inmediatamente ⁽⁶³⁾.

11) Bibliografía

1. **AL-BATRAN SALAH-EDDIN, HOMANN NILS** y col.: FLOT4-AIO Investigators. 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; May 11;393(10184):1948-1957.
2. **AJCC** Cancer Staging Form Supplement. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Last updated 05 June 2018.
3. **BENNETT C, VAKIL N, BERGMAN J,** y col.: Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. Gastroenterology, 2012,143; 336-46.
4. **BIXQUERT JIMÉNEZ M, MEARIN MANRIQUE F, PERA ROMAN M.** Enfermedades del esófago. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Ferreras, Rozman, Ed. Medicina interna. 14ª edición. Madrid, España, 2000 - Cap 20.
5. **BOSCH T.** Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. Gastroenterol Clin North Am, 1995, 5: 537-47.
6. **BOWREY D, WILLIAMS G, CLARK J:** Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus 1998, 11:203-9.
7. **BLOT W, DEVESA S, KNELLER R, FRAUMENI J:** Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardiac. JAMA 1991, 265:1287-89.
8. **BROWN LM, DEVESA SS:** Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:235-256.
9. **BUMM R:** Staging and risk-analysis of esophageal carcinoma. Dis Esophagus, 1996,9; 20-9.
10. **BURDILES P, CSENDES A, BRAGHETTO M, OWEN KORN B:** Displasia de alto grado en Esófago de Barrett. Rev Chil Cir 2007,59; 233-43.
11. **CLARK G, SMYRT T, BURDILES P,** y col.: Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia?. Arch Surg 1994, 129: 609-14.
12. **CAMERON A, ZINSMEISTER A, BALLARD D, CARNEY J:** Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus: comparison of population-based clinical and autopsy findings. Gastroenterology, 1990, 99:918-22.
13. **CUSUMANO N, BONAVINA L, MARTELLA B, PERACCHIA A.** Endoscopic vital staining in the diagnosis of esophageal cancer. In:

- Siewert J, Holscher A: Diseases of the Esophagus, pag. 135, Berlin, Springer-Verlag, 1988.
14. **CHAI J, JAMAL M.** Esophageal malignancy: a growing concern. *World J Gastroenterol*, ;18:6521-6.
 15. **CHANG A C, JI H, BIRKMEYER N J, ORRINGER M B, BIRKMEYER J D.** Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 424–9.
 16. **CHANDRASOMA P, WICKRAMASINGHE K, MA Y, DEMEESTER T.** Adenocarcinomas of the distal esophagus and “gastric cardia” are pre-dominantly esophageal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:569–575.
 17. **CHOW W, BLOT W, VAUGHAN T,** y col.: Body mass index and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*, 1998,90; 150-5.
 18. **CHOW W, FINKLE W, MCLAUGHLIN H** y col.: The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995,274: 474-7.
 19. **CHUNG IK** y col.: Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study 90 H. Heinrich and P. Bauerfeind 7 Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009, 69(7):1228–1235.
 20. **DEMEESTER S, DEMEESTER T.** Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000, 231: 303-21.
 21. **DURAND L, DE ANTÓN R, ROSSI C, NOWYDWOR B.** Nueva clasificación para el pronóstico del cáncer de esófago. Novedades de la 8va.edición de la clasificación TNM. *Rev Soc Argent Cirug Torac*, 2019, 13-20.
 22. **ENG C, SPECHLER S, RUBEN R, LI F.** Familial Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1993, 2, 397-9.
 23. **FAHMY N, KING J.** Barrett’s esophagus: an acquired condition with genetic predisposition, *Am J Gastroenterol*, 1993,88; 1262-5.
 24. **GEISINGER K, TEOT L, RICHTER J.A** comparative cytopathologic, histologic study of atypia, dysplasia, and adenocarcinoma in Barrett’s esophagus. *Cancer* 1992,69; 8-16.
 25. **GÓMEZ-ESPAÑA MA, HERVÁS MOLINA AJ, MEMBRIVES OBRERO A** y col.: Protocolo Cáncer Esofágico y Unión E-G. Diciembre 2018.
 26. **HAMEETEMAN W, TYTGAT G, HOUTHOFF H, VANDERTWEEL J:** Barrett’s esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989, 96:1249-56.
 27. **HAGEN J A, DEMEESTER S R, PETERS J H, CHANDRASOMA P, DEMEESTER T R.** Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg* 2001; 234: 520–30.
 28. **HATTORI K, KAJIYAMA Y, TSURUMARU M:** Mutation of the p53 gene predicts lymph node metastases in Japanese patients with esophageal carcinoma: DNA and immunohistochemical analyses. *Dis Esophagus* 2003; 16: 301-6.
 29. **HENIHAN R, STUART R,** y col.: Barrett’s esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterology* 1998, 93: 542-6.
 30. **HIROTA W, LOUGHNEY T, LAZAS D,** y col.: Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*, 1999, 116: 277-85.
 31. **HULSCHER J B, TIJSSEN J G, OBERTOP H, VAN LANSCHOT J J:** Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the

- esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 306–13.
32. **KAUER W, PETERS J, DEMEESTER T, FEUSSNER**, y col.: Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997;122:874-81.
 33. **KEEGAN N, KEANE F, CUFFE S, CUNNINGHAM M**, y col.: Neo-AEGIS: a randomized clinical trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (modified MAGIC regimen) versus neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (5 suppl): abstr TPS4145.
 34. **LAL N, BHASIN D, MALIK A**, y col.: Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the esophagus. *Gut*, 1992,33; 724-6.
 35. **Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O**: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999, 340: 825-31.
 36. **LERUT T, NAFTEUX P, MOONS J** y col. 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: 962–72.
 37. **LEVINE D, HAGGITT R, BLOUNT P**, y col.: An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993, 105: 40-50.
 38. **MARIETTE C,HRISTOPHE, DAHAN L, MORNEX FRANÇOISE**, y col.: Surgery alone versus chemoradio-therapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol*.2014 Aug 10;32(23):2416-22.
 39. **MCGARRITY T**. Barrett's esophagus: the continuing conundrum. *BJM* 2000,321; 1238-9.
 40. **NIGRO J, HAGEN J, DEMEESTER T**, y col.: Extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg*, 1999,230; 433-40.
 41. **OO A, AHMED S**: Overview of gastroesophageal junction cancers. *Surg* 2019; 3: 13.
 42. **PERA M, CAMERON A, TRASTEK V, CARPENTER H, ZINSMEISTER A**: Increasing of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993, 104: 510-3.
 43. **PERACCHIA A, BONAVINA L**: Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Medical Publishing & New Media – Milán (Italia)* 2000. Pag. 9.
 44. **REID B, HAGGITT R, RUBIN C** y col.: Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's Esophagus. *Hum Pathol* 1988, 19: 166-78.
 45. **RICE, T, PATIL, D, BLACKSTONE, E**. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar; 6(2): 119–130.
 46. **RICE TW, CHEN LQ, HOFSTETTER WL**, y col.: Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: pathologic staging data. *Dis Esophagus* 2016;29:724-33.
 47. **RINDANI R, MARTIN C J, COX M R**. Transhiatal versus IvorLewis oesophagectomy: is there a difference? *AustNZJ Surg* 1999; 69: 187–94.
 48. **SHAPIRO JOEL, VAN LANSCHOT JJB, HULSHOF MCCM** y col.: CROSS study Group. *Lancet Oncoll*. 2015 Sep; 16(9):1090-1098, doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6- Epub 2015Aug 5.
 49. **SCHNEIDER P**: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Ed. Springer 2010.

Schneider, P Adenocarcinoma of the Esophago-gastric Junction. Ed. Springer, 2010.

50. **SEINELDIN S, SEINELDIN C.** Cancer de esófago. En: Galindo F.: Enciclopedia Cirugía Digestiva, 2009, 1-184;1-19 (www.sacd.org.ar).
51. **SIEWERT J, FEITH M, WERNER M, STEIN H J.** Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg*, 2000;232:353-61.
52. **SIEWERT J, STEIN H.** Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998, 85;1457-9.
53. **SIEWERT J R, STEIN H J, FEITH M, BRUECHER B L, 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: 360–7.
54. **SINGH S** y col. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 1399 – 412.
55. **SKINNER D B.** En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 59–71.
56. **SPECHLER S.** Barrett's esophagus. *NEJM*, 2002, 346; 836-42.
57. Stein H, Barlow A, DeMeester T, Hinder R: Complications of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1992,216: 35-43.
58. van Hagen, P.; Hulshof, M.C.C.M.; van Lanschot, J.J.B.; y col.: Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012, 366(22), 2074–2084.
59. **VICARI J, PEEK R, FALK G** y col.: The seroprevalence of CagA+ Helicobacter strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998, 115: 50-7.
60. **WANG H, ANTONIOLI D, GOLDMAN H:** Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes and frequency. *Hum Pathol* 1986, 17: 482-7.
61. **WATT I, STEWART I, ANDERSON D,** y col.: Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the esophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg*, 1989, 76;1036-9.
62. **WEBER WA, OTT K, BECKER K, DITTLER HJ, HELMBERGER H,** y col.: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3058-67.
63. **WERDMULLER B, LOFFELD R:** Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997, 42: 103-5.
64. **WHOOLEY, J, ALAZZAWI, M, DONLON, N E, BOLGER, J. C., ROBB, W. B.** PD-1 inhibitors in esophageal cancer: a systematic review of the oncological outcomes associated with PD-1 blockade and the evolving therapeutic paradigm. *Dis Esophagus* 2021 Sep 23; Online ahead of print.
65. **WOLFSEN H.** Present status of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 189-202.

