



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA
DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA TRATADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLÓGICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ELIZABETH GARCÍA GARCÍA

DR. GERMÁN CALDERILLO RUÍZ

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 30 |
| JUSTIFICACIÓN | 31 |
| OBJETIVOS | 32 |
| METODOLOGÍA | 32 |
| Diseño de investigación | 32 |
| Descripción y análisis de datos | 32 |
| Criterios de inclusión | 32 |
| Criterios de exclusión | 32 |
| Criterios de eliminación | 33 |
| Variables | 33 |
| RESULTADOS | 34 |
| DISCUSIÓN | 44 |
| CONCLUSIONES | 47 |
| BIBLIOGRAFÍA | 48 |

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la unión gastroesofágica (UGE) representa el 27% de los tumores gástricos, con un aumento en la incidencia en países de occidente. Esto se ha atribuido principalmente a un incremento en la tasa de obesidad, por una mayor probabilidad de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) condicionando la aparición de esófago de Barrett y progresión a adenocarcinoma. (1, 2)

La definición de cáncer de la UGE es controvertida, ha recibido el nombre de cáncer de esófago distal, cáncer gástrico proximal o cáncer de cardias, lo que ha ocasionado discrepancia en la clasificación, fisiopatología, abordaje quirúrgico y pronóstico.

La importancia de una definición precisa y reproducible radica en la biología del tumor, el manejo y el pronóstico, este último se considera desfavorable al compararlo con el de los tumores esofágicos y gástricos. Incluso dentro de los tumores de la UGE su comportamiento es heterogéneo. De acuerdo a algunos estudios los tumores Siewert Tipo II y III tienen un mejor pronóstico que los Siewert I. Los tumores de la UGE tienen un patrón de invasión local temprana y diseminación sistémica. (3)

En México se ha identificado un cambio en la frecuencia de los tipos histológicos en cáncer de la UGE, con un incremento en la frecuencia de adenocarcinoma, sobrepasando los casos de carcinoma epidermoide, esto en relación a factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, modificaciones en la dieta y disminución en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). (4)

Aunque se ha demostrado que el tratamiento con quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia neoadyuvante mejora los desenlaces oncológicos y resultados quirúrgicos en pacientes con cáncer de la UGE localmente avanzado, aún está en duda cual es la estrategia óptima debido a la heterogeneidad de los estudios. (5)

El cáncer de la UGE es una entidad propia, con presentación y pronóstico que difiere de los tumores de esófago y tumores gástricos. Al día de hoy la estrategia terapéutica sigue siendo controversial debido a la evidencia limitada en el manejo de esta neoplasia.

El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, clinico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

MARCO TEÓRICO

Definición

Se trata de una “zona de enfermedad”, la UGE forma el límite entre el esófago distal y el estómago proximal y normalmente es donde el epitelio escamoso del esófago hace la transición hacia el epitelio columnar del cardias gástrico. La mayoría de las neoplasias que surgen en la UGE se clasifican como adenocarcinoma y el resto como carcinoma epidermoide.

(6)

Epidemiología

En Europa y Estados Unidos la incidencia de adenocarcinoma de la UGE representa una tercera parte de los adenocarcinomas esofagogástricos a diferencia de los países de oriente donde no va más allá del 10%. En Estados Unidos se estima una incidencia de 3.1/100,000 personas. Esta diferencia epidemiológica refleja la distribución geográfica de los factores de riesgo relacionados con el cáncer de la UGE, que incluyen principalmente hábitos del estilo de vida y factores ambientales. (7) (8)

En general los pacientes con adenocarcinoma de la UGE tiene mal pronóstico, con una supervivencia global general a 5 años menor al 25% debido al diagnóstico tardío y la rápida diseminación tumoral. (9)

La mayoría de los adenocarcinomas de la UGE se diagnostican en etapas localmente avanzada o metastásica con tasa de supervivencia a 5 años de 12% y 2% respectivamente. (6)

Anatomía

El esófago se extiende desde la hipofaringe hasta el estómago, con una longitud aproximada de 18 a 25 cm. El cáncer esofágico puede diseminarse por extensión directa, linfática y

hematógena. La ausencia de serosa juega un papel crucial en la extensión directa y local de la neoplasia. (10)

El punto anatómico de referencia más importante para designar la UGE es el ángulo de His (región en la que se encuentran la pared lateral del esófago con la cara medial de la cúpula del estómago en un ángulo agudo). Este punto de referencia suele modificarse en presencia de hernias hiatales severas o ante la presencia de tumores de la UGE.

Endoscópicamente el extremo proximal de los pliegues longitudinales de la mucosa gástrica y el extremo distal de los vasos longitudinales en empalizada del esófago marcan los bordes de la UGE. (8)

Clasificación

En 1996 Siewert introdujo un sistema para separar los tumores de la UGE en 3 tipos, basado en su relación con el epicentro del tumor mediante endoscopia (Figura 1). Los tumores con un epicentro de 1 a 5 cm por encima de la UGE se consideran tumores esofágicos tipo I o distales, los que se encuentran 1 cm arriba o 2 cm hacia abajo de la UGE son tumores tipo II o de la UGE verdadera, y aquellos con un epicentro de 2 a 5 cm distales a la UGE son tumores tipo III. Esta clasificación es ampliamente utilizada como criterio para decidir el mejor procedimiento quirúrgico en relación con el área de metástasis ganglionar. (11)

La clasificación de Siewert tienen implicaciones en la diseminación linfática. Los tumores tipo I metastatizan a ganglios paraesofágicos del mediastino inferior y en ganglios abdominales superiores. Los tumores tipo III diseminan predominantemente en ganglios abdominales de manera similar al cáncer gástrico. Los tumores tipo II diseminan a ganglios mediastino posterior y abdominales, incluidos los de la curvatura menor, la arteria izquierda y el tronco celíaco.

En 2016 la Clasificación de Tumores Malignos, TNM (tumor, ganglios, metástasis) definió el cáncer de la UGE como aquellos tumores cuyo epicentro se encuentra a 2 cm proximal o distal

a la UGE (Figura 2). Los tumores con epicentro en los 2 cm después de la UGE o aquellos dentro de los 2 cm de la UGE pero sin involucrarla. (12)

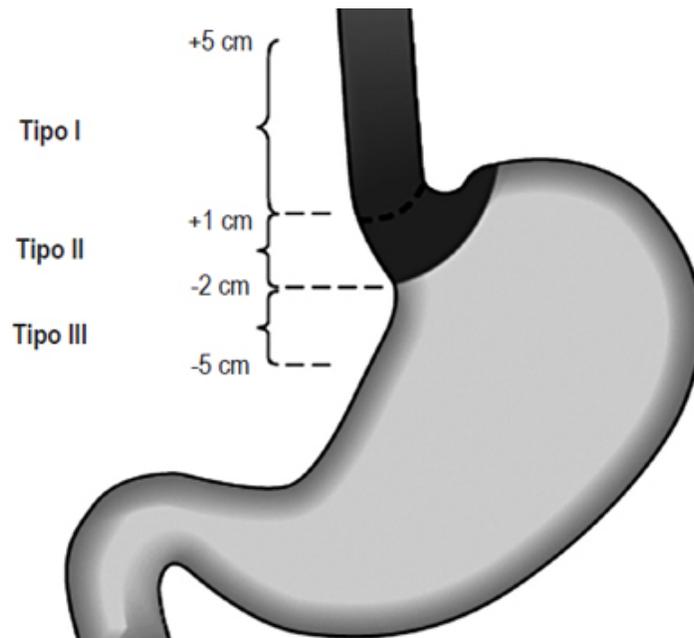


Figura 1. Clasificación de Siewert



Figura 2. Clasificación de TNM

Histología

Lesiones precursoras

La metaplasia intestinal, lesión precursora de cáncer, caracterizada por un cambio en el epitelio que recubre el estómago y esófago, se divide en completa e incompleta.

La metaplasia intestinal completa se encuentra comúnmente en el antro gástrico y en el esófago de Barrett. En esófago de Barrett la metaplasia intestinal incompleta también se llama metaplasia especializada. El epitelio metaplásico muestra una mezcla de células caliciformes sobre un fondo de células columnares, contienen sialomucina ácida y mucina neutra de las células gástricas normales. Ambas proteínas del núcleo de mucina que se utilizan para clasificar las lesiones de tipo gástrico e intestinal, se encuentran en el epitelio especializado. Entonces, tanto MUC2, MUC3 que se observan normalmente en el epitelio intestinal, como MUC1, MUC5AC y MUC6 características del epitelio gástrico, se encuentran en la metaplasia intestinal incompleta. La metaplasia intestinal completa tiene un revestimiento epitelio repleto de enteritos y células caliciformes que secretan sialomucinas y contienen mucina intestinal MUC2, pero sin proteínas del núcleo de mucina gástrica. (13)

Histología UGE

La mucosa epidermoide, las glándulas y los conductos esofágicos profundos son exclusivos del esófago y están ausentes en el estómago, lo que hace que estos puntos de referencia histológicos sean el estándar de oro para definir histológicamente la UGE. (8)

La histología más común en los tumores de la UGE es el adenocarcinoma, que representa más del 90% de los casos.

Históricamente los adenocarcinomas se han dividido en dos subtipos de acuerdo a la clasificación de Laurén: intestinal (formador de glándulas) y difuso (compuestos de células discohesivas). Las diferencias morfológicas se deben a alteraciones genéticas y epigenéticas.

Los tumores intestinales son más comunes en hombres de edades avanzadas y se asocian con un mejor pronóstico. El subtipo difuso puede presentar varios tipos de células, como células en

anillo de sello, histiocitos, linfocitos y eosinófilos. Estos tumores son más frecuentes en pacientes jóvenes y se asocian a un peor pronóstico.

Recientemente la WHO (World Health Organization) clasificó los subtipos histológicos como: papilar, tubular bien diferenciado, tubular moderadamente diferenciado y tubular pobremente diferenciado, que eran previamente conocidos como intestinales en la clasificación de Laurén y los difusos ahora se clasifican como discohesivos fenotipo en anillo de células y discohesivo con otros tipos celulares.

Biomarcadores

Debido a que esta neoplasia se categoriza de acuerdo al estatus de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) por inmunohistoquímica (IHQ), inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, microsatellite instability-high) por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o deficiencia de reparación de apareamiento erróneo (dMMR, mismatch repair deficient) por IHQ y expresión de PD-L1 por IHQ. La secuenciación de nueva generación (NGS) se recomienda cuando no es posible realizar las pruebas anteriores, el tejido es limitado o si se realizaron las pruebas anteriores y existe tejido adicional.

Se requiere de la determinación de estos biomarcadores para facilitar el manejo en este grupo de pacientes. El tipo de histología toma importancia al momento de solicitar los biomarcadores; HER2 se realiza únicamente en adenocarcinomas.

La expresión de PD-L1 es cuantificada y reportada como puntuación positiva combinada (CPS, combined positive score) basado en el examen de ≥ 100 células tumorales. CPS es el número de células teñidas de PD-L1 (es decir, células tumorales, linfocitos, macrófagos) dividido entre el número total de células tumorales viables, multiplicado por 100. Un CPS ≥ 1 indica expresión de PD-L1 positiva. (14)

Fisiopatología

Se han considerado dos vías responsables en el desarrollo de adenocarcinoma de la UGE:

- Vía intestinal (displasia de las células caliciformes/metaplasia intestinal)
- Vía no intestinal (displasia de la mucosa glandular sin incluir la mucosa del cardias gástrico, “*no-cardias*”)

Los adenocarcinomas de la UGE asociados a mucosa tipo-intestinal (ejemplo, pacientes con ERGE y esófago de Barrett) tienen un mejor pronóstico que aquellos adenocarcinomas asociados a mucosa tipo-cardias.

Los adenocarcinomas de la UGE tienen dos etiologías, esofágica y gástrica. Al compararse el adenocarcinoma esofágico con el adenocarcinoma gástrico subtipo intestinal *no-cardias*, éste último se caracteriza por pangastritis, atrofia metaplasia intestinal y ausencia o baja producción de ácido gástrico y en los adenocarcinomas esofágicos la mucosa usualmente está intacta.

De acuerdo a lo anterior, se considera que el adenocarcinoma de la UGE esofágico probablemente se origina del esófago de Barrett y el adenocarcinoma de la UGE gástrico de la infección por *H. pylori* y gastritis atrófica. Sin embargo, es debatida esta teoría de la doble vía.

(8)

Características moleculares y biológicas

El adenocarcinoma de la UGE se caracteriza por diferencias significativas en el fenotipo molecular y biológico dependiendo si la vía intestinal esta involucrada o no. Es probable que los adenocarcinomas asociados a la mucosa tipo-intestinal expresen b-catenina nuclear y CDX2, mientras que los adenocarcinomas no asociados a la mucosa intestinal tiendan a correlacionarse con al amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La displasia relacionada con el esófago de Barrett se asocia con una disminución en la expresión de CDX2. El gen CDX2 actúa como factor de transcripción intestinal-específico y se expresa en el fenotipo intestinal. (8)

Factores de riesgo

Esófago de Barrett

Es una complicación de la ERGE crónica y se considera una lesión precursora de adenocarcinoma bien establecida. El esófago de Barrett se define como una metaplasia columnar que reemplaza el epitelio escamoso del esófago distal, extendiéndose directamente por arriba de la UGE. Esta metaplasia puede mostrar diferenciación gástrica, intestinal o pancreática. El riesgo de cáncer atribuido a esófago de Barrett se considera incierto, ya que es infradiagnosticado. (13)

En esófago de Barrett con displasia de bajo grado (DBG) deberá repetirse una revisión endoscópica dentro de los 3-6 meses después del diagnóstico y tanto la vigilancia continua como la terapia endoscópica son opciones de manejo razonables en pacientes con DBG confirmada y persistente. La tasa anual de progresión de DBG a adenocarcinoma es de 0.5%. La persistencia de DBG presente en 2 revisiones endoscópicas en el mismo año se ha asociado con un aumento en la tasa de progresión a displasia de alto grado (DAG) o adenocarcinoma (tasa de progresión anual de 7.65% vs 2.32%).

El diagnóstico de DAG requiere de confirmación con endoscopia de alta definición con luz blanca a las 6-8 semanas para evaluar la presencia de lesión visible, de presentarla, se deberá realizar resección endoscópica de la mucosa. La tasa de progresión de DAG a adenocarcinoma es de 5-8% por año aproximadamente. (15)

Tabaquismo

Se considera un factor de riesgo dosis dependiente, relacionado tanto a la duración como a número de paquetes año con un RR de 1.62 - 2.32 para desarrollar cáncer de la UGE. (13)

Obesidad

Es un factor de riesgo confirmado para el desarrollo de ERGE y por lo tanto, también es relevante en la patogenia del adenocarcinoma de la UGE. Se ha demostrado un aumento en el

doble de riesgo de presentar adenocarcinoma de esófago en personas con índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$, incrementándose de manera proporcional al IMC y en adenocarcinoma de la UGE con un odds ratio (OR) de 1.5, identificándose mayor riesgo en menores de 30 años.

Se plantea entonces un efecto indirecto de la obesidad con el riesgo de cáncer de la UGE por una mayor probabilidad de reflujo, además, la hipótesis de una influencia carcinogénica directa debido a los efectos micro-metabólicos de los adipocitos viscerales. (13)

Infección por Helicobacter pylori

Con el aumento en la incidencia de adenocarcinoma esofágico en los países de occidente se observó una disminución en los casos de infección por H. pylori. Esta relación inversa se atribuye a un incremento en la producción de ácido gástrico después de la erradicación de H. pylori. El efecto protector se debe a una disminución en la producción de ácido gástrico secundaria a la infección por H. pylori, en particular a la pangastritis atrófica.

La infección crónica por H. pylori causa hiperclorhidria antral y se asocia con un mayor riesgo de ERGE a diferencia del cuerpo gástrico donde genera hipoclorhidria y atrofia, un patrón característico de protección, pero relacionado con cáncer gástrico. (16)

Cómo diferenciar el cáncer de la UGE

Es prácticamente imposible inferir si una lesión se encuentra dentro de la UGE, esófago o estómago con tan solo el estudio endoscópico y el reporte histopatológico. Con objetivo de un diagnóstico certero se ha intentado el uso de IHQ (citokeratinas 7/20 y antígenos del núcleo del péptido mucina 1/2/5AC) e hibridaciones genéticas comparativas (deleción de 14q31-32.1) sin obtener resultados consistentes ni aplicables a la practica clínica.

Se sugiere que para definir si un adenocarcinoma de la UGE de tipo intestinal es de origen esofágico o gástrico, se deberán tomar en cuenta los síntomas del paciente y el reporte de

patología de la región adyacente libre de lesión. Es decir, un antecedente de ERGE apunta a un adenocarcinoma de esófago, por lo que el endoscopista deberá tomar muestras no sólo de la lesión sino del antro y cuerpo gástrico; los signos de atrofia, metaplasia intestinal y gastritis, sugieren un adenocarcinoma gástrico. (8)

Manifestaciones clínicas

Si se trata de una etapa temprana la enfermedad puede ser asintomática debido a la capacidad de distensión esofago-gástrica. En casos más avanzados generalmente se presentan con disfagia progresiva (de sólidos a líquidos), odinofagia y pérdida ponderal no intencional. Otros síntomas que pueden presentarse incluyen epigastralgia y regurgitación. Si estos pacientes presentan sangrado gastrointestinal crónico cursarán con anemia por deficiencia de hierro, pero rara vez cursarán con melena o hematemesis. Aquellos pacientes con tos intratable, especialmente en el postprandio o neumonías recurrentes podría ser secundario a la presencia de fístula broncoesofágica. (10) (17)

Diagnóstico

El trago con bario gastrointestinal es la prueba inicial identificando estenosis irregulares, sin embargo, el reporte histológico del tejido obtenido por endoscopia es el estándar para el diagnóstico. (17)

Los hallazgos endoscópicos pueden ser estenosis, tumor, nódulo, ulceración o una irregularidad de la mucosa. Aunque los pacientes con ERGE se someten a panendoscopias frecuentes para la vigilancia de esófago de Barrett, menos del 15% de los adenocarcinomas se detectan por endoscopia de vigilancia.

La tomografía computada (TC) suele ser el primer estudio de imagen realizado después del diagnóstico, pero tiene limitaciones para identificar enfermedad localmente avanzada (T4) y diseminación metastásica subclínica (carcinomatosis peritoneal).

Una vez confirmado el diagnóstico de malignidad, se debe realizar tomografía por emisión de positrones (PET) integrada con TC y ultrasonido endoscópico para definir la extensión completa de la enfermedad, el objetivo de estos estudios es reducir la tasa de cirugías fútiles.

La PET-CT es útil para determinar si existe enfermedad a distancia, pero menos útil para definir la profundidad de la invasión o la presencia de enfermedad ganglionar locorregional. Tiene una sensibilidad de 79% y especificidad 95%. (18) La adición de la PET-CT a la evaluación preoperatoria cambia la estrategia de tratamiento entre un 5-20% de los casos, debido al hallazgo de enfermedad metastásica oculta. También es útil para la re-estadificación clínica de los pacientes después de la neoadyuvancia. Se identifican metástasis ocultas en aproximadamente 8% de los pacientes después de la quimio-radioterapia neoadyuvante. (10) (17) Un estudio mostró que la PET-CT predecía la respuesta patológica completa (RPC); un valor de captación menor del 45% se asoció con pacientes que tenían enfermedad residual y no con RPC. (19)

El ultrasonido endoscópico define de manera clara la profundidad de la invasión y la presencia de adenopatías, con posibilidad de ser biopsiadas. La profundidad de la invasión tumoral es determinante en el pronóstico y plan de tratamiento. Tiene una sensibilidad de 85% para etapa T1a y 86% para T1b. En cuanto a la estadificación ganglionar regional, los criterios incluyen ganglios ≥ 10 mm, bordes lisos, circunscritos y un patrón ecográfico pobre en ecos. Cuando se cumplen los 4 criterios, existe una probabilidad del 80% al 100% de afección metastásica. (10)

La laparoscopia y toracoscopia estadificadoras siguen siendo controversiales, la NCCN las considera un procedimiento opcional en pacientes con tumores de la UGE. (20)

Estadificación

La relación del tumor con la muscular propia guía la estratificación de la T. Los tumores superficiales a la muscular propia son lesiones T1. Los tumores que se encuentran dentro de la muscular propia son lesiones T2. Los tumores que se extienden más allá de la muscular propia

son lesiones T3 y finalmente, aquellos tumores que invaden estructuras adyacentes se clasifican como T4. (10)

| Definición de TNM | |
|--------------------------|--|
| Categoría T | |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario |
| Tis | Displasia de alto grado definida como la presencia de células malignas confinadas en el epitelio por la membrana basal |
| T1 | El tumor invade la lámina propia, la muscular de la mucosa o la submucosa |
| T1a | El tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa |
| T1b | El tumor invade la submucosa |
| T2 | El tumor invade la muscular propia |
| T3 | El tumor invade la adventicia |
| T4 | El tumor invade estructuras vecinas |
| T4a | El tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácidos, el diafragma o el peritoneo |
| T4b | El tumor invade otras estructuras como la aorta, las vértebras o la vía aérea |
| Categoría N | |
| N0 | Sin metástasis a ganglios regionales |
| N1 | Metástasis a 1 - 2 ganglios linfáticos regionales |
| N2 | Metástasis a 3 - 6 ganglios linfáticos regionales |
| N3 | Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales |
| Categoría M | |
| M0 | Sin metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |
| Categoría G | |
| G1 | Bien diferenciado |
| G2 | Moderadamente diferenciado |
| G3 | Pobremente diferenciado o indiferenciado |

Tabla 1. Clasificación por TNM para carcinoma de esófago y UGE (8ª edición., 2017). (20)

| Grupos pronósticos de AJCC | | | |
|----------------------------|-------------|-------------|----|
| Estadio | T | N | M |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T1 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N0 | M0 |
| III | T2 | N1 | M0 |
| III | T3 | N0 - N1 | M0 |
| III | T4a | N0 - N1 | M0 |
| IVA | T1 - T4a | N2 | M0 |
| IVA | T4b | N0 - N2 | M0 |
| IVA | Cualquier T | N3 | M0 |
| IVB | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Tabla 2. Grupos pronóstico de AJCC (American Joint Committee on Cancer) para adenocarcinoma. (20)

Manejo

Etapas tempranas

El tratamiento principal para los tumores de la UGE en etapa temprana (T1) es la resección quirúrgica, siempre que el paciente se encuentre en condiciones. En pacientes no candidatos a cirugía se puede optar por la resección endoscópica de la mucosa o disección submucosa endoscópica como alternativas seguras y efectivas en tumores de la UGE intramucosos. (21)

Enfermedad localmente avanzada

Tumor T3 o T4 o cualquier T con ganglios regionales presentes.

Debido a la ubicación anatómica, el manejo de la UGE tiene el mismo enfoque que el adenocarcinoma de esófago y gástrico. Las tasas de supervivencia global (SG) en cáncer de esófago localmente avanzado después de cirugía son del 23 al 33%, sin embargo, existe riesgo

de resección incompleta, recurrencia local y sistémica por lo que el tratamiento multimodal se ha convertido en un estándar.

- Quimioterapia neoadyuvante

El ensayo del Medical Research Council (MRC) de Reino Unido, OE02, aleatorizó 802 pacientes a recibir 2 ciclos de PF (Cisplatino/5-Fluoruracilo) previo a la cirugía vs cirugía, 75% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago distal/tumores del cardias gástrico, dos terceras partes eran adenocarcinomas. En el seguimiento a largo plazo reportaron un incremento en la SG a 5 años de 17 a 23% ($p=0.03$). (22)

El estudio de OE05 de 897 pacientes con adenocarcinoma de esófago distal/UGE (67% fueron tumores de la UGE), recibían PF vs epirrubicina, cisplatino y capecitacina (ECX). El estudio no mostró diferencia significativa en SG entre los grupos, lo que sugiere que la antraciclina no provee un beneficio adicional sobre el doblete con platino. (23)

- Quimioterapia perioperatoria

El primer estudio que mostró beneficio con quimioterapia perioperatoria fue el ensayo fase III MAGIC que evaluó 3 ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-FU (ECF) antes y después de la cirugía vs cirugía sola. El 15% presentaban tumores de la UGE. Se demostró un incremento significativo en la SG a 5 años (36 vs 23%; $p=0.009$) estableciendo a la quimioterapia perioperatoria como el nuevo estándar de tratamiento en Europa y Estados Unidos, sin embargo, en los estudios recientes se cuestiona el uso de antraciclina. (24)

El estudio francés fase III de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) y la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) demostró beneficio en SG a 5 años (38 vs 24%; $p = 0.02$) en pacientes que recibieron 6 ciclos de PF perioperatorio más cirugía vs cirugía sola. El 64% de los pacientes en el estudio tenían tumores de la UGE. (25)

Los resultados del ensayo fase III, FLOT4-AIO han establecido al esquema con 5-Fluoracilo, oxaliplatino y docetaxel (FLOT) como una nueva opción de tratamiento. Este estudio aleatorizó 716 pacientes con adenocarcinoma resecable de la UGE/gástrico (el 56% presentaban tumores de la UGE) a recibir FLOT vs ECF/ECX. FLOT fue superior al brazo control en todos los desenlaces de eficacia incluyendo tasa de resección completa (R0) (85 vs 78%; $p = 0.016$), supervivencia libre de progresión (SLP) y SG (mediana de SG, 50 vs 35 meses; SG a 3 años 57% vs 48%; hazard ratio [HR], 0.77; $p = 0.012$). En el análisis de subgrupos se observó beneficio en tumores de la UGE (HR 0.76). La tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Sólo la mitad de los pacientes completaron todo el esquema planeado, similar a los estudios MAGIC y el estudio francés, lo que resalta la dificultad de administrar la terapia adyuvante y sugiere el beneficio de una quimioterapia de corta duración. (26)

- Quimio-radioterapia neoadyuvante

La terapia trimodal ha mostrado un incremento significativo en la supervivencia al compararla con manejo quirúrgico. La quimio-radioterapia neoadyuvante se asocia a una mejoría en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y respuesta patológica completa vs quimioterapia neoadyuvante o cirugía sola. (10) Existen 3 estudios que demuestran este beneficio.

El ensayo holandés CROSS (Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study) fase III, fue el estudio pivote que evaluó radioterapia preoperatoria (41.4 Gy) con carboplatino y paclitaxel semanal por 5 semanas en 366 pacientes con T1-3, N0-1; 75% de los pacientes tenían histología de adenocarcinoma y 24% eran tumores de la UGE. La adición de quimio-radioterapia resultó en mayores tasas de resecciones R0 (92% vs 69%; $p < 0.001$) y RPC (23% en adenocarcinoma y 49% en epidermoide; $p = 0.008$), y mejoró la SG a 5 años (47% vs 34%; HR 0.665). No se observó un incremento en la mortalidad asociada a quimio-radioterapia. Si bien, se observó mayor beneficio en histología epidermoide vs adenocarcinoma, en el

seguimiento a largo plazo se confirmó beneficio en SG en adenocarcinoma, además, se reportó una reducción de metástasis a distancia del 9%. A pesar de que es un esquema bien tolerado, con tasa de RPC favorable, no es claro si carboplatino y paclitaxel es el régimen óptimo asociado a radioterapia. (5) (27)

En el estudio fase II, CALGB 80803 (Cancer and Leukemia Group B), 257 pacientes con adenocarcinoma de esófago/UGE (57% eran tumores de la UGE) fueron aleatorizados a recibir tratamiento de inducción con 5-Fluoruracilo, leucovorin y oxaliplatino (FOLFOX6) o carboplatino y paclitaxel, seguido de PET-CT FDG. Aquellos pacientes PET respondedores (disminución de la actividad metabólica $\geq 35\%$) continuaron con el mismo régimen de tratamiento más radioterapia concomitante, los pacientes no respondedores pasaron al otro brazo de tratamiento más radioterapia concomitante. La tasa de RPC en pacientes PET respondedores a la inducción con FOLFOX que continuaron con el mismo esquema durante la radioterapia fue de 40.3% (intervalo de confianza 95% [IC]; 28.9-52.5) comparada con 14.1% (IC 95%; 6.6-25) en pacientes PET respondedores pero con esquema carboplatino y paclitaxel de inducción. Ambos esquemas fueron bien tolerados. La SG a 5 años fue de 53% en PET respondedores con FOLFOX. Aunque este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para evaluar las diferencias en supervivencia, se consideran resultados generadores de hipótesis. (28)

Contrario a los resultados del CALGB 80803, en estudio fase II NEOSCOPE que incluyó pacientes con adenocarcinoma de esófago/UGE, donde los pacientes recibieron inducción con capecitabina y oxaliplatino (CAPEOX) por 2 ciclos y posteriormente aleatorizados a recibir CAPEOX con radioterapia o carboplatino y paclitaxel con radioterapia; carboplatino y paclitaxel con radioterapia concomitante se asoció con mayores tasas de RPC (29.3% vs 11.1%) y R0 (80.5% vs 72.2%) lo que sugiere que el cambio en el régimen de tratamiento es superior a la continuidad con el mismo esquema, sin embargo, el estudio no tenía el poder estadístico para comparar de manera directa ambos brazos. (29)

Los resultados a largo plazo en los desenlaces secundarios de SG y SLP, mostraron beneficio a favor de carboplatino y paclitaxel, mediana SG de 41.7 meses (IC 95%; 19.6 - no alcanzada [NA]) vs NA, (CAPEOX vs carboplatino y paclitaxel, respectivamente), HR multivariado = 0.48, IC 95%; 0.24-0.95, $p=0.035$ y mediana de SLP de 32.6 meses (IC 95%; 17.1 - NA) vs NA, (CAPEOX vs carboplatino y paclitaxel, respectivamente), HR multivariado = 0.54, IC 95%; 0.29-1.01, $p = 0.053$). (30)

- Quimio-radioterapia neoadyuvante o quimioterapia perioperatoria, ¿cuál es el mejor régimen? Existen algunos estudios en curso que comparan quimioterapia perioperatoria versus quimio-radioterapia y que probablemente aclaren cuál es la estrategia de tratamiento óptima.

ESOPEC (NCT92509286) compara quimio-radioterapia con el esquema del estudio CROSS vs esquema FLOT y Neo-AEGIS (NCT01726452) el esquema del estudio CROSS vs ECF/ECX en pacientes con adenocarcinoma de esófago/UGE. TOPGEAR (NCT01924819) aleatoriza a los pacientes a recibir ECF preoperatorio por 3 ciclos o ECF por 2 ciclos seguido de radioterapia (45 Gy) con fluoropirimidina concomitante y posteriormente ambos brazos llevados a cirugía y ECF por 3 ciclos.

Tanto Neo-AEGIS y TOPGEAR modificaron el esquema de tratamiento sustituyendo ECF/ECX por esquema FLOT.

Tratamiento quirúrgico de adenocarcinoma de la UGE

En países de oriente son más comunes los tumores tipo Siewert II y III que los tipo I, mientras que en occidente la distribución es similar. (31)

Los tumores tipo I, considerados de origen esofágico, son tratados comúnmente con esofagectomía y disección ganglionar abdominal y mediastinal inferior. Los tumores tipo III, considerandos como verdaderos tumores gástricos, se tratan con gastrectomía y disección

ganglionar regional abdominal. El manejo de los tumores tipo II es menos claro, se desconoce si deberían ser tratados como cáncer de esófago distal o gástrico proximal. (32)

10 - 20% de los tumores de la UGE son potencialmente resecables. El objetivo de la cirugía es la resección curativa (R0) ya que garantiza mejores resultados en la supervivencia, se ha reportado una SG a 5 años de 43.2% después de la resección R0, mientras que para resecciones R1 y R2 es de 11.1% y 6.2% respectivamente. El procedimiento quirúrgico dependerá de la necesidad de márgenes de resección longitudinales y circunferenciales y el tipo de linfadenectomía, teniendo en cuenta la diseminación ganglionar. (7) (33)

Pronóstico de acuerdo a la clasificación Siewert

Al examinar los aspectos clínico-patológicos y pronósticos de los tumores de la UGE, existe escasa evidencia que evalúe de manera independiente el pronóstico de los pacientes con tumores de la UGE ya que la mayoría de los estudios incluyen pacientes con tumores esofágicos (de diversas localizaciones e histologías) y gástricos. Se ha descrito que los pacientes con tumores de la UGE tiene un pobre pronóstico ya que se diagnostican en etapas avanzadas y aquellos que reciben tratamiento con intento curativo presentan recurrencias frecuentemente. En la actualidad las tasas de supervivencia han mejorado con los nuevos métodos de estadificación y esquemas de tratamiento. (34)

El principal determinante de la supervivencia a largo plazo es la resección R0. Las metástasis ganglionares son otro predictor de supervivencia, con una disminución en la SG a 5 años de 53% a 11% en presencia de enfermedad ganglionar, por tanto, la disección ganglionar deberá ser incluida en la cirugía.

Los tumores Siewert tipo I tienen una diseminación ganglionar y a distancia, con una tasa de supervivencia a 5 años del 25% - 47%, en los tumores Siewert III se reporta una supervivencia a 5 años entre 18 y 55% con recurrencia en forma de carcinomatosis peritoneal y en aquellos

definidos como Siewert II no está claro si su comportamiento se parece más a los adenocarcinomas de esófago o a los de subcardias gástrico. (34)

En el estudio de Ustaalioglu et al., se reportó que los pacientes con tumores Siewert I se encontraban en etapas patológicas más avanzadas. Los tumores Siewert tipo III se presentaron en etapas patológicas más tempranas. En cuanto a la tasa de SG no se encontraron diferencias de acuerdo a la clasificación de Siewert ($p = 0.5$), mientras que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue mayor en tumores Siewert III a diferencia de los Siewert II y I (mediana SLE 20.8 meses, 14 meses, 11.3 meses, respectivamente), aunque sin significancia estadística ($p = 0.08$). La tasa de recurrencia fue detectada en el 49.7% y los sitios de metástasis más frecuentes fueron hígado, peritoneo, locorregional, pulmón, hueso, ovario, sistema nervioso central o metástasis múltiples; estos sitios de recurrencia no difirieron de acuerdo a la localización del tumor. (35)

Feith et al., mostraron una mayor tasa de supervivencia en tumores tipo I y II comparado con aquellos tipo III. (33)

Se ha demostrado que las etapas T avanzadas, el involucro ganglionar (N+), alto grado histológico y presencia de márgenes quirúrgicos positivos, son factores pronósticos independientes en tumores de la UGE, con mayor riesgo de recurrencia. Las recurrencias a distancia siguen siendo un desafío en el tratamiento, incluso en pacientes con respuesta patológica completa. (36)

Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica

La piedra angular en el tratamiento de los tumores gastroesofágicos es el 5-Fluoruracilo (5-FU), con baja tasa de respuesta, pero al combinarse con otros citotóxicos ésta incrementa de manera significativa, mejorando también la SLP, a expensas de mayor toxicidad. No existe un estándar en la primera línea de tratamiento pero se recomienda que éste incluya un doblete con fluoropirimidina y platino. El rango en la mediana de supervivencia va desde los 43 meses

con mejores cuidados de soporte (MCS), hasta los 12 meses con quimioterapia. (37) La terapia blanco con trastuzumab y ramucirumab ha sido incorporada en combinación con citotóxicos tanto en primera como en segunda línea, respectivamente y recientemente se ha aprobado el uso de inmunoterapia en primera línea de tratamiento.

- Primera Línea

Varios citotóxicos han demostrado actividad en tumores de la UGE, ejemplo de ello son las fluoropirimidinas con tasa de respuesta objetiva (TRO) de 20 - 40%, taxanos TRO de 20% e irinotecan TRO 20%. Se ha demostrado un aumento en la mediana de SG de hasta 8.3 meses cuando se combinan con otro agente vs únicamente 5-FU. Así pues, el estándar de tratamiento con citotóxicos en UGE metastásico HER2 negativo es un esquema con dos o tres fármacos.

| Primera línea de tratamiento en tumores de la UGE | | | | | |
|---|--------------------------|------|----------------|--|----------------------------------|
| Quimioterapia | | | | | |
| Estudio | Regimen | n | TRO (%) | SLP (meses); HR, valor p | SG (meses); HR, valor p |
| MacDonald et al., (1980) [38] | FAM | 62 | 42 | NR | 5.5 |
| Wils et al., (1991) [39] | FAMTX vs FAM | 160 | 41 vs 9 | NR | 9.7 vs 6.7 |
| Webb et al., (1997) [40] | ECF vs FAMTX | 219 | 45 vs 21 | SLF 7.4 vs 3.4; p=0.00006 | 8.9 vs 5.7; p=0.0009 |
| V325 Van Cutsem et al., (2006) [41] | PF vs DCF | 270 | 37 vs 25 | TP 5.4 vs 3.7; HR 1.47; p<0.001 | 8.2 vs 9.6 HR 1.29; p=0.02 |
| REAL2 Cunningham et al., (2008) [42] | ECF vs ECX vs EOF vs EOX | 1002 | 41, 46, 42, 48 | 6.2 vs 6.7 vs 6.5 vs 7.0 | 9.9 vs 9.9 vs 9.3 vs 11.2† |
| FLAGS Ajani et al., (2010) [43] | PF vs CDDP/S-1 | 1053 | 32 vs 29 | 5.5 vs 4.8§ | 7.9 vs 8.9§ |
| Al-Batran et al., (2008) [44] | FOLFOX vs PF | 220 | 41.3 vs 16.7 | 5.8 vs 3.9 p=0.077 | 10.7 vs 8.8§ |

| Primera línea de tratamiento en tumores de la UGE | | | | | |
|---|---|-----|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Anti-HER2 | | | | | |
| ToGA Bang et al., (2010) ‡ [45] | Fluoropirimidina/ CDDP/ Trastuzumab vs Fluoropirimidina/ CDDP/Placebo | 594 | 47 vs 35 | 6.7 vs 5.5; HR 0.71, p=0.0002 | 13.8 vs 11.1; HR 0.74, p=0.0046 |
| Anti-VEGF | | | | | |
| AVAGAST Ohtsu et al., (2011) [46] | Fluoropirimidina/ CDDP/ Bevacizumab vs Fluoropirimidina/ CDDP/Placebo | 774 | 46 vs 37.4 | 6.7 vs 5.3; HR 0.80, p=0.0037 | 12.1 vs 10.1; HR 0.87, p=0.1002 |
| RAINFALL Fuchs et al., (2018) [47] | Fluoropirimidina/ CDDP/ Bevacizumab vs Fluoropirimidina/ CDDP/Placebo | 645 | NR | 5.7 vs 5.4; p=0.0106 | 11.7 vs 10.7; p=0.6757 |

Tabla 3. Tratamiento de primera línea. FAM (Fluoruracilo, Doxorrubicina, Mitomicina); FAMTX (Fluoruracilo, Doxorrubicina, Metotrexate); ECF (Epirubicina, Cisplatino, Fluoruracilo); PF (Cisplatino, Fluoruracilo), DCF (Docetaxel, Cisplatino, Fluoruracilo); ECF (Epirubicina, Cisplatino, Fluoruracilo); ECX (Epirubicina, Cisplatino, Capecitabina); EOF (Epirubicina, Oxaliplatino, Fluoruracilo); EOX (Epirubicina, Oxaliplatino, Capecitabina); CDDP (Cisplatino); FOLFOX (5-FU/Leucovorin/Oxaliplatino); HER2; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor); NR (No Reportada); SLF (Supervivencia Libre de Falla); TP (Tiempo a la Progresión); † No inferior; § No significativo; ‡ Sólo HER2 positivo. Referencias: (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47).

Al día de hoy el esquema de quimioterapia más utilizado en primera línea metastásica, HER2 negativo consiste en la combinación de una fluoropirimidina (5-Fluoruracilo o capecitabina) con un platino (cisplatino u oxaliplatino) y en pacientes con HER2 positivo, la misma combinación más trastuzumab. Otros regímenes recomendados son 5-FU/irinotecan, paclitaxel ± cisplatino o carboplatino, docetaxel ± cisplatino.

Como resultado de los estudios con anti-VEFG, éstos no tienen papel en primer línea metastásica.

Los resultados del estudio fase 3, CheckMate 649 , en pacientes con adenocarcinoma gástrico, esofágico y de la UGE, HER2 negativo que comparó Nivolumab + QT (quimioterapia) vs

placebo + QT demostraron que Nivolumab + QT es superior en SG y SLP vs QT sola y representa el nuevo estándar de tratamiento en pacientes con CPS ≥ 5 . (48)

El estudio KEYNOTE-590, incluyó pacientes con adenocarcinoma y carcinoma epidermoide de esófago y UGE y los aleatorizó a recibir Pembrolizumab + QT vs QT, mostrando beneficio en SG en todos los pacientes y con CPS ≥ 10 , sin embargo, el 70% de los pacientes fueron histología de carcinoma epidermoide, poco común en nuestro medio y más de la mitad de los pacientes tenían expresión alta de PD-L1 (CPS ≥ 10). Este estudio demuestra beneficio en todos los pacientes, incluyendo a aquellos con CPS <10 . (49)

| Inmunoterapia en primera línea de tratamiento esófago y UGE | | |
|--|---|--|
| | CheckMate 649 | KEYNOTE 590 |
| Esquema | NIVO + XELOX o FOLFOX vs XELOX o FOLFOX | PEMBRO + PF vs PF |
| n | 1581 | 749 |
| Localización del tumor | ACG/UGE/Gástrico | Esófago/UGE Siewert tipo 1 CE: 73% AC: 27 % |
| MSI-H | 3% | - |
| Expresión de PD-L1 | Independiente de expresión | Independiente de expresión |
| Población estudio | CPS ≥ 5 (60%) | CPS ≥ 10 |
| Objetivo primario | SG, SLP | SG, SLP |
| Mediana de seguimiento | 24 meses | 24 meses |
| mSG (meses) | <p>Todos los pacientes 13.8 vs 11.6; HR 0.79 (0.71 - 0.88)</p> <p>CPS ≥ 5 14.4 vs 11.1; HR 0.70 (0.61 - 0.81)</p> | <p>Todos los pacientes 12.4 vs 9.8; HR 0.73, p<0.0001</p> <p>Todos los pacientes CPS ≥ 10 13.5 vs 9.4; HR 0.62, p<0.0001</p> <p>CE esófago 12.6 vs 9.8; HR 0.72, p=0.0006</p> <p>CE esófago CPS ≥ 10 13.9 vs 8.8; HR 0.57, p<0.0001</p> |

| Inmunoterapia en primera línea de tratamiento esófago y UGE | | |
|---|--|---|
| mSLP (meses) | <p>Todos los pacientes 7.7 vs 6.9; HR 0.79 (0.70 - 0.89)</p> <p>CPS ≥ 5 8.1 vs 6.1; 0.70 (0.60 - 0.81)</p> | <p>Todos los pacientes 6.9 vs 5.8; HR 0.65, p<0.0001</p> <p>Todos los pacientes CPS ≥10 7.5 vs 5.5; HR 0.51, p<0.0001</p> <p>CE esófago 6.3 vs 5.8; HR 0.65, p<0.0001</p> |
| TRO (%) | - | 45 vs 29.3; p <0.0001 |
| DRO (meses) | - | 8.3 vs 6.0 |

Tabla 4. Inmunoterapia en primera línea de tratamiento. NIVO (nivolumab), XELOX (Capecitabina/Oxaliplatino), FOLFOX (5-FU/Oxaliplatino), PEMBRO (Pembrolizumab), PF (Cisplatino/5-FU), ACG (adenocarcinoma gástrico), CE (carcinoma epidermoide), AC (adenocarcinoma), mSG (mediana de supervivencia global)

- Segunda Línea

En segunda línea el impacto de los citotóxicos es modesta en términos de SG. Si bien, los anti-VEFG no mostraron beneficio en el escenario de primera línea, en segunda línea se ha comprobado su beneficio. En el estudio fase III REGARD, en pacientes que habían progresado a platino o fluropirimidina en primera línea se aleatorizaban a recibir ramucirumab/MCS vs placebo/MCS y se demostró beneficio en SG, lo que valió la aprobación de ramucirumab monodroga en segunda línea de tratamiento. Más tarde, el estudio RAINBOW analizó a los pacientes que tuvieron progresión a platino/fluoropirimidina con o sin antraciclina y recibieron paclitaxel con o sin ramucirumab, incrementando la SG de manera significativa con la adición de ramucirumab.

| Segunda línea de tratamiento en tumores de la UGE | | | | | |
|---|------------|----|---------|--------------------------|----------------------------|
| Quimioterapia | | | | | |
| Estudio | Regimen | n | TRO (%) | SLP (meses); HR, valor p | SG (meses); HR, valor p |
| Thuss-Patience et al., (2011) [50] | IRI vs MCS | 40 | - | 2.5 (IC 95% 1.6-3.9) | 4 vs 2.4; HR 0.48, p=0.012 |

| Segunda línea de tratamiento en tumores de la UGE | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Kang et al., (2012) [51] | DCT vs IRI | 152 | NR vs 13 | NR | 2.4 vs 5.3; HR 0.657, p=0.007 |
| Hironaka et al., (2013) [52] | MCS vs IRI vs TXL | 282 | NR vs 13.6†, vs 20.9† | NR vs 2.3† vs 3.6† | 3.8 vs 8.4 vs 9.5. HR 1.13, p=0.38 |
| COUGAR-02 Ford et al., (2014) [53] | DCT vs MCS | 168 | 7.0 vs NR | 29% (24 sem) vs NR | 5.2 vs 3.6; HR 0.67, p=0.01 |
| Nishikawa et al., (2015) [54] | IRI/CDDP vs IRI | 168 | 16.9 vs 15.4† | 4.6 vs 4.1† | 13.9 vs 12.7; HR 0.834, p=0.288 |
| Anti-HER2 | | | | | |
| DESTINY-Gastric01 Shitara et al., (2020) [55] | T-DXd vs QT elección investigador | 187 | 51 vs 14; P<0.001 | 5.6 vs 3.5; HR 0.47 | 12.5 vs 8.4; HR 0.59, p=0.01 |
| Anti-VEGF | | | | | |
| REGARD Fuchs et al., (2014) [56] | RAM/MCS vs PBO/MCS | 335 | 3 vs 3 | 2.1 vs 1.3; HR 0.483, p<0.0001 | 5.2 vs 3.8; HR 0.776, p=0.047 |
| RAINBOW Wilke et al., (2014) [57] | RAM/TXL vs PBO/TXL | 665 | 28 vs 16 | 4.4 vs 2.9; HR 0.635, p<0.0001 | 9.6 vs 7.4; HR 0.807, p=0.017 |

Tabla 5. Tratamiento en segunda línea y subsecuentes. DCT (docetaxel), IRI (irinotecan), MCS (mejores cuidados de soporte), CDDP (cisplatino), T-DXd (Trastuzumab-Deruxtecan), RAM (Ramucirumab), TXL (paclitaxel). (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57).

El estudio KEYNOTE-061 evaluó pembrolizumab vs paclitaxel en pacientes con CPS ≥ 1 , fue un estudio negativo, pero demostró beneficio en pacientes con CPS ≥ 10 . Un subanálisis de este estudio también mostró resultados alentadores en pacientes con MSI-H (58).

| Inmunoterapia en segunda línea y subsecuentes esófago y UGE | | | | | | |
|---|------------|------------------|-------|--------------------------------|---|--------------------------|
| Estudio | Población | Regimen | Línea | n | SG (meses); HR, valor p | SLP (meses); HR, valor p |
| ATTRACTION-3 | Esófago CE | NIVO vs TXL, DCT | 2 | Todos (419) TPS ≥ 1 (203) | 3 años 10.91 vs 8.51; HR 0.79, p=0.0264 | 3 años NR |

| Inmunoterapia en segunda línea y subsecuentes esófago y UGE | | | | | | |
|---|------------------------|----------------------------------|-----|---|---|---|
| KEYNOTE 181 | Esófago CE/AC | PEMBRO vs TXL, DCT, IRI | ≥ 2 | Todos (628) CPS≥10 (222) | Todos 7.1 vs 7.1; HR 0.89, p=0.56 CPS ≥ 10 9.3 vs 6.7; HR 0.69, p=0.0074 | Todos 2.1 vs 3.4; HR 1.11 (0.94 - 1.31) CPS ≥ 10 2.6 vs 3.0; HR 0.73 (0.54 - 0.97) |
| KEYNOTE 061 | Gástrico/ UGE AC | PEMBRO vs TXL | 2 | Todos CPS ≥ 1 | CPS ≥ 1 9.1 vs 8.3; HR 0.81, p=0.03 CPS ≥ 5 10.4 vs 8.3; HR 0.72, p=0.02 CPS ≥ 10 10.4 vs 8.0; HR 0.69, p=0.04 | CPS ≥ 1 1.5 vs 4.1; HR 1.25 (1.02-1.54) CPS ≥ 5 1.6 vs 4.0; HR 0.98 (0.71-1.34) CPS ≥ 10 2.7 vs 4.0; HR 0.79 (0.51-1.21) |
| KEYNOTE 059 | Gástrico/ UGE | PEMBRO | ≥ 3 | Todos (259) PD-L1 + (148) PD-L1 - (109) PD-L1 ND (2) | TRO 11.2% (7.6-15.7) TRO en 3L (PD-L1 +) 21.3% (12.7-32.3) TRO en 3L (PD-L1 -) 6.9% (1.9-16.7) DRO (meses) 8.1 | |

Tabla 6. Tratamiento en segunda línea de tratamiento. NIVO (nivolumab), PEMBRO (pembrolizumab), TXL (paclitaxel), DCT (docetaxel), IRI (irinotecan)CE (carcinoma epidermoide), AC (adenocarcinoma), ND (no determinado)

Los resultados del estudio fase III con pembrolizumab en adenocarcinoma y carcinoma epidermoide de esófago y adenocarcinoma de la UGE (KEYNOTE 181) como segunda línea de tratamiento, mostró que pembrolizumab fue superior a quimioterapia en términos de SG (59). Así también, el estudio ATTRACTION-3, un fase III que evaluó nivolumab vs quimioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide de esófago mostró beneficio en SG. Como resultado de estos estudios se obtuvo la aprobación de pembrolizumab y nivolumab por la FDA (Food Drug Administration). (60)

Después de dos o más líneas paliativas las opciones de tratamiento son limitadas. En el estudio KEYNOTE 059 se demostró el beneficio de pembrolizumab monodroga en pacientes tratados con 2 o más líneas, demostrando TRO duraderas, independientemente de la expresión de PD-L1 y con un perfil de seguridad aceptable. (61)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de adenocarcinoma de la UGE ha presentado un rápido incremento y significativo en países occidentales, esto se ha asociado principalmente a cambios en la dieta, siendo la obesidad uno de los principales factores de riesgo y un importante problema de salud pública en México. Se sabe que los tumores de la UGE son una entidad con características epidemiológicas, comportamiento biológico y pronóstico propio, sin evidencia definitiva y concluyente que sustente el manejo óptimo. Además, se ha visto que hasta 80% de los tumores de la UGE en países de occidente se diagnostican en etapas avanzadas y el pronóstico suele ser pobre, con una supervivencia a 5 años de menos del 30%. (62)

Por este motivo se plantea el presente estudio que busca responder a la presente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínico-patológicas, de los pacientes con diagnóstico de cáncer de la unión gastroesofágica tratados en el Instituto Nacional de Cancerología?

JUSTIFICACIÓN

Se considera que los adenocarcinomas de la UGE tienen una presentación agresiva y la mayoría de ellos se diagnostican en etapas avanzadas, lo que ha despertado interés científico por entender el comportamiento biológico de este tipo de tumores.

La epidemiología de los tumores de la UGE ha cambiado en las últimas décadas, no contamos con estudios que describan las características epidemiológicas, clínico-patológicas y de manejo en este grupo de pacientes en la población Mexicana. Conocer estas características será de utilidad para identificar factores pronósticos y mejorar el enfoque de tratamiento en esta población.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Describir las características epidemiológicas, y clínico-patológicas de pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

METODOLOGÍA

Diseño de investigación

Se trata de un estudio retrospectivo-cohorte.

Descripción y análisis de datos

Se realizó la revisión de los pacientes con diagnóstico de cáncer de la unión gastroesofágica tratados en el periodo comprendido entre 2003 al 2020. Se incluyeron aquellos pacientes con confirmación histopatológica y expediente clínico completo. Se identificarán los factores de riesgo, histología, etapa clínica, sitios de metástasis y tratamiento recibido.

La información será recolectada en una base de datos en software SPSS Statistics® v.23. Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias absolutas, porcentajes y las variables continuas como mediana o media, con sus respectivas medidas de dispersión. Se realizará el análisis de supervivencia global utilizando la prueba de Kaplan Meier.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de la unión gastroesofágica en el periodo de enero 2003 a diciembre 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión

Pacientes sin confirmación histopatológica de cáncer de la unión gastroesofágica.

Criterios de eliminación

Pacientes con expediente clínico incompleto.

Variables

Se realizará un análisis de las siguientes variables: edad, sexo, tipo histopatológico, sobre-expresión HER2, comorbilidad, antecedentes oncológicos, tiempo de evolución (tiempo desde el inicio de síntomas hasta la confirmación histológica medido en meses), síntomas, etapa clínica, tratamiento (quimioterapia, radioterapia o cirugía), líneas subsecuentes.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Entre enero 2003 y diciembre 2020 se analizaron 225 pacientes con diagnóstico de cáncer de la UGE. En la tabla 7 se describen las características clínico-patológicas de los pacientes. 173 pacientes (76.9%) fueron hombres y 52 pacientes (23.1%) mujeres. La mediana al diagnóstico fue 58 años de edad (rango 22 - 87). La histología predominante fue adenocarcinoma en el 98.2% de los casos, mientras que el carcinoma epidermoide representó sólo el 1.8%, siendo el subtipo intestinal el más frecuente 57.3% y el 12% de los pacientes tenían un patrón difuso con células en anillo de sello. En su mayoría presentaron grado histológico 3 (48.9%) seguido de grado 2 y grado 1 (42.2% y 7.1% respectivamente).

Una tercera parte de los pacientes presentaban comorbilidad, 19.4% con diagnóstico diabetes mellitus tipo 2 y 15.4% con hipertensión arterial esencial. Casi la mitad de los pacientes contaban antecedente de tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas (42.7% y 45.4%, respectivamente).

Se encontró un segundo primario en 5 pacientes y el 28.2% presentaban antecedentes heredofamiliares de cáncer.

La mayoría de los pacientes acudieron a atención médica a los 4 meses del inicio de los síntomas, siendo la disfagia el síntoma más frecuente. Los síntomas asociados predominan en enfermedad localmente avanzada.

| Características | n | (%) |
|-----------------------------|-----|-----|
| Total de pacientes | 225 | 100 |
| Edad (Rango 22 - 87) | | |
| Mediana | 58 | |

| Características | n | (%) |
|---------------------------------|----------|------------|
| Sexo | | |
| Hombre | 173 | 76.9 |
| Mujer | 52 | 23.1 |
| Histología | | |
| Adenocarcinoma | 221 | 98.2 |
| Epidermoide | 4 | 1.8 |
| Subtipo (Lauren) | | |
| Intestinal | 129 | 57.3 |
| Difuso | 16 | 7.1 |
| Células en anillo de sello | 27 | 12 |
| Mixto | 21 | 9.3 |
| No determinado | 32 | 14.2 |
| Grado histológico | | |
| Bien diferenciado | 16 | 7.1 |
| Moderadamente diferenciado | 95 | 42.2 |
| Poco diferenciado | 109 | 48.9 |
| No determinado | 5 | 2.2 |
| Comorbilidad | | |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 44 | 19.6 |
| Hipertensión arterial esencial | 34 | 15.1 |
| Factores de riesgo | | |
| Tabaquismo | 95 | 42.2 |
| Alcoholismo | 103 | 45.8 |
| Antecedentes oncológicos | | |
| Doble primario | 5 | 2.2 |
| Cáncer familiar | 63 | 28 |
| Clínica | | |
| Disfagia | 186 | 82.7 |
| Pérdida de peso | 192 | 85.3 |
| Astenia | 37 | 16.4 |
| Nausea | 48 | 21.3 |

| Características | n | (%) |
|--------------------------------|----------|------------|
| Epigastralgia | 106 | 47.1 |
| Tos | 11 | 4.9 |
| Reflujo | 39 | 17.3 |
| Hemorragia tubo digestivo alto | 49 | 21.8 |
| Disfonia | 1 | 0.4 |
| Estreñimiento | 3 | 1.3 |
| Anorexia | 34 | 15.1 |
| Disnea | 6 | 2.7 |
| Vómito | 44 | 19.6 |
| Etapa clínica | | |
| Localmente avanzado | 132 | 58.7 |
| Metastásico | 93 | 41.3 |

Tabla 7. Características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes con tumores de la UGE.

Enfermedad localmente avanzada

Tratamiento neoadyuvante

De los 132 pacientes con enfermedad localmente avanzada, 110 pacientes (83.3%) recibieron tratamiento neoadyuvante (tabla 8): 80 (60.6%) recibieron quimio-radioterapia (QT/RT) concomitante, 22 (16.7%) quimioterapia neoadyuvante (o quimioterapia preoperatoria), 4 (3%) radioterapia, 3 (2.3%) quimioterapia-radioterapia secuencial, 1 (0.8%) quimioterapia y seguida de QT/RT concomitante secuencial. La razón por la que los pacientes recibieron quimioterapia-radioterapia secuencial se debió al retraso en el inicio de radioterapia, un paciente recibió una secuencia de quimioterapia con QT/RT concomitante ya que fue tratado en otra institución con quimioterapia neoadyuvante sin respuesta. Los pacientes recibieron entre 1 a 7 ciclos de quimioterapia independientemente de la modalidad de tratamiento. Las causas más frecuentes por las que los pacientes no recibieron quimioterapia o recibieron únicamente un ciclo fueron

por deterioro funcional, rechazo de tratamiento o pérdida de seguimiento. Sólo 5 pacientes (3.8%) fueron sometidos a resección quirúrgica con intento curativo con resección macroscópica completa.

| | Tratamiento neoadyuvante | Cirugía |
|---------------------------|--------------------------|----------|
| Todos los pacientes n (%) | 110 (83.3) | 5 (3.8%) |

Tabla 8. Tratamiento en enfermedad localmente avanzada.

Cirugía

En el grupo de pacientes que completaron tratamiento neoadyuvante (90), 58 pacientes (44%) fueron llevados a tratamiento quirúrgico. Los motivos por los cuales no fue posible la cirugía fueron: decisión del paciente (6), progresión de la enfermedad durante el tratamiento (18), irresecabilidad (1), inoperabilidad por comorbilidad asociada (6), infección grave (1).

Respuesta al tratamiento

Se logró resección microscópica completa (R0) en 34 de 58 pacientes (25.8%), microscópica incompleta (R1) en el 5.3% y macroscópicamente incompleta en 6.1%. No fue posible la resección en 9 pacientes (6.8%) por progresión de la enfermedad (Tabla 9).

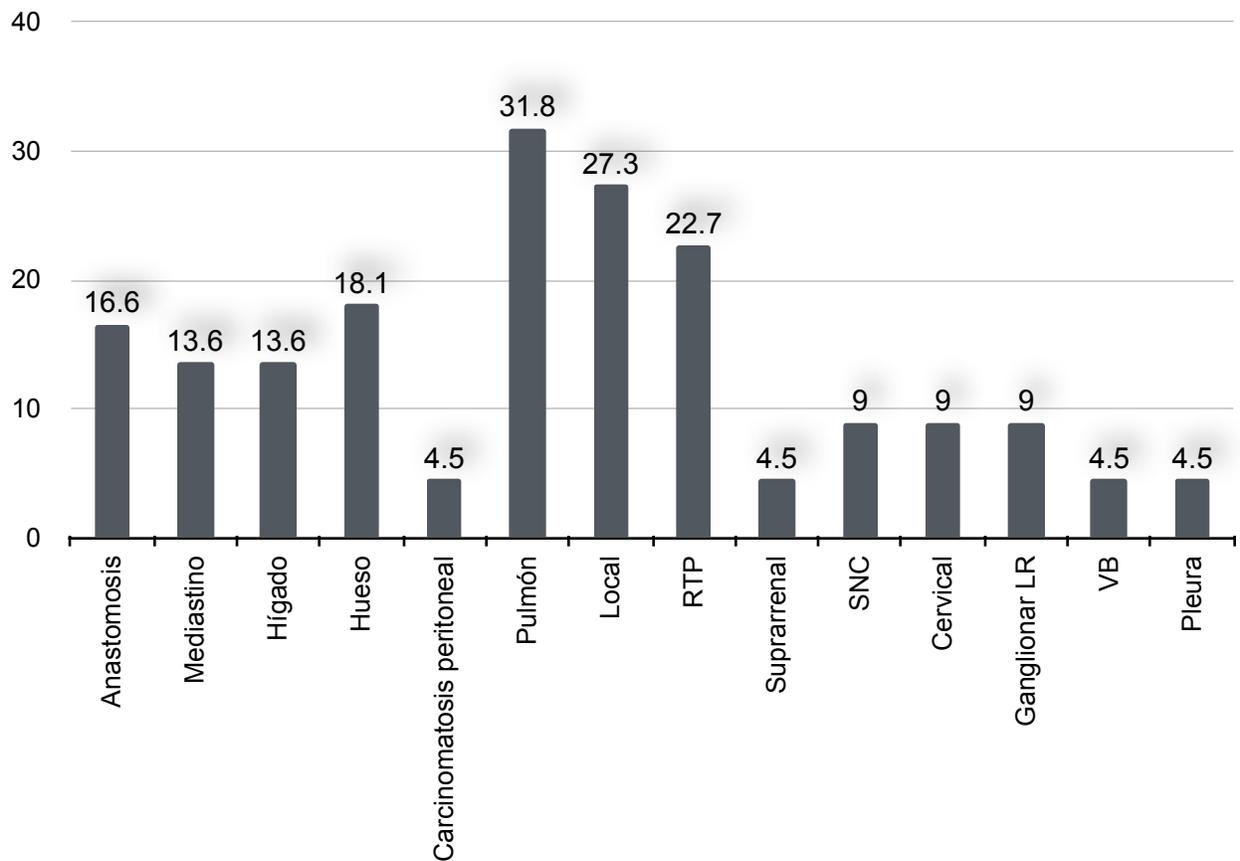
| Tratamiento neoadyuvante | |
|--------------------------|-----------|
| Cirugía n (%) | 58 (44) |
| R0 | 34 (25.8) |
| R1 | 7 (5.3) |
| R2 | 8 (6.1) |
| LAPE/LPS | 9 (6.8) |

Tabla 9. Resultados quirúrgicos y patológicos de acuerdo a tratamiento

Patrón de recurrencia

Después de un mínimo de seguimiento de 20 meses, 22 pacientes (16.6%) que fueron llevados a resección macroscópica completa presentaron recurrencia de la enfermedad. Con pérdida de seguimiento de 4 pacientes en este grupo. El 22.7% de los pacientes presentaron recurrencia local, 27.3% locorregional (LR) y 50% a distancia.

Los principales sitios de recurrencia q distancia fueron pulmón 31.8%, retroperitoneo 22.7% y hueso 18.1%. Las recurrencias LR fueron en sitio de anastomosis en 16.6% y ganglionar 9%.



Grafica 1. Sitios de recurrencia

Enfermedad metastásica

Estatus de HER2

De los 93 pacientes con diagnosticados con enfermedad metastásica, el 43% (49) presentaron expresión de HER2, sin embargo, esta expresión no fue determinada en el 45.2% de los pacientes (Tabla 10).

| Estatus de HER2 | | |
|-----------------|----|------|
| | n | (%) |
| Negativo | 40 | 43.0 |
| Positivo | 11 | 11.8 |
| No determinado | 42 | 45.2 |

Tabla 10. Determinación de HER2 por IHQ en enfermedad metastásica

Tratamiento enfermedad metastásica

Más de la mitad de los pacientes (66.6%) recibieron tratamiento de primera línea, el resto de los pacientes no aceptaron tratamiento o se encontraban con deterioro de su estado funcional por lo que se decidió continuar con MCS. Sólo el 30.1% fueron candidatos a recibir una segunda línea paliativa (Tabla 11).

| Enfermedad metastásica | | |
|------------------------|----|------|
| Líneas de tratamiento | n | (%) |
| Primera línea | 62 | 66.6 |
| Segunda línea | 28 | 30.1 |
| Tercera línea | 14 | 15.0 |
| Cuarta línea | 2 | 2.1 |
| Quinta línea | 1 | 1.1 |

Tabla 11. Tratamiento en enfermedad metastásica

Análisis de supervivencia

Supervivencia global

Se realizó el análisis de SG en base a las variables del estudio. Los paciente con tumores de la UGE (n=225) tuvieron una mediana de supervivencia global general de 51 meses (Figura 3).

Aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada (LA) presentaron una mediana de SG 48 meses vs los pacientes con enfermedad metastásica con una mediana de SG de 8 meses, $p=0.0001$ (Figura 4).

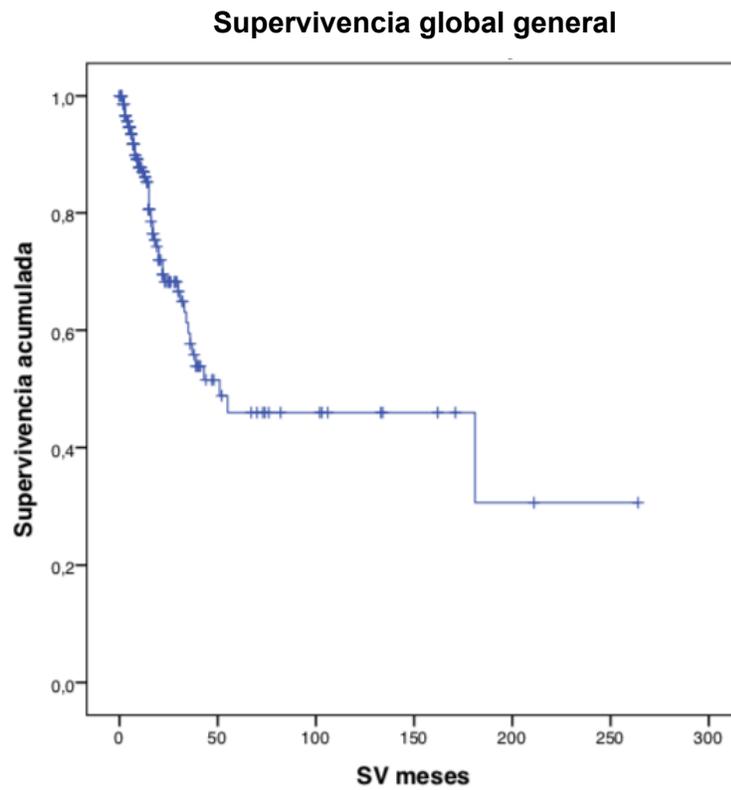


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global general estimada en pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

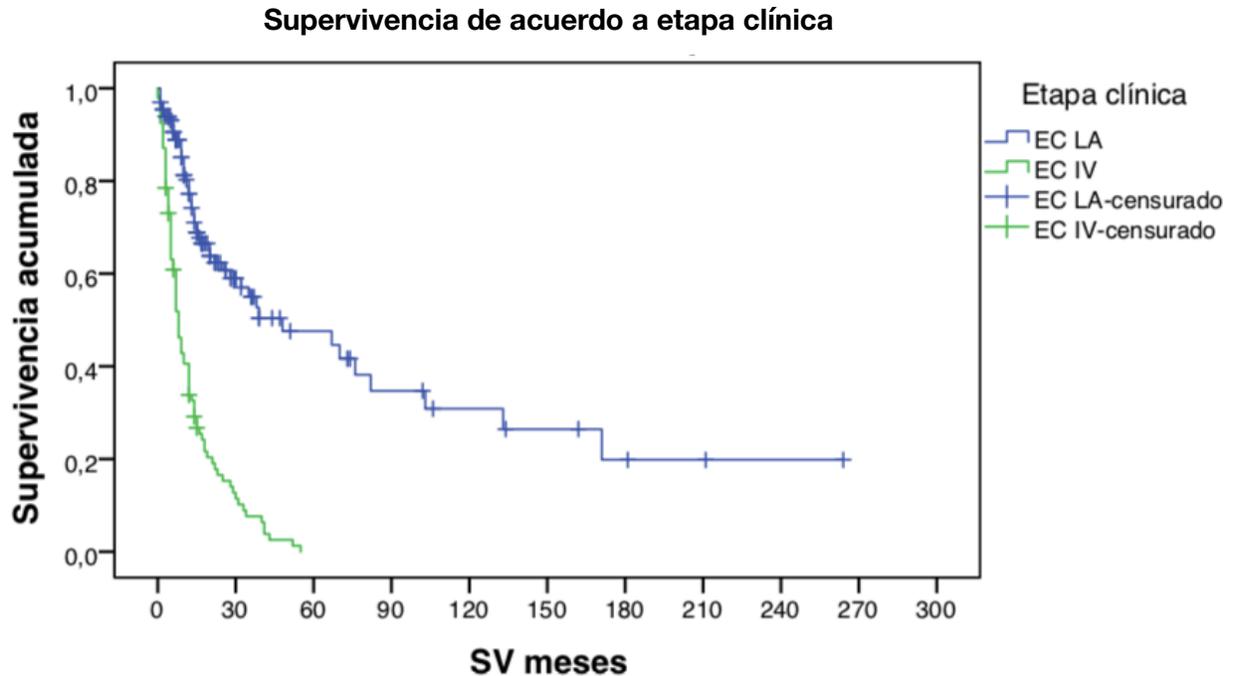


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con enfermedad localmente avanzada vs metastásica

Por otro lado, aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada que recibieron tratamiento neoadyuvante en cualquiera de sus modalidades, presentan una mediana de supervivencia de 70 meses versus 12 meses en aquellos que no reciben tratamiento, $p=0.0001$ (Figura 5).

Por su parte, en los pacientes con terapia trimodal la mediana de supervivencia no fue alcanzada versus 39 meses (IC 95% 3.485 - 74.515) en el grupo de pacientes que recibieron QT/RT pero no fueron llevados a cirugía radical, $p=0.3$ (Figura 6).

Supervivencia de acuerdo a tratamiento neoadyuvante

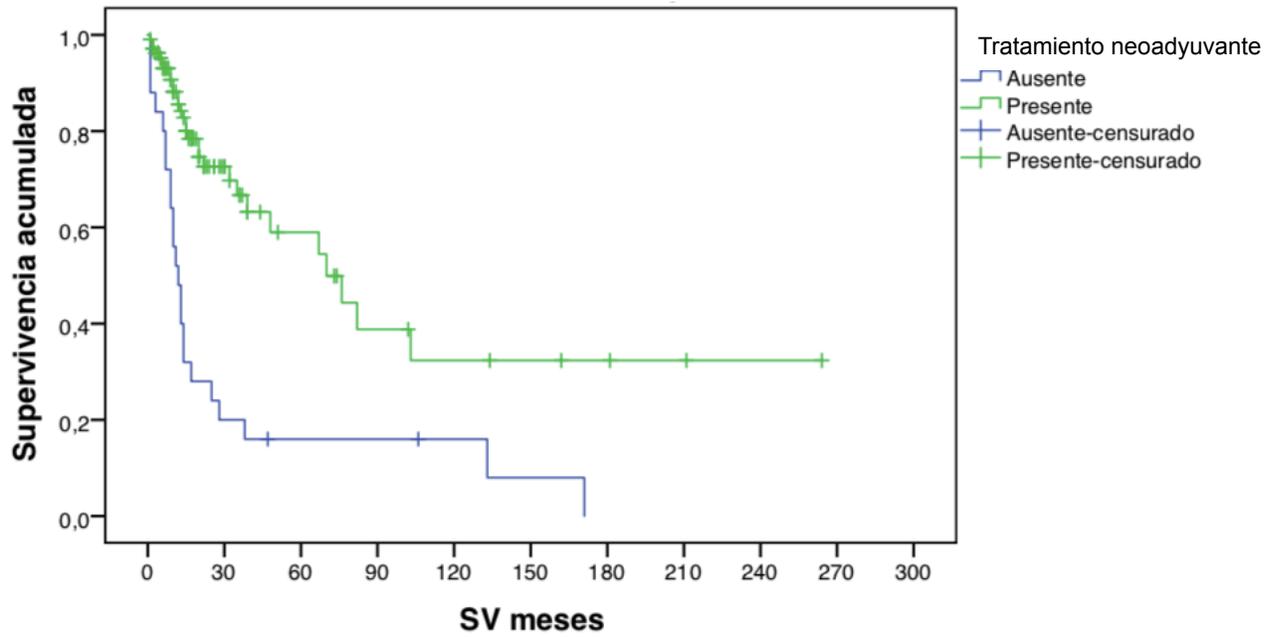


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante vs aquellos pacientes que no recibieron tratamiento.

Supervivencia de acuerdo a grupo de tratamiento

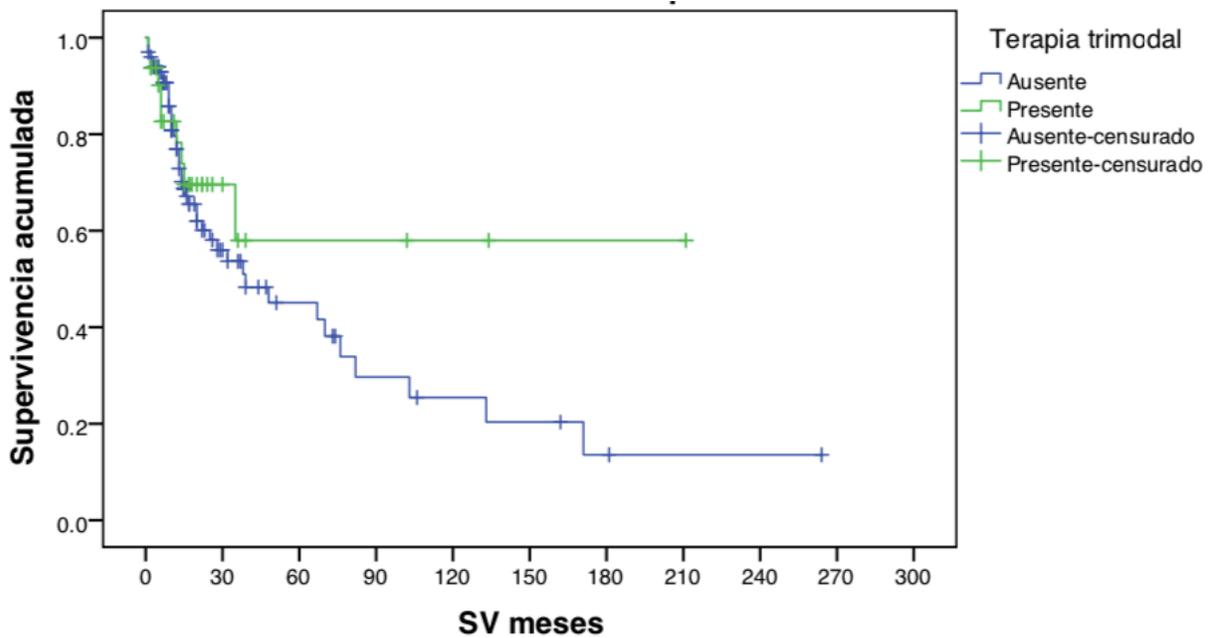


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia en pacientes que recibieron QT/RT + cirugía vs aquellos pacientes que no fueron llevados a cirugía radical

En los pacientes que reciben tratamiento paliativo de primera línea la mediana de supervivencia no fue alcanzada vs 33 meses en los paciente que no fueron candidatos a recibir tratamiento sistémico o que no lo aceptaron, $p=0.038$.

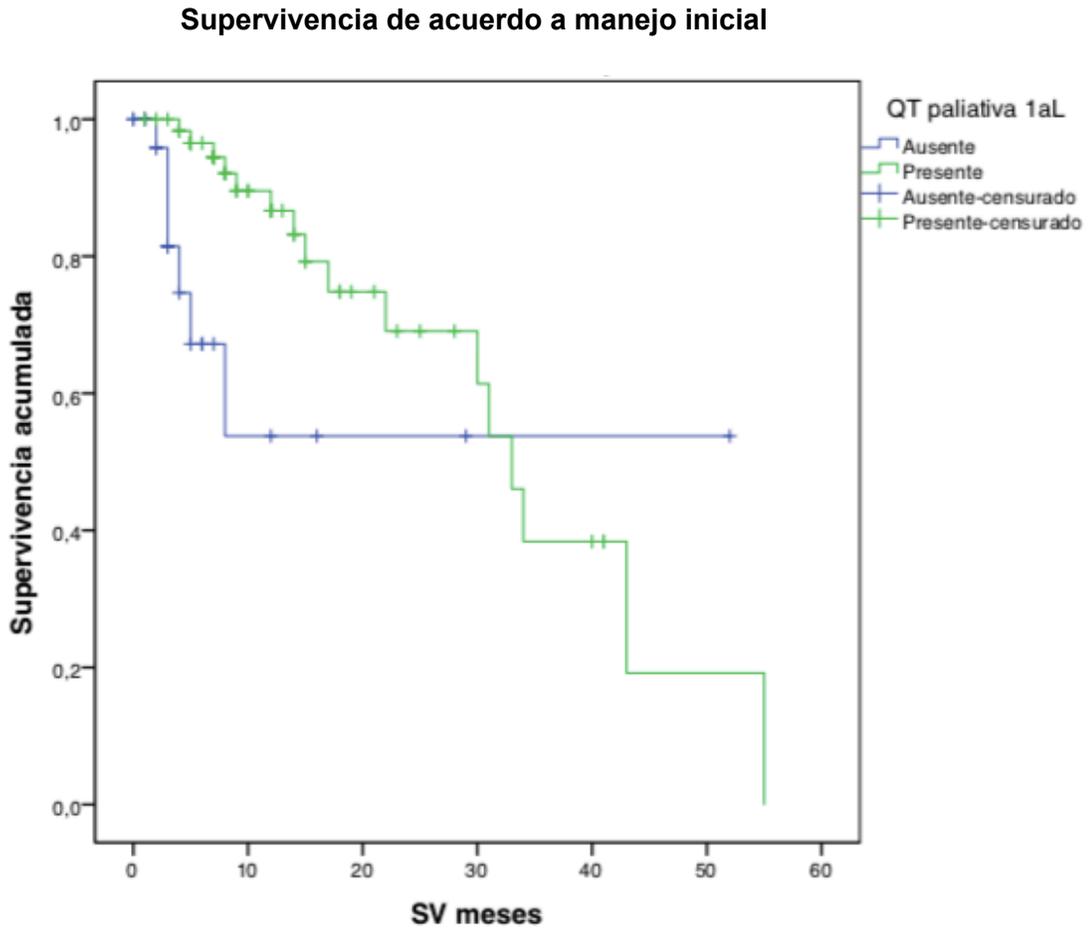


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia de pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea vs MCS.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de la UGE es un tumor único por su localización específica y en este estudio se analizaron las características epidemiológicas y clínico-patológicas de este grupo de pacientes. En base a estas características y de acuerdo al manejo recibido se evaluó su supervivencia.

Se demostró una mayor frecuencia de adenocarcinoma respecto a carcinoma epidermoide en concordancia con lo reportado en las últimas cuatro décadas en países de occidente, reflejando así la influencia de factores de riesgo como son los cambios en la alimentación, reflujo, obesidad y sexo masculino.

Se ha reportado mayor incidencia de adenocarcinoma de la UGE en hombres, con una relación de 4.7 hombre:mujer, similar a los hallazgos en nuestra población, 3.42:1 hombre:mujer. De acuerdo a la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) la incidencia del adenocarcinoma de la UGE incrementa con la edad después de la tercera o cuarta década de la vida, para después llegar a una meseta en la octava década, con una mayor prevalencia en las cohortes de los 65 a 74 años de edad (6) (63). Başak et al., encontraron una mediana de edad al diagnóstico de 62 años. (35) En contraste, observamos como la mediana de edad al diagnóstico fue a los 58 años. Si bien, la aparición de adenocarcinoma de la UGE es poco común en pacientes jóvenes, Codipilly et al., notaron un aumento en la incidencia en pacientes menores de 50 años, lo que resulta preocupante ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados y esto se ha asociado a una peor supervivencia. (64)

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer de forma tardía, lo que impacta en el pronóstico de los pacientes y al igual que lo reportado en la literatura, la disfagia y la pérdida ponderal involuntaria fueron los síntomas predominantes.

De acuerdo a Ajiki W et al., y Sant M et al., se estima una supervivencia global de 40 - 60% a 5 años en pacientes Japoneses, mucho mayor que en pacientes de países de occidente con una supervivencia a 5 años de sólo 20%. (65) (66) Esta diferencia refleja el hecho de que hasta el 65% de los tumores sean diagnosticados en etapas T3/T4 y casi el 80% presenten involucro ganglionar al diagnóstico. (67) En este estudio encontramos una mediana de supervivencia global general de 51 meses.

En enfermedad localmente avanzada se han demostrado medianas de supervivencia de 13.3 a 48.6 meses con sólo cirugía versus tratamiento neoadyuvante/cirugía. (68) (27) En nuestra población para enfermedad localmente avanzada la mediana de supervivencia fue de 48 meses.

El manejo de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o enfermedad irsecable representa un reto y continúa siendo incierto. Se han implementado varias estrategias para mejorar las tasas de supervivencia que van desde la cirugía sola, la quimioterapia perioperatoria, hasta el tratamiento neoadyuvante que provee la potencial ventaja del “downstaging” permitiendo que un mayor número de pacientes puedan ser llevados a resección completa. Se sabe que la resección R0 es el determinante principal de una mayor supervivencia. La SG después de una resección R0 se ha reportado en 43.2%, y de 11.1% y 6.2% en resecciones R1 y R2 respectivamente. (33)

En el estudio CROSS se alcanzaron resecciones R0 en el 92% de los casos con terapia trimodal vs 69% el brazo control con sólo cirugía ($p < 0.001$) y una mediana de supervivencia de 49.4 meses vs 24 meses ($p=0.003$).

En este estudio la mediana de supervivencia para los pacientes que recibieron cualquier modalidad de tratamiento neoadyuvante fue de 70 meses versus 12 meses sin tratamiento, $p=0.0001$. En el caso de pacientes con quimioterapia y radioterapia concomitante, principal

modalidad de tratamiento empleada en 60.6% de los casos, se logró resección R0 sólo en 32.5%, sin embargo, hasta el 11% de los pacientes no aceptaron cirugía o tuvieron pérdida de seguimiento. La mediana de supervivencia no fue alcanzada vs 39 meses para los pacientes con sólo QT/RT sin resección radical, $p=0.3$.

En cuanto a enfermedad metastásica se reportan medianas de supervivencia de 3 y 14.4 meses con MCS e inhibidores de punto de control inmunitario en primera línea de tratamiento respectivamente. (69) (48) Encontramos que la supervivencia para etapa clínica IV fue de 8 meses. Mientras que en pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento la supervivencia no fue alcanzada.

En nuestro estudio encontramos varias limitaciones, principalmente por tratarse de un estudio de carácter retrospectivo, como son la recolección de datos, pérdida de pacientes durante el seguimiento, precisión en la estadificación tanto clínica como patológica, que puede ser una fuente de sesgo que influye en los resultados y el número de pacientes en las diferentes modalidades de tratamiento, que no permite un análisis comparativo entre ellas y así definir una mejor estrategia, además de que ninguno de los paciente fue seleccionado para recibir tratamiento perioperatorio el cual ha demostrado beneficio en SG.

CONCLUSIONES

El adenocarcinoma de la UGE es una enfermedad de mal pronóstico, con un aumento en la incidencia en las últimas décadas, especialmente entre pacientes jóvenes, asociado a un incremento en la prevalencia de ERGE, obesidad y cambios en la dieta. Lo que nos motiva a buscar esta población de riesgo y diseñar estrategias de detección de temprana.

No existe un estándar de tratamiento en esta entidad, sin embargo, en los últimos años la terapia multimodal y la quimioterapia perioperatoria han demostrado beneficio en la población con enfermedad localmente avanzada. Se requiere de una discusión multidisciplinaria y tratamiento multimodal que resulten en una mayor supervivencia. Posiblemente en los próximos años se podrá definir la mejor estrategia de manejo e incluso la posibilidad de adicionar inhibidores de punto de control inmunitario al tratamiento preoperatorio.

En cuanto a enfermedad metastásica, en la última década se han implementado estrategias como la inmunoterapia y el tratamiento anti-HER2 que han mostrado un mayor supervivencia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer*. 2010;13(2):63-73.
2. Pericay C, Macias-Declara I, Arrazubi V, Vila L, Marin M. Treatment in esophagogastric junction cancer: Past, present and future. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019;97(8):459-64.
3. Oo AM, Ahmed S. Overview of gastroesophageal junction cancers. *Mini-invasive Surgery*. 2019;2019.
4. Loeza A. Estudio de 30 años sobre el cambio en la frecuencia de carcinoma epidermoide esofágico, adenocarcinoma esofágico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008;73:6.
5. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
6. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(1):3-9.
7. Giacomuzzi S, Bencivenga M, Weindelmayer J, Verlato G, de Manzoni G. Western strategy for EGJ carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):60-8.
8. Ekmektzoglou KA, Apostolopoulos P, Samelis G, Alexandrakis G. Gastroesophageal junction and gastroesophageal junction carcinoma: a short update. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(4):471-9.
9. Zhou Y, Tian M, Gungor C, Wang D. Neoadjuvant radiotherapy for locoregional Siewert type II gastroesophageal junction adenocarcinoma: A propensity scores matching analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251555.
10. Kurtom S, Kaplan BJ. Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):507-21.
11. Kumamoto T, Kurahashi Y, Niwa H, Nakanishi Y, Okumura K, Ozawa R, et al. True esophagogastric junction adenocarcinoma: background of its definition and current surgical trends. *Surg Today*. 2020;50(8):809-14.
12. Chevallay M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, Schmidt T, Koch O, Demanzoni G, et al. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):132-8.
13. Bornschein J, Quante M, Jansen M. The complexity of cancer origins at the gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101729.
14. Denlinger CS, Matkowskyj KA, Mulcahy MF. Gastric and Esophageal Cancers: Guidelines Updates. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(5.5):639-43.
15. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman J. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(3):760-9.
16. El-Zimaity H, Di Pilato V, Novella Ringressi M, Brcic I, Rajendra S, Langer R, et al. Risk factors for esophageal cancer: emphasis on infectious agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):319-32.
17. Okereke IC. Management of Gastroesophageal Junction Tumors. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):265-75.
18. Sah BR, Owczarczyk K, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Radiomics in esophageal and gastric cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2048-58.
19. Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, Platz TA, Attwood K, Nava H, et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2015;150(6):555-62.

20. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):855-83.
21. Kauppila JH, Lagergren J. The surgical management of esophago-gastric junctional cancer. *Surg Oncol*. 2016;25(4):394-400.
22. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5062-7.
23. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1249-60.
24. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
25. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
26. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
27. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-8.
28. Goodman KA, Ou FS, Hall NC, Bekaii-Saab T, Fruth B, Twohy E, et al. Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2803-15.
29. Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, Sebag-Montefiore D, Radhakrishna G, Gollins S, et al. NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017;74:38-46.
30. Mukherjee S, Hurt C, Radhakrishna G, Gwynne S, Bateman A, Gollins S, et al. Oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel-based preoperative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma (NeoSCOPE): Long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2021;153:153-61.
31. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):677-83.
32. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, et al. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):594-602; discussion 1-2.
33. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(4):751-64.
34. Sanz Alvarez L, Turienzo Santos E, Rodicio Miravalles JL, Moreno Gijon M, Amoza Pais S, Sanz Navarro S, et al. Evidence in follow-up and prognosis of esophagogastric junction cancer. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019;97(8):465-9.

35. Ustaalioglu BBO, Tilki M, Surmelioglu A, Bilici A, Gonen C, Ustaalioglu R, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic factors of gastroesophageal junction tumors according to Siewert classification. *Turk J Surg.* 2017;33(1):18-24.
36. Xi M, Hallemeier CL, Merrell KW, Liao Z, Murphy MAB, Ho L, et al. Recurrence Risk Stratification After Preoperative Chemoradiation of Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;268(2):289-95.
37. Greally M, Agarwal R, Ilson DH. Optimal management of gastroesophageal junction cancer. *Cancer.* 2019;125(12):1990-2001.
38. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med.* 1980;93(4):533-6.
39. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1991;9(5):827-31.
40. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):261-7.
41. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
42. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46.
43. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-53.
44. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435-42.
45. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
46. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):3968-76.
47. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420-35.
48. Janjigian YY AJ, Moehler M, et al. Nivolumab (NIVO) Plus Chemotherapy (Chemo) or Ipilimumab (IPI) vs Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Gastric Cancer/ Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Study. Presented at ESMO 2021; Abstract LBA7. 2021.
49. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-71.
50. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in

gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.

51. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8.

52. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44.

53. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.

54. Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(7):808-16.

55. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30.

56. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9.

57. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35.

58. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu M-h, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4503-.

59. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-48.

60. Chin K, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):204-.

61. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013.

62. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol*. 2005;90(3):139-46; discussion 46.

63. Incidence of gastroesophageal junction cancer continues to rise: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database.

64. Codipilly DC, Sawas T, Dhaliwal L, et al. Epidemiology and Outcomes of Young-Onset Esophageal Adenocarcinoma: An Analysis from a Population-Based Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(1):142-149.

65. Ajiki W, Matsuda T, Sato Y, et al. A standard method of calculating survival rates in population based cancer registries. *Jpn J Cancer Clin*. 1998;44:989-93.

66. Sant M, Aareleid T, Berrino FA, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol*. 2003;14(Suppl 5):v61-118.

67. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy; 5th ed. American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000;88:921-32.
68. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-1733.
69. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(1):37-41.