



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica:
estudio en población del Hospital Clínico Lozano Blesa

Esophagogastric junction adenocarcinoma:
a population-based study at Hospital Clínico Lozano Blesa

Autor:

Laura Ruiz Arnal

Director:

Javier Valencia Julve

Facultad de Medicina
Curso 2017-18

ÍNDICE

RESUMEN	Pag. 1-2
INTRODUCCIÓN	Pag. 3-4
OBJETIVOS	Pag. 5
METODOLOGÍA	Pag. 6-7
A. Diseño del estudio.....	Pag. 6
B. Estrategia de búsqueda.....	Pag. 6
C. Palabras clave.....	Pag. 6
D. Guías y protocolos.....	Pag. 6
E. Tabla resumen de la búsqueda bibliográfica.....	Pag. 7
RESULTADOS	Pag. 8-10
▪ Características de los pacientes.....	Pag. 8
▪ Estadios.....	Pag. 8
▪ Quimiorradioterapia.....	Pag. 8
▪ Pronóstico de supervivencia.....	Pag. 8
▪ Respuesta clínica.....	Pag. 9
▪ Cirugía.....	Pag. 9
▪ Respuesta patológica.....	Pag. 10
▪ Efectos adversos.....	Pag. 10
DISCUSIÓN	Pag. 11-14
CONCLUSIONES	Pag. 15
BIBLIOGRAFÍA	Pag. 16-19
ANEXOS	Pag. 20-23

RESUMEN

Introducción: el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica se sitúa entre los diez cánceres más frecuentes del mundo, con aumento de la incidencia en los últimos años. Debido a ello, se pretende revisar en este trabajo las diversas opciones terapéuticas para esta neoplasia, enfocado a la necesidad o no de la radioterapia, y evaluar los datos de supervivencia de dicho cáncer en el Hospital Clínico Lozano Blesa.

Pacientes y metodología: pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado de la unión gastroesofágica, tratados con quimiorradioterapia seguida o no de cirugía, procedentes del hospital Clínico Lozano Blesa desde enero de 2013 a abril de 2016.

Resultados: la mediana de supervivencia para el total de la muestra fue de 13 meses. Dividiéndose según habían recibido o no cirugía, se realizó una estimación de supervivencia con el test Kaplan-Meier, resultando los primeros en un 51% de supervivencia libre de progresión a los 24 meses (sin alcanzarse la mediana de supervivencia), y en los no operados se reducía a un 31% a los 24 meses, con una mediana de 9 meses (IC 95% 2-17). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (log-rank $p=0,25$).

Conclusiones: los ensayos clínicos muestran que el tratamiento con más evidencia para este tipo de tumor es la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (multimodal). Lo más deseable en este estudio del hospital Clínico sería disponer en el futuro de una mayor muestra de pacientes con adenocarcinoma de la UGE y conseguir alcanzar la significación estadística en la estimación de la supervivencia.

ABSTRACT

Background: esophagogastric junction adenocarcinoma is found among the world's most frequent types of cancer. Its incident rate has increased in the last couple of years. Due to this, this piece of research pretends to review the different therapeutic options for this tumor, which is focused on the necessity for radiotherapy or lack of it. It also evaluates its survival rate at *Hospital Clínico Lozano Blesa*.

Patients and methods: patients treated at *Hospital Clínico Lozano Blesa* from January 2013 to April 2016, suffering from locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma, treated with chemoradiotherapy followed or not by surgery.

Results: the median survival time for the total sample was 13 months. Depending on whether or not they had gone through surgery, a survival rate was estimated using the Kaplan-Meier test. The ones who were operated on had a 51% progression-free survival rate within the next 24 months (without meeting the survival average). However, the ones who did not go through surgery had a 31% within the next 24 months with an average of 9 months (CI 95% 2 -17). These results were not statistically significant (log-rank $p=0,25$).

Conclusion: Clinical field trials show that the best evidence-based treatment for this kind of tumor is neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery (multimodal therapy). According to this study at *Hospital Clínico*, what would be most desirable is to have a larger sample of patients suffering from GE junction adenocarcinoma available and try to reach the statistically significance in the estimate for overall survival.

Palabras clave: cáncer esofágico, adenocarcinoma unión gastroesofágica, radioterapia, quimiorradioterapia.

Key words: esophageal cancer, esophagogastric junction adenocarcinoma, radiotherapy, chemoradiotherapy.

INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) los tumores de la unión esofagogástrica se clasifican junto a los tumores de esófago. La unión gastroesofágica (UGE) es un área anatómica imprecisa, de localización alrededor del cardias¹. Es por ello por lo que se utiliza una clasificación anatómica topográfica, de Siewert-Stein, para dividirlos en tres: tipo **I**, si el centro del tumor se localiza desde 1 cm por arriba de la línea Z, hasta de 5 cm en sentido oral (esófago distal); tipo **II**, desde 1cm por arriba de la línea Z hasta 2 cm por debajo de esta (cardias propiamente dicho); y tipo **III**, desde los 2cm por debajo de la línea Z hasta 5 cm en sentido caudal (subcardial)^{1,2,3}.

Actualmente, el cáncer de esófago es el tercer tumor gastrointestinal más frecuente en España y se sitúa entre los diez cánceres más frecuentes en el mundo. Es una neoplasia que ha estado incrementándose los últimos años entre las culturas occidentales, y se espera que siga creciendo^{4,5}.

España se encuentra, respecto al resto de Europa, en un término medio de incidencia (aproximadamente 8/100.000 hombres y 1/100.000 mujeres)^{5,6}. Mirando los últimos datos del INE, en 2013 hubo 1798 defunciones por cáncer de esófago⁷.

Por otro lado, se ha de tener en cuenta el tipo histológico, el 90% de los casos son carcinomas epidermoides o adenocarcinomas. El carcinoma epidermoide de esófago es globalmente el más frecuente, y se ha asociado al consumo de alcohol y tabaco⁵; el adenocarcinoma es el más común en los países occidentales, por un aumento significativo de su prevalencia en relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la infección por H. Pylori y la obesidad^{5,8}. El adenocarcinoma de esófago distal y de la unión gastroesofágica surge típicamente en un epitelio con metaplasia, circunstancia conocida como esófago de Barret^{9,10}.

En cuanto al diagnóstico, lo primero que nos planteará un paciente será la clínica, habitualmente suele ser de disfagia, pérdida de peso, dolor torácico o síntomas respiratorios; sin olvidar que en etapas iniciales generalmente es asintomático¹⁰. El siguiente paso será realizar un examen físico completo, una analítica sanguínea y una endoscopia digestiva alta. Ésta última es la técnica de elección y debe realizarse ante cualquiera de los signos de alarma mencionados, permite observar lesiones sospechosas y la toma de biopsias para la confirmación del diagnóstico^{4,11,12}.

La estadificación se seguirá a través de otras pruebas complementarias como la ecografía transesofágica, TAC, PET, broncoscopia, etc. Un correcto diagnóstico y estadificación del tumor (con sistema TNM) nos procura dar el mejor tratamiento posible a cada situación^{11,12,13}.

Existen diferentes opciones de tratamiento para el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, en ocasiones sólo se necesita una opción terapéutica^{14,15}, mientras que en otros casos el tratamiento óptimo surge de

la combinación adecuada de las mismas. En años recientes ha surgido la formación de unidades para llevar a cabo esta terapia multidisciplinar, uniendo especialidades de anatomía patológica, radiodiagnóstico, cirugía, medicina digestiva, oncología radioterápica y oncología médica^{16,17}.

Además, se debe tener en cuenta el estadio del tumor a la hora de planificar el tratamiento. Salvo raras ocasiones en que se encuentra en etapas muy tempranas, las cuales permitirían una resección endoscópica¹⁸; frecuentemente se diagnostican en estadios localizados (I, II y III) o avanzados (IV)⁴.

Para un **estadio localizado** suele intentarse un tratamiento curativo, que continúa basándose en la cirugía R0, con mucha variabilidad tanto en la preferencia de los abordajes quirúrgicos en el carcinoma esofágico, transhiatal o transtorácico, como en la administración de tratamientos complementarios^{19,20,21}.

Existe controversia entre la posibilidad dar quimioterapia única, quimiorradioterapia neoadyuvante o adyuvante, y sus variantes según sea T1b a T4a²². Se ha establecido una ventaja de supervivencia mayor en pacientes más jóvenes evidenciado por metaanálisis^{23,24}. Asimismo, ciertos ensayos apoyan la utilización de la radioterapia unida a la quimioterapia preoperatoria^{25,26,27}; incluso radioterapia por sí sola en personas ancianas, cuando se desestima la cirugía^{28,29}.

En el caso de diseminación sistémica o **avanzada** (T4b), se tratará mediante quimioterapia y medidas paliativas (prolongar la supervivencia y aliviar síntomas)^{30,31}.

Este trabajo revisa las diversas opciones terapéuticas del adenocarcinoma de la UGE, distinguiendo estadios y tipos de Siewert-Stein, enfocado a la necesidad o no de la radioterapia, conocer si aporta una mayor supervivencia o una mejora de la calidad de vida.

OBJETIVOS

- Evaluar los datos de supervivencia en el Hospital Clínico Lozano Blesa para el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, tratado con quimiorradioterapia preoperatoria.

Secundarios:

- Revisión de las pautas de tratamiento del cáncer esofágico en la actualidad.
- Contrastar dichos datos con estudios referentes del mismo campo.

MATERIAL Y METODOS

A. Diseño del estudio:

Se ha realizado una revisión de artículos científicos, ensayos clínicos, artículos basados en casos clínicos de pacientes, guías actuales de práctica médica y metaanálisis de estudios.

Posteriormente, se ha recogido los datos con SPSS de una muestra de 18 pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, procedentes del hospital Clínico Lozano Blesa. Se componen de 17 hombres y 1 mujer, tratados desde enero de 2013 a abril de 2016, revisado hasta diciembre de 2016.

Con relación al tratamiento, la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia de inducción (excepto 2 casos) en 2-3 ciclos, seguida de quimiorradioterapia en 2-3 ciclos (los agentes quimioterápicos utilizados son 5-FU y/o cisplatino y/o paclitaxel), con unas dosis de radioterapia de 45-50,4 Gy (fracciones de 1,8 Gy/sesión). A las 4-6 semanas de haber finalizado, 7 pacientes eran intervenidos quirúrgicamente (se realizaba una esofagectomía o gastrectomía con linfadenectomía según la localización del tumor).

B. Estrategia de búsqueda:

Las bases de datos consultadas han sido: Pubmed, Cochrane Plus, Scielo, Dialnet, Ibecs, Science Direct.

Además, se ha utilizado guías de uso actual (americana y española) y libros especializados en el tema.

C. Palabras clave:

Los descriptores más utilizados han sido: cáncer esofágico, adenocarcinoma UGE, radioterapia, quimiorradioterapia, esophagogastric junction adenocarcinoma, surgery, radiotherapy, chemoradiotherapy.

D. . Guías y protocolos:

Se ha empleado: guía americana de 2017 para el tratamiento del adenocarcinoma de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), así como las actualizaciones y protocolos actuales de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

E. Tabla resumen de la búsqueda bibliográfica:

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	ARTÍCULOS UTILIZADOS
Pubmed	esophagogastric junction AND adenocarcinoma	1925	22	8
	esophagogastric junction AND adenocarcinoma AND surgery	1324	11	2
	esophagogastric junction AND adenocarcinoma AND (radiotherapy OR chemoradiotherapy)	283	12	9
Cochrane Plus	Adenocarcinoma AND esofágico	7	4	3
Scielo	Cancer AND esófago	30	5	1
Dialnet	Adenocarcinoma AND unión AND esófago	5	4	1
Ibecs	Adenocarcinoma AND esófago	66	3	0
Science Direct	Adenocarcinoma AND unión AND esófago	248	10	2
	(Adenocarcinoma OR cáncer) AND esofágico	719	5	1
	(Adenocarcinoma OR cáncer) AND union AND esofágico AND tratamiento	255	4	2

RESULTADOS

Características de los pacientes

La edad promedio de los pacientes fue de 63 años, con rango entre 38 y 79 años. Dicho estudio contó con un seguimiento promedio de 20,5, con un máximo de 62,88 meses (*ver tabla 1, anexo 1*). Ningún paciente se perdió durante el seguimiento.

Tabla 1

seguimiento		
N	Valid	18
	Missing	0
Mean		20,4574
Median		13,3870
Std. Deviation		17,3841
Minimum		5,03
Maximum		62,88

Estadios

Se encontraban entre el IIB-IV, estadios necesarios para plantearse quimiorradioterapia como parte del protocolo del hospital (siguiendo las directrices de la guía de NCCN). En cuanto al TNM, en el tamaño había un 11,1% de casos T2, 38,9% de T3 y 16,7% de T4; y en la diseminación linfática fueron un 5,6% de N0, 22,2% de N1, 27,8 de N2 y 33,3% de N3.

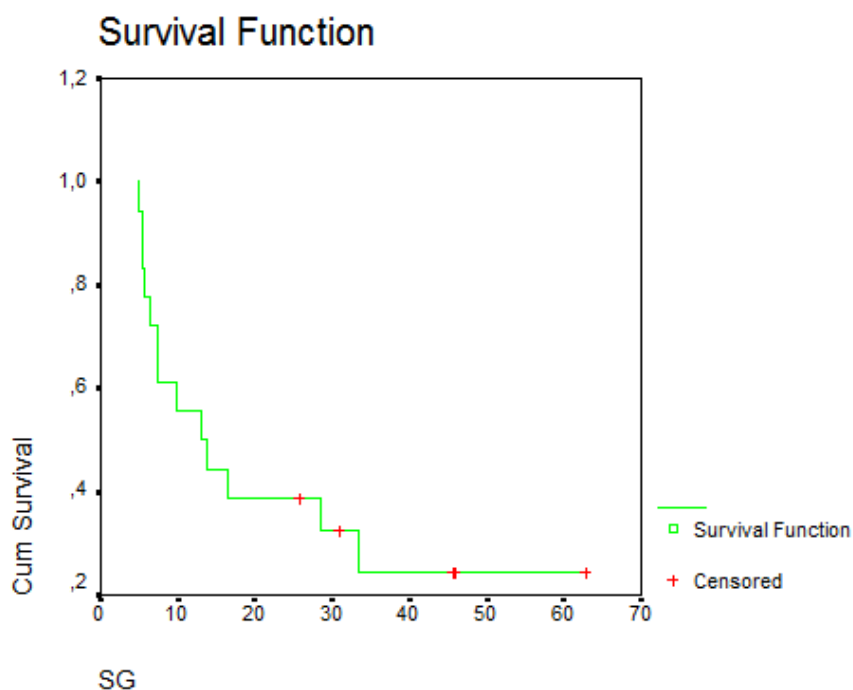
Quimiorradioterapia:

Debido a ser el tratamiento estándar del hospital, todos los pacientes deben recibir quimiorradioterapia neoadyuvante (si posteriormente eran operados) o quimiorradioterapia exclusiva. La quimioterapia utilizada más frecuente es el 5-FU (en un 50%), seguida del cisplatino (16,6%) y la combinación de cisplatino con paclitaxel (5,6%); quedando un 27,8% a los que no pudo ser administrada por diversas causas (toxicidad previa, deterioro estado general o progresión durante el tratamiento). Se aplicó radioterapia a todos, diferenciando la dosis de 45 Gy al 77,8% y 50,4 Gy al 22,2%.

Pronóstico de supervivencia

Al cierre del estudio, continúan vivos un 27,78% de pacientes. Realizando una estimación de la supervivencia con el test de Kaplan-Meier, la mediana de supervivencia para el total de la muestra es de 13 meses (*ver tabla 2, anexo 2*).

Tabla 2



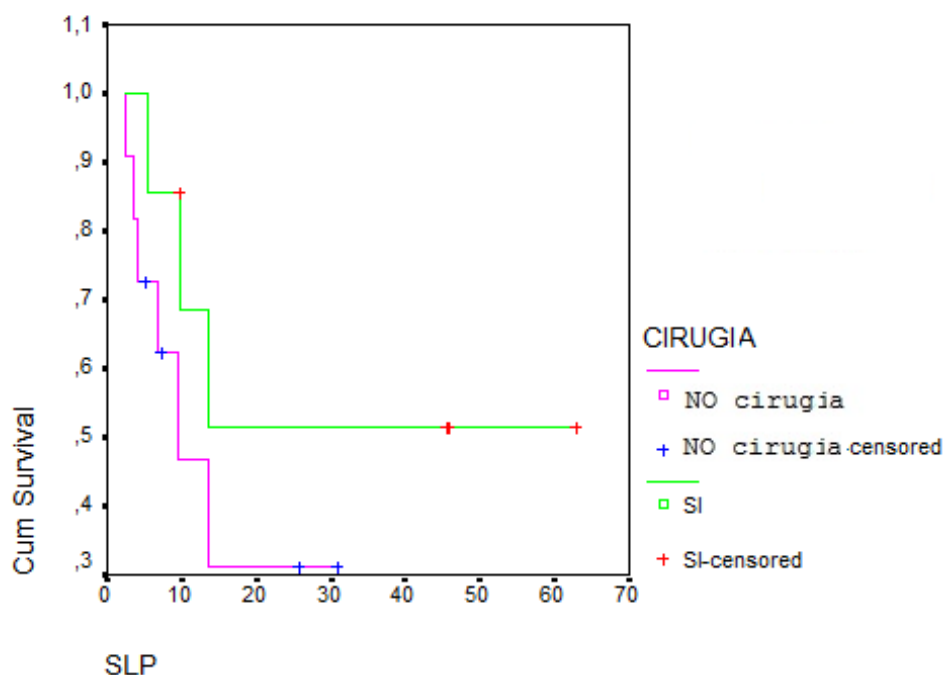
Respuesta clínica

Tras la quimiorradioterapia recibida, se objetivó que lo más frecuente era una respuesta parcial, con 6 casos (un 33,3%), y la respuesta completa (también un 33,3%). El resto se dividió en 3 pacientes con progresión de la clínica y 3 tuvieron estabilización (16,6% en ambos).

Cirugía

El 38,9% de la muestra había sido intervenida quirúrgicamente (cumpliendo criterios de reseccabilidad y operabilidad del propio paciente). Es interesante aplicar la curva a los individuos según han recibido cirugía o no para su tumor. Para pacientes con extirpación quirúrgica del adenocarcinoma, resultaban en un 51% de supervivencia libre de progresión a los 24 meses, sin alcanzarse la mediana de supervivencia. Si no habían sido operados, se reducía a un 31% a los 24 meses, con una mediana de 9 meses (IC 95% 2-17), (ver tabla 3, anexo 3). Estos resultados no son estadísticamente significativos (log-rank $p=0,25$).

Tabla 3
Survival Functions



Respuesta patológica

De las 7 piezas analizadas, se ha encontrado una respuesta patológica completa en 1 caso (14,2%), frente a 4 (57,1%) con respuestas parciales y 2 (28,5%) con enfermedad estable.

Efectos adversos

Se incluye en la revisión los porcentajes de toxicidades post-tratamiento relativas a: 100% esófago-faringe, 27,8% digestiva alta, 5,6% digestiva baja, 11,1% astenia y 5,6% pulmonar (ver anexo 4). A destacar en la toxicidad esófago-faringe, (prácticamente constante en tratamientos radioterápicos de esta localización) se divide de menor a mayor gravedad, un 77,8% grado I, 16,7% grado II y 5,6% grado III (ver tabla 4).

Tabla 4
Toxicidad Faringe-Esófago

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Grado I	14	77,8	77,8	77,8
	Grado II	3	16,7	16,7	94,4
	Grado III	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

DISCUSIÓN

Existe una alta controversia en lo que concierne al tratamiento del adenocarcinoma de la unión esofágica y, es por ello, que se han planteado múltiples variantes interdisciplinarias de estrategias terapéuticas. En esta revisión se trata de considerar las posibilidades para la neoplasia localmente avanzada y comparar las estadísticas de estudios referentes con los datos obtenidos en este estudio.

A menudo se enfrenta la posibilidad de si basta la cirugía por sí sola o se debe añadir quimioterapia (Qt) neoadyuvante. El estudio MAGIC³² considera que, para los adenocarcinomas esofagogástricos, un régimen perioperatorio de Qt (epirubicina, cisplatino y 5-FU) descendía el tamaño y estadio del tumor y aumentaba la supervivencia, dividiendo los sujetos en un grupo de cirugía única (253 pacientes) y Qt perioperatoria más cirugía (250 pacientes). Era superior la supervivencia global a los 5 años en el primer grupo (38% y 24% respectivamente). Cabe destacar que sólo el 11,5% eran tumores pertenecientes a la UGE.

Asimismo, es frecuente contrastar la radioquimioterapia neoadyuvante (RtQt) frente a la cirugía sola, en cáncer localmente avanzado. En el ensayo CROSS³³ tratan esta cuestión, que incluye 277 pacientes con adenocarcinoma T1N1 o T2-3 N0-1. Se daba a un grupo RtQt (carboplatino y paclitaxel 5 semanas, 41,4 Gy en 23 fracciones) seguida a las 4-6 semanas de cirugía, mientras el control sólo era intervenido quirúrgicamente. En el primer caso, la mediana de supervivencia era 49,4 meses, en el segundo era de 24 meses. Además, la asociación de RtQt neoadyuvante permitió unos márgenes de resección R0 en el 92%, en vez del 69% en cirugía aislada.

También se ve apoyada la decisión de dar RtQt perioperatoria en un metaanálisis²³ de 14 ECA, con un total de 2422 pacientes elegibles. La Qt perioperatoria se asoció a una supervivencia libre de enfermedad más prolongada, tasas de resección R0 mayores y un estadio tumoral más favorable tras la resección. Existe una tendencia hacia una ventaja de supervivencia mayor para los tumores de la UGE en comparación con otros sitios (esta revisión junta adenocarcinomas de UGE, esófago y gástricos), y para la QtRt en comparación con Qt en los tumores esofágicos y de la UGE. El análisis de variables múltiples demostró que el sitio del tumor, el estado funcional y la edad (pacientes más jóvenes tienen mayor ventaja) presentan un efecto significativo independiente en la supervivencia.

Dentro del tratamiento neoadyuvante, se puede comparar la Qt única o la RtQt, como aparece en el ensayo POET²⁵. Se confrontaba un grupo con Qt de inducción (cisplatino, 5-FU y leucovorina en 2 ciclos, de 13 semanas) y a las 3-4 semanas cirugía; con el otro que recibía RtQt (misma Qt de inducción que el anterior, después 30 Gy de radiación en 15 fracciones junto con cisplatino 1 semana) y cirugía (en 3-4 semanas). El uso de la RtQt tuvo una mayor probabilidad de respuesta patológica completa (15,6% vs. 2%) o de ganglios linfáticos libres del tumor a la resección (64,4% vs. 37,7%),

incluso realizando la cirugía a las 3 semanas de la RtQt. La adición de radioterapia preoperatoria incrementaba supervivencia a 3 años del 27,7% al 47,4% (log-rank $p=0,07$). El problema de esta investigación fue su cierre prematuro con un total de 126 pacientes, con lo que no alcanzaron significación estadística.

Varios estudios^{34,35} han demostrado que no hay una mejora en la aplicación de Radioterapia por sí sola. En el ensayo clínico de RTOG (85-01)³⁶ se investigaba la diferencia entre la QtRt y la Rt aislada: a 61 pacientes se les administraba cisplatino y 5-FU en 4 semanas, más 30 Gy en 15 fracciones; y el otro grupo de 62 pacientes recibía 50 Gy en 25 fracciones. Quedaba patente el aumento de supervivencia a los 5 años con la terapia combinada (26%) contra la Rt sola (0%). No se vieron diferencias estadísticas en la supervivencia relacionadas con la histología en tratados con RtQt. Los autores refieren que podría haberse reducido la eficacia de la RtQt al no alcanzarse la dosis estándar de Rt.

Otro dato que cabe destacar es la dosis de Rt a utilizar, si resulta mejor una dosis mayor o no compensa por sus efectos adversos tóxicos. En el estudio INT 0123³⁷ se tomó una muestra de 236 enfermos con estadio T1-T4 y N0-1, dando a unos QtRt con una dosis superior de 64,8 Gy vs la dosis estándar de 50,4 Gy (la Qt fue igual para ambos, 4 ciclos de 5-FU y cisplatino). No hubo diferencias significativas en la mediana de supervivencia (13 y 18,1 meses respectivamente) o de supervivencia a los 2 años (31% y 40%); con lo que se concluía que una alta dosis de Rt no consigue disminuir la mortalidad.

Tomando como referencia los datos de la muestra del hospital Clínico Universitario (HCU), y pese a que el tamaño de muestra es menor, se ajusta más al término de adenocarcinoma localmente avanzado (T2-T4, N0-N3, M0). La distribución por edad resulta parecida a los ensayos, y según el sexo sí hay más disparidad al contar con una sola mujer.

En cuanto al tratamiento, se comparten las directrices terapéuticas del estudio CROSS de administrar RtQt y 41,4-50,4 Gy; los agentes quimioterápicos usados en el Clínico coinciden con los de la mayoría de ensayos (difieren uno de cada tres empleados); al igual que se dan en 4-5 ciclos preoperatorios, sólo un estudio²⁵ lo elevaba a 12 ciclos.

Gracias a los metaanálisis del tema, se comprueba la mejora de resultados aplicando un tratamiento intermodal (siguiendo el orden mencionado), en vez de quitando la opción de Rt; o restando la cirugía, como en el presente estudio (asociada menor supervivencia, con una mediana de 9 meses).

La radioterapia se aplica generalmente entre 30-50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy diarias, y el rango de la muestra se ajustaba a los estándares recomendados de 41,4-50,4 Gy. Únicamente un estudio barajaba dosis más elevadas de 64,8 Gy³⁷ y se demostraba que en esos pacientes disminuía la mediana de supervivencia. Actualmente, en gran parte de los estudios y en

el HCU, se utiliza la radioterapia de haz externo (EBT) con la técnica de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), que ajusta la radiación al tumor de forma más precisa y permite dosis más altas de radiación, dejando un margen de 1,5 cm de volumen tumoral (GTV).

No se puede equiparar medianas de supervivencia al no haber sido alcanzada en el grupo operado del hospital Clínico. Los ensayos clínicos suelen hablar de la supervivencia global a 5 años, encontrando los resultados de: 26% en el RTOG 85-01³⁶ y 38% en el MAGIC³² en los grupos sometidos a RtQt más cirugía, y en el POET tenemos un 47,4%²⁵ de supervivencia a los 3 años, con lo que sí se podría hacer una referencia al 51% de supervivencia a los 3 y 5 años (en el control que recibía cirugía) de la muestra estudiada.

Si se contrasta la respuesta patológica, vista en el ensayo POET, en él se observaba una respuesta patológica completa de 15,6% con la RtQt y cirugía (a recordar que usaban dosis inferior de 30 Gy), muy cercano al 14,2% del grupo semejante de este estudio.

La estrategia de tratamiento que se plantea, añadiendo más modalidades, hace cuestionarse el punto de inflexión en que resulte mayor el daño causado que el beneficio. Por ello, se ha estudiado la adecuada dosis de Rt y los efectos adversos derivados de la RtQt. Se ve poco mencionada las toxicidades postRt, la más frecuente es la esofagitis (entre un 12%-70% según artículos), descontando que el grado I-II puede no tenerse en cuenta en ellos; el 100% de los pacientes del hospital Clínico lo habían sufrido, pero el 77,8% pertenecía al grado más leve (I).

Resumen de estudios comparativos seleccionados:

Estudios	Régimen tratamiento	Nº pacientes	Histología	Conclusiones
MAGIC ³²	ECF x 3 → Cirugía → ECF x 3 vs Cirugía sola	503	AdenoCA 100% UGE 11,5%	SG 5 años 38% vs 24% (p=.004)
CROSS ³³	CbPa x 5 + 41,4Gy → cirugía vs Cirugía sola	418	AdenoCA 75% UGE 82%	Mediana SG 49,4m vs 24m (p=.003)
Meta- análisis ²³	14 ECA: Qt/QtRt → Cirugía vs Cirugía sola	2422	AdenoCA 100% UGE, esofágicos y gástricos	Superioridad de Qt/QtRt
POET ²⁵	CFL x 12 → Cirugía vs CFL x 12 → 30Gy+C → Cirugía	126	AdenoCA 100% UGE 100%	Mayor rPC (15,6%) y supervivencia (47,4%) a los 3 años con RtQt. No significación estadística (p=.07)
RTOG 85-01 ³⁶	CF x 4 + 30Gy vs Rt 50Gy	123	AdenoCA 18% Esofágico 100%	Mayor SG a los 5 años con QtRt (26%) vs Rt (0%).
INT 0123 ³⁷	CF x 5 + 64,8Gy → Cirugía vs CF x 5 + 50,4Gy → Cirugía	236	AdenoCA 64%	No hay diferencias significativas en dar dosis superior de Rt.

Abreviaciones: ECF: epirubicina/cisplatino/5-FU. AdenoCA: Adenocarcinoma. UGE: Unión Gastroesofágica. SG: Supervivencia Global. CbPa: carboplatino/paclitaxel. CFL: Cisplatino/5-FU/Leucovorina. rPC: Respuesta Patológica Completa.

CONCLUSIONES

El tratamiento óptimo para el adenocarcinoma localmente avanzado de la unión gastroesofágica, con más evidencia, es la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (multimodal).

Resulta muy importante la clasificación de Siewert para poder dividir el I-II como una aproximación de cáncer esofágico y el III como un cáncer gástrico, al igual que diferenciar histológicamente el adenocarcinoma del de células escamosas, y así elegir el abordaje terapéutico adecuado.

La radioterapia ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes frente a la quimioterapia única en el tratamiento preoperatorio. Se ha avanzado en las aplicaciones de radioterapia para poder administrarla a la mayor dosis posible evitando irradiar otros órganos, estandarizándose la dosis (Gy) e individualizándola a cada paciente.

Se están investigando nuevas dianas terapéuticas en la inmunoterapia, tales como ramucirumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del VEGFR2), el pembrolizumab (anticuerpo monoclonal contra PD-1), o el trastuzumab (anti-HER2 en tumores con sobreexpresión del mismo).

Falta una recolección sistemática de efectos adversos y toxicidades derivadas del tratamiento. La mayoría de ensayos no las recogen completamente, ni de forma homogénea, y, aunque no parece que aumenten la morbimortalidad quirúrgica, sería lo más idóneo para poder compararlas. En general aparecen sólo las toxicidades agudas (esofagitis, hematológicas, astenia...) y las tardías son poco comentadas.

Lo más deseable en este estudio del hospital Clínico sería disponer en el futuro de una mayor muestra de pacientes con adenocarcinoma de la UGE y conseguir alcanzar la significación estadística en la estimación de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Cáncer de esófago [citado 02 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/esofago?showall=1#OIdIYs0X4A4wTDz2.99>
2. Rodríguez R, Díaz I, Flórez A, Donado F. Neoplasias de la unión esofagogástrica: presentación de tres casos. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2015 June [cited 2018 Jan 30]; 30(2): 219-224. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000200012&lng=en.
3. Goto, H., Tokunaga, M., Miki, Y., Makuuchi, R., Sugisawa, N., Tanizawa, Y., Terashima, M. (2015). The optimal extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and Siewert type III patients. *Gastric Cancer*, 18(2), 375–381. <http://doi.org/10.1007/s10120-014-0364-0>
4. J. Encinas de la Iglesia, M.A. Corral de la Calle, G.C. Fernández Pérez, R. Ruano Pérez, A. Álvarez Delgado. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. *Radiología*. 2016;58(5):352-365. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.06.004>. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833816300741>
5. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302-317.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053.
6. Hur C, Miller M, Kong CY, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer*. 2013; 119:1149–1158.
7. Instituto Nacional de Estadística. [Internet] Defunciones por cáncer de esófago. [citado 02 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
8. Chow W, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF. The Relation of Gastroesophageal Reflux Disease and Its Treatment to Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia. *JAMA*. 1995;274(6):474–477. doi:10.1001/jama.1995.03530060048032
9. Ramirez A, Fluxá F. Esófago de Barrett: Revisión de la literatura. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(5) 557-564.
10. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett’s Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(2):203-231. doi: 10.1016/j.gtc.2015.02.001.
11. Cintra Brooks S, Cintra Pérez A, Cintra Pérez S. Cáncer de esófago. Revisión actualizada. *Revista de Información Científica* [Internet].

- 2016 [citado 2018 Ene 30];95(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/97>.
12. Gómez Senent S. Cáncer de esófago, un nuevo reto diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(18):706–707.
 13. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2016.
 14. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(26):7933-7943. doi:10.3748/wjg.v21.i26.7933.
 15. Zhou J, Wang H, Niu Z, et al. Comparisons of Clinical Outcomes and Prognoses in Patients With Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, by Transthoracic and Transabdominal Hiatal Approaches: A Teaching Hospital Retrospective Cohort Study. *Xie. M, ed. Medicine*. 2015;94(50): e2277. doi:10.1097/MD.0000000000002277.
 16. Purwar P, Bambarkar S, Jiwnani S, Karimundackal G, Laskar SG, Pramesh CS. Multimodality Management of Esophageal Cancer. *The Indian Journal of Surgery*. 2014;76(6):494-503. doi:10.1007/s12262-014-1163-x.
 17. Farran Teixidor L, Llop Talaverón J, Galán Guzmán M, Aranda Danso H, Miró Martín M, Bettónica Larrañaga C et al. Resultados de la esofagectomía por cáncer tras la creación de un Comité de Tumores Esofagogástricos. *Cir Esp* 2013; 91(8): 517 – 523.
 18. Gong E.J., Kim D.H., Ahn, J.Y. et al. *Gastric Cancer* 2017; 20 (Suppl 1): 84. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0679-0>.
 19. Escrig J, Mingol F, Martí R, Puche J, Trullenque R, Barreras JA et al. Resultados iniciales del registro de carcinomas esófago-gástricos de la Comunidad Valenciana. *Cir Esp* 2017; 95(8): 428 – 436. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.07.004>.
 20. Fuchs H, Hölscher AH, Leers J et al (2016) Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer* 19(1):312–317.
 21. Kauppila JH, Lagergren J. The surgical management of esophago-gastric junctional cancer. *Surg Oncol*. 2016 Dec;25(4):394-400. doi: 10.1016/j.suronc.2016.09.004.
 22. Vellayappan B, Soon Y, Ku G, Leong C, Lu J, Tey J. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 8. Art. No.: CD010511. DOI: 10.1002/14651858.CD010511.
 23. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger T, Jensen K. Quimio(radio)terapia perioperatoria versus

- cirugía primaria para el adenocarcinoma resecable del estómago, la unión gastroesofágica y el esófago inferior. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 5. Art. No.: CD008107. DOI: 10.1002/14651858.CD008107.
24. Ilson DH. Adenocarcinoma of the esophagus: controversies and consensus. *Chin Clin Oncol* 2017;6(5):52. DOI: 10.21037/cco.2017.09.02.
 25. Stahl M., Walz M.K., Riera-Knorrenschild J., Stuschke M., Sandermann A., Bitzer M., Wilke H., Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug; 81:183-190. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
 26. Favi F., Bollschweiler E., Berlth F., Plum P., Hecheler D., Alakus H. et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus? A propensity score-matched study. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1572-1580. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.06.003.
 27. Tai P, Yu E. Esophageal cancer management controversies: Radiation oncology point of view. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(8): 263-274. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.263.
 28. Zhang W, Wang Q, Li T, et al. External beam radiation and high-dose-rate brachytherapy for elderly patients with gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;9(4):330-337. doi:10.5114/jcb.2017.69334.
 29. Wang Q, Liu H, Jia X, Liu B, Wan X. Combined neutron brachytherapy with external beam radiation in patients with inoperable gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Tumori*. 2014 Jul-Aug;100(4):470-5. doi: 10.1700/1636.17916.
 30. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, Kuipers EJ, Spaander MCW. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD004063. DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub4.
 31. Kim BJ, Kim JH, Jang HJ, Kim HS. The role of anti-EGFR agents in the first-line treatment of advanced esophago-gastric adenocarcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(58):99033-99040. doi:10.18632/oncotarget.20958.
 32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.

33. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
34. Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Feb;16(2):325-7. doi: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90323-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90323-4).
35. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* 1991 Aug;173(2):123-30.
36. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1623-1627. doi:10.1001/jama.281.17.1623.
37. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1167-74. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167.

ANEXOS

ANEXO 1:

seguimiento

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 5,03	1	5,6	5,6	5,6
5,29	2	11,1	11,1	16,7
5,65	1	5,6	5,6	22,2
6,41	1	5,6	5,6	27,8
7,26	1	5,6	5,6	33,3
7,39	1	5,6	5,6	38,9
9,76	1	5,6	5,6	44,4
12,94	1	5,6	5,6	50,0
13,83	1	5,6	5,6	55,6
16,46	1	5,6	5,6	61,1
25,69	1	5,6	5,6	66,7
28,55	1	5,6	5,6	72,2
30,91	1	5,6	5,6	77,8
33,48	1	5,6	5,6	83,3
45,60	1	5,6	5,6	88,9
45,83	1	5,6	5,6	94,4
62,88	1	5,6	5,6	100,0
Total	18	100,0	100,0	

ANEXO 2:

Kaplan-Meier

Survival Analysis for SG

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
5	EXITUS	,9444	,0540	1	17
5	EXITUS			2	16
5	EXITUS	,8333	,0878	3	15
6	EXITUS	,7778	,0980	4	14
6	EXITUS	,7222	,1056	5	13
7	EXITUS	,6667	,1111	6	12
7	EXITUS	,6111	,1149	7	11
10	EXITUS	,5556	,1171	8	10
13	EXITUS	,5000	,1179	9	9
14	EXITUS	,4444	,1171	10	8
16	EXITUS	,3889	,1149	11	7
26	vivo			11	6
29	EXITUS	,3241	,1126	12	5
31	vivo			12	4
33	EXITUS	,2431	,1098	13	3
46	vivo			13	2
46	vivo			13	1
63	vivo			13	0

Number of Cases: 18 Censored: 5 (27,78%) Events: 13

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	25	6	(14; 36)
(Limited to	63)		
Median:	13	4	(4; 21)

ANEXO 3:

Kaplan-Meier

Survival Analysis for SLP

Factor CIRUGIA = SI

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
5	si	,8571	,1323	1	6
10	no			1	5
10	si	,6857	,1863	2	4
14	si	,5143	,2039	3	3
46	no			3	2
46	no			3	1
63	no			3	0

Number of Cases: 7 Censored: 4 (57,14%) Events: 3

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	37	11	(16; 58)
(Limited to	63)		
Median:	,	,	(,; ,)

Factor CIRUGIA = NO CIRUGIA

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
3	si	,9091	,0867	1	10
3	si	,8182	,1163	2	9
4	si	,7273	,1343	3	8
5	no			3	7
7	si	,6234	,1500	4	6
7	no			4	5
7	no			4	4
9	si	,4675	,1757	5	3
13	si	,3117	,1730	6	2
26	no			6	1
31	no			6	0

Number of Cases: 11 Censored: 5 (45,45%) Events: 6

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	15	4	(7; 23)
(Limited to	31)		
Median:	9	4	(2; 17)

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for CIRUGIA

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,28	1	,2586

ANEXO 4:

Toxicidad Faringe-Esófago

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Grado I	14	77,8	77,8	77,8
	Grado II	3	16,7	16,7	94,4
	Grado III	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Toxicidad digestiva alta

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	sin toxicidad	13	72,2	72,2	72,2
	Grado I	4	22,2	22,2	94,4
	Grado II	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Toxicidad Pulmonar

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sin toxicidad	17	94,4	94,4	94,4
	Grado I	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Toxicidad digestiva baja

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	sin toxicidad	17	94,4	94,4	94,4
	Grado I	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

ASTENIA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sin astenia	16	88,9	88,9	88,9
	Grado I	2	11,1	11,1	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Respuesta patológica

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ypRP	4	22,2	57,1	57,1
	ypRC	1	5,6	14,3	71,4
	ypEE	2	11,1	28,6	100,0
	Total	7	38,9	100,0	
Missing	System	11	61,1		
Total		18	100,0		

CIRUGÍA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SI	7	38,9	38,9	38,9
	NO cirugía-a	11	61,1	61,1	100,0
Total		18	100,0	100,0	

Respuesta clínica

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RP	5	27,8	33,3	33,3
	RC	5	27,8	33,3	66,7
	EE	2	11,1	13,3	80,0
	PR	3	16,7	20,0	100,0
	Total	15	83,3	100,0	
Missing	System	3	16,7		
Total		18	100,0		

ESTADIO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	IIB	1	5,6	5,6	5,6
	IIIA	1	5,6	5,6	11,1
	IIIB	6	33,3	33,3	44,4
	IIIC	5	27,8	27,8	72,2
	IV	5	27,8	27,8	100,0
Total		18	100,0	100,0	

