

112402

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

15



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA MEXICO

CARCINOMA DE LA UNION ESOFAGOGASTRICA
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA - MEXICO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA
ONCOLOGIA ADULTOS
P R E S E N T A
DR. JUSTO GONZALO MILAN REVOLLO

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS FERNANDO ONATE OCARA

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

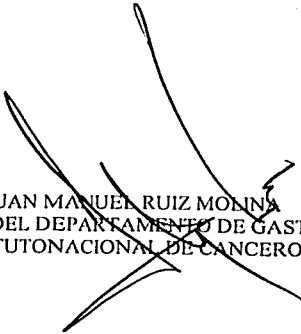
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



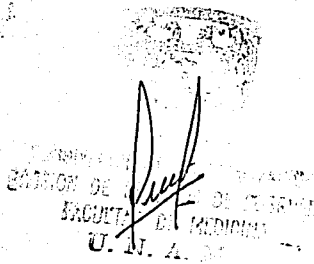
DR. JOSE LUIS AGUILAR PONCE
SUBDIRECTOR EDUCACIÓN MEDICA
INSTITUTONACIONAL DE CANCEROLOGIA -MEXICO



DR. JUAN MANUEL RUIZ MOLINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTONACIONAL DE CANCEROLOGIA -MEXICO




DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTONACIONAL DE CANCEROLOGIA -MEXICO



Stamp: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.
Handwritten signature: *[Signature]*

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080
MEXICO D.F.
01 OCT 2002
SUBDIRECCION DE EDUCACION
MEDICA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por las bendiciones y todo lo que le debo hasta ahora.

A MI MAMÁ:

Con mi amor más profundo, admiración y respeto. Por enseñarme el valor de las personas y la determinación para poder realizar cada uno de mis objetivos.

A MI PAPÁ:

Por haberme enseñado a luchar por la vida y ser un ser humano mucho mejor cada día.

A MI ESPOSA MONICA:

Por ser mi luz, mi complemento, inspiración y amiga.
Siempre tendrá mi amor y gratitud.

A MI HIJO RICARDO:

Por ser la razón de mi vida.

A MIS HERMANOS:

AUGUSTO:

Por el apoyo incondicional para realizar mis proyectos.
Ayudarme a crecer como cirujano.

ANA MARIA Y JACKELINE:

Por su apoyo y determinación de superación en la vida.
Siempre aprendo algo más cada día de ustedes.

A LOS DOCTORES:

ANGEL HERRERA GOMEZ Y JUAN MANUEL RUIZ MOLINA

Por el voto de confianza, su enseñanza y por el estímulo que representan en sus conocimientos y destrezas.

A LA DRA. MARIA DOLORES GALLARDO RINCÓN Y EL DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA

Por su apoyo y colaboración en la elaboración de este proyecto.

ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON UNA BECA OTORGADA POR EL GOBIERNO DE MÉXICO A TRAVÉS DE LA SECRETARÍA DE RELACIONES EXTERIORES

INDICE

PAGINA

| | |
|---------------------------|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 3 |
| JUSTIFICACION | 7 |
| HIPOTESIS | 8 |
| OBJETIVOS | 9 |
| MATERIAL Y METODOS | 10 |
| RESULTADOS | 11 |
| CONCLUSIONES | 13 |
| DISCUSION | 14 |
| ANEXOS | 15 |
| BIBLIOGRAFIA | 35 |

RESUMEN:

Antecedentes: La incidencia y la prevaletia del adenocarcinoma de la Unión Esofagó-gástrica (UEG) presenta un rápido incremento en los últimos 20 años.

Objetivo: Describir la experiencia en cáncer de la (UEG) en los últimos 12 años

Método y pacientes: Se trata de un análisis retrospectivo, observacional, descriptivo de pacientes con cáncer de la (UEG) entre el 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 1999 en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología - México.

Resultados: El universo compuesto por 234 pacientes, se excluyeron 18, por el tamaño del tumor no se pudo identificar el sitio de origen. Se Incluyeron 216 pacientes, 133 hombres (62%) y 83 mujeres (38%) la edad media de 57.2 años. Según la clasificación de Siewert: SI 23, S II 84, S III 109 casos. Según el sexo y la clasificación de Siewert: Hombres con SI 17, S II 60 (45%), S III 56. Mujeres con: SI 6, S II 24, S III 53 (64%) con una relación de 2.8, 2.5, 0.9, respectivamente ($p = 0.008$). Con una edad media de 60.2, 59.2, 53.7 ($p = 0.007$) y una desviación estándar de 14, 14.5, 12.7 respectivamente. Según el tipo de Borrmann ,con mayor frecuencia el Borrmann III en 129 casos ($p = 0.024$) y el tipo intestinal con 122 casos y el grado de diferenciación: poco diferenciados 135 casos ($p = 0.009$) De acuerdo al T.N.M. los T4 fueron 150 casos ($p = 0.04$), el estado ganglionar N1 82, N2 79, las metástasis en 89 pacientes ($p = 0.022$)

La media de hemoglobina para el SI, SII, SIII fue de 13.6, 12.5, 11.8 respectivamente ($p = 0.015$) y el recuento total de linfocitos de 2100, 1975, 1698 ($p = 0.08$)

En 49 pacientes se realizó un procedimiento de resección según el tipo de Siewert ($p = 0.0003$) con porcentajes de reseabilidad, morbilidad y mortalidad. Según el tipo de resección se uso quimioterapia (QT) en sus 3 modalidades en 30 pacientes, de estos 17 recibieron (QT) neoadyuvante ($p = 0.05$). Los esquemas de (QT) neoadyuvante fueron PELF en 27 pacientes y FEMEX en 1 los mismos esquemas utilizados como (QT) paliativa fue de 19 y 6 respectivamente además de usar otros 6 esquemas. El uso de (QT) neoadyuvante fue mayor en el Siewert II .

La supervivencia global para el grupo de estudio fue de 14 meses. La supervivencia global fue de 36 meses para las mujeres y los hombres de 18 meses ($p = 0.04$). La clasificación T es en comparación con T4. T2 si es significativamente mejor pronóstico que T4; y T3 es igual que T4. La supervivencia global para los reseados fue de 24 meses y los no reseados de 8 meses. La supervivencia para los que recibieron (QT) neoadyuvante fue mejor que los que no recibieron quimioterapia ($p = 0.0007$). Los factores predictivos fueron: La resección quirúrgica, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia paliativa, el sexo femenino, la clasificación de Siewert y el tamaño tumoral .

Conclusión : El factor pronóstico más importante es la resección quirúrgica. En aquellos en los que se utilizó (QT) Neoadyuvante y fue posible la resección tuvieron mejor pronóstico, ajustando por clasificación T. La (QT) Neoadyuvante y la paliativa tienen significancia pronóstica ajustando otras variables significativas. El estatus ganglionar y la presencia de metástasis pierden su significancia dado que el cirujano usa estas variables para decidir reseabilidad. Entonces N y M están ocultas detrás de reseabilidad. El sexo femenino tiene un mejor pronóstico. La clasificación T es en comparación con T4. T1 no es significativo porque hay pocos casos. T2 si es significativamente mejor pronóstico que T4; y T3 es igual que T4.

Palabras clave: CANCER DE LA UNION ESOFAGOGÁSTRICA.

TIPO DE CIRUGÍA. CLASIFICACION DE SIEWERT, SEXO, EDAD, QUIMIOTERAPIA NEOAYUVANTE, QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

SUMMARY

BACKGROUND: The incidence and prevalence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction has seen a rapid increase throughout the last 20 years in the western world and has now surpassed that of oesophageal squamous carcinomas in developed countries. The diagnosis is often at an advanced stage and is almost uniformly associated with a poor prognosis and mean survival of less than one year.

OBJECTIVE: To describe the 12-year experience with cancer of the esophagogastric junction.

METHODS: Retrospective cohort study of 216 patients treated of adenocarcinoma of the esophagogastric junction treated between 1987 and 1999 at the Instituto Nacional de Cancerología in Mexico city. Demographic and clinical data, and the results of surgical treatment are presented. Survival curves by Siewert classification and other prognostic factors are described.

RESULTS: There were marked differences in sex distribution, associated intestinal metaplasia in the esophagus, tumor grading, tumor growth pattern, and stage distribution between the three tumor types.

The postoperative death rate was similar between the three types. On multivariate analysis a complete tumor resection (R0 resection) and chemotherapy were the dominating independent prognostic factors for the entire patient population and in the three tumor types.

CONCLUSION: The classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction into type I, II, and III tumors shows marked differences between the tumor types and provides a useful tool for selecting the surgical approach. Multimodal therapy followed by surgery provides a significant survival advantage over surgery alone. The evidence suggests that multimodal therapy should be considered in all patients with tumor of the esophagogastric junction.

KEY WORDS: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction, Siewert's classification, type of surgery, gender, age, chemotherapy.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN:

En el mundo occidental hay un aumento importante en la incidencia y la prevalencia del adenocarcinoma de la unión esófago- gástrica (UEG)

El análisis de la incidencia del cáncer en nueve áreas de los Estados Unidos revela un incremento importante de 1976 a 1987 del adenocarcinoma de esófago y del cardias gástrico. El incremento en hombres en este periodo fue de un 4% a 10% por año; lo cual sobrepasa a cualquier otro tipo de cáncer. Al contrario hay una relativa estabilidad en el número de carcinoma escamoso de esófago y la declinación de los adenocarcinomas de las porciones mas distales del estomago. Los adenocarcinomas del esófago y del cardias gástrico tiene una mayor presentación en hombres blancos y raramente ocurre en mujeres. A mediados de los 80 en hombres el adenocarcinoma del esófago era cerca de un tercio y los del cardias era la mitad de los otros subsitios del cáncer gástrico (1,2,3,4)

El adenocarcinoma del esófago esta en aumento de número en todo el mundo al contrario de la incidencia del carcinoma gástrico esta disminuyendo (Blot et al, 1991; McKinney et al, 1995; Thomas et al, 1996; Hansen et al, 1997. Además hay un aumento en la relación de adenocarcinomas del esófago en comparación con el gástrico de 1:40 en 1940 a 1:4 en 1980 (Locke et al, 1995. Aunque existe una disminución del adenocarcinoma gástrico, hay un incremento en el carcinoma del estómago proximal (Craanen et al, 1992) y del cardias (Powell y McConkey 1990. (5,6,7).

Aunque existe mucha discrepancia en la literatura actual acerca de la clasificación y un optimo manejo de esta neoplasia.

Siewert definió y describió los adenocarcinomas de la unión esófago gástrico como los tumores que tienen su centro entre 5 cm proximal y distal del cardias anatómico en los cuales se describen 3 entidades distintas en esta área.

TIPO I: Adenocarcinoma del esófago distal el cual usualmente nace de un área con metaplasia intestinal especializada del esófago (Esófago de Barret) el cual puede infiltrar la unión esófagogástrica desde arriba.

TIPO II: El verdadero carcinoma del cardias que se origina del epitelio o segmentos cortos con metaplasia intestinal en la unión esófagogástrica, esta entidad es también referida como carcinoma de la unión.

TIPO III: Carcinoma gástrico subcardial el cual infiltra la unión esófagogástrica y él Esófago distal desde abajo.

La asignación de cada tipo de es puramente morfológico y esta basado en la localización anatómica del centro del tumor o en pacientes con tumores avanzados, la localización de la masa tumoral. La clasificación puede hacerse fácilmente basados en la combinación de radiografías con contraste, endoscopia con ortogrado y una vista posterior de la unión esófago gástrica, tomografía computarizada e intra operatorio (8,9,10)

Una preponderancia del sexo masculino es significativamente más marcado en pacientes con tumores tipo I de (UEG) que en pacientes con tipo II y tipo III.

Pacientes con tumores tipo I tienen antecedente de hernia hialal y una larga historia de enfermedad de reflujo gastroesogagico comparado con pacientes con tumores tipo II y tipo III.

La metaplasia intestinal en el esófago distal también llamado esófago de Barret con el consiguiente desarrollo de cambios de una displasia severa progresiva que está claramente identificado como una lesión precursora para el adenocarcinoma del esófago distal, que puede encontrarse en más del 80 % de los pacientes. Aunque el tipo II y III puede originarse de un segmento corto o por debajo del cardias, esto aparentemente sucede en menos del 40% de los pacientes con carcinoma del cardias y en menos del 10% de estos con carcinoma subcardial. Además al contrario de la metaplasia intestinal en el esófago distal, la displasia aparenta ser un fenómeno poco frecuente en áreas de metaplasia intestinal o por debajo del cardias.

Se presentan diferencias marcadas en la frecuencia de tumores poco diferenciados y tumores con patrón decrecimiento no intestinal, la expresión de citoqueratinas y la prevalencia y tipo de mutaciones del p 53 reportados para carcinomas localizados por encima y debajo del cardias.

Los estudios de linfografía muestran que el principal drenaje que se origina en el esófago distal se dirige cefalicamente hacia el mediastino y distalmente hacia el tronco celiaco, mientras que los del cardias y de la región subcardial lo hacen preferentemente hacia el tronco celiaco, el hilio esplénico y ganglios para aórticos. Esto se refleja en los diferentes patrones de diseminación linfática de los diferentes tipos de cáncer que se originan en la unión esófago gástrica.

Estas observaciones indican una posible heterogeneidad en la patogénesis y el comportamiento biológico de los adenocarcinomas que se originan en la proximidad de la unión esófago- gástrica. La diferenciación en tumores del esófago distal (tipo I), el verdadero carcinoma del cardias (tipo II), y el carcinoma subcardial (tipo III) provee un sistema de clasificación para el estudio de estos mecanismos más detalladamente, lo cual sirve para hacer comparaciones de información de varios centros y facilita escoger el procedimiento quirúrgico. (11)

En una serie de 1002 pacientes con adenocarcinoma de la unión esófago- gástrica, el abordaje quirúrgico se baso en la localización del centro del tumor, el tratamiento de elección fue esofagectomía para los tumores tipo I, una gastrectomía total extendida para los tumores tipo II y tipo III. Encontrando marcadas diferencias en sexo, la asociación de metaplasia intestinal en el esófago, grado del tumor, patrón de crecimiento del tumor, y el estadio del tumor. La tasa de mortalidad post operatoria fue mayor para la esogagectomía que la gastrectomía total extendida. En el análisis multivariado la resección completa del tumor (RO) y el estatus de los ganglios linfáticos (pNO) fueron los factores pronósticos independientes dominantes para todos los pacientes y en los 3 tipos de tumores, independientemente del procedimiento quirúrgico. En pacientes con tumores tipo II el patrón de diseminación linfática primario fue hacia los nódulos paracardiales, curvatura menor y de la arteria gástrica izquierda. la esofagectomía no ofreció ningún beneficio en la sobrevida en comparación con la gastrectomía total extendida en estos pacientes. (12)

El tabaco y el alcohol son factores de riesgo para el carcinoma epidermoide de esófago aunque el tabaco esta débilmente relacionado con los adenocarcinomas de estomago, muchos estudios reportaron un ligero incremento en el riesgo para el adenocarcinoma de

esófago y cardias gástrico por uso de tabaco y alcohol, lo cual sugiere que estos pacientes tienen mayor ingreso económico y más años de educación que aquellos con carcinoma epidermoide de esófago o adenocarcinoma del resto del estomago (13,14)

El único factor ambiental ligado al adenocarcinoma del esófago y el cardias gástrico en estudios epidemiológicos es el tabaco, en este estudio se incrementa el riesgo en pacientes con índice de masa corporal habitual fue mayor que en los no fumadores además de la presencia de sobrepeso para el desarrollo de estos tumores (15).

El incremento del riesgo de desarrollar cáncer en una metaplasia intestinal se fundamenta

1. La metaplasia es el primer escalón en muchas de las vías del proceso de inducción.
2. La metaplasia de células oxinticas incrementa el pH del jugo gástrico hacia niveles de neutralidad favoreciendo la proliferación bacteriana lo cual promueve la generación de mutágenos endógenos a través de las nitrosaminas de la dieta.
3. La metaplasia actúa como un marcador de una gastritis crónica por *H pylori* o autoinmune implicando el daño por radicales libres por la vía del oxido nitroso llevado a una invasión de neutrofilos en el compartimiento de replicación. (16).Anexo 1.

El esófago de Barrett es una condición en el cual el epitelio escamoso normal del esófago es reemplazado por epitelio columnar. El epitelio de Barrett esta asociado con el cáncer de la unión esófago-gástrica y del cardias gástrico. Aunque no esta claro de donde se originan en la metaplasia intestinal esofágica y crecen en forma distal cruzando la unión esófago-gástrica hacia el cardias o se originan en la metaplasia intestinal del cardias (17,18,19,20)

Las recomendaciones terapéuticas están basadas sobre la hipótesis que el drenaje linfático sigue la embriogenesis del órgano lo cual esta determinado por la localización del tumor. En resumen una esofagectomía con una resección gástrica proximal es recomendada para pacientes con tumor tipo I, esofagectomía distal y gastrectomía total para los de tipo II, y una gastrectomía total extendida en pacientes con tumores tipo III.

El tipo de abordaje quirúrgico en pacientes con tipo I con una adecuada exposición del mediastino se realiza mediante una toracotomía derecha o izquierda.

En pacientes con cáncer tipo II se realiza a través de un abordaje transhiatal lo suficiente para realizar una linfadenectomía distal del esófago.

En pacientes con cáncer tipo III la exposición del mediastino esta dado por la extensión proximal del tumor. Para extensión de la Reseccion para el tipo I se debe dar un margen de 5 a 10 cm proximal y un margen distal de 5 cm lo cual se considera un margen seguro. El procedimiento estándar debería ser una esofagectomía subtotal.

Para el tipo II un margen proximal de 5 cm debería de considerarse y realizar una gastrectomía total es el procedimiento adecuado.

El estándar para el tipo III es una gastrectomía total con un margen proximal de 5 cm para el cáncer de tipo difuso según la clasificación de Lauren y 3 cm para el tipo intestinal.

La disección linfática para el tipo I debe incluir los nódulos linfáticos del compartimiento abdominal superior: curvatura menor, tronco celiaco, hepática común, arteria esplénica y gástrica izquierda y una linfadenectomía mediastinal estándar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La linfadenectomía de los nódulos dístales paraesofágicos y del compartimiento abdominal superior es adecuado tanto para el tipo II y III. La Resección electiva de cola de páncreas solo se debe realizar si éste esta infiltrado por el tumor. La esplenectomía no esta indicada en los tipos I y II y el tipo III con T1-2, N0, pero debe de considerarse en tumores avanzados tipo III.

El modo mas optimo de reconstrucción después de una esofagectomía es un ascenso gástrico. Una interposición de colon es recomendado después de una esófago-gastrectomía o cuando no se puede usar un acceso gástrico. La primera alternativa para la reconstrucción después de una gastrectomía extendida es una reconstrucción con yeyuno en Y de Roux o un microvascularizado de yeyuno. (21,22) Anexo 2.

Existe evidencia sobre quimioterapia neoadyuvante o quimioradioterapia neoadyuvante con 40Gy posteriormente sometidos a cirugía mostrando un incremento en la supervivencia a corto y largo plazo demostrado en un estudio fase III. (23)

También en un estudio multimodal de quimioradioterapia neoadyuvante realizado en 58 paciente demostró que la terapia multimodal es superior a la cirugía sola para pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica resecables (24)

Además debería de considerarse la quimioterapia adyuvante para todos los pacientes con alto riesgo de recurrencia en carcinoma de estomago y de la unión esofagogástrica que fueron sometidos a una cirugía radical.(25)

Ajani concluye en un tratamiento de 3 pasos de quimioterapia de inducción basado en paclitaxel seguido de quimioradioterapia y posteriormente cirugía en pacientes potencialmente resecables de carcinoma del esófago o la unión esofagogástrica es fácil de administra y mejora la resecabilidad, sugiriendo mas investigaciones futuras enfocados en la sustitución del cisplatino con agentes menos tóxicos. También el mismo autor en un estudio con CPT 11 más cisplatino llegando a las mismas conclusiones.(26-27)

JUSTIFICACIÓN:

- **Según la clasificación de Siewert cual es la incidencia y la distribución por edad y sexo, tratamiento y factores pronósticos del cáncer de la unión esofagogástrica en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología – México.**

HIPÓTESIS:

- **La frecuencia y el comportamiento del cáncer de la unión esofagagástrica es distinto al resto de los tumores gástricos.**
- **Sin embargo no se tienen datos estadísticos precisos de los últimos 12 años sobre la incidencia y distribución por edad y sexo de este tipo de carcinoma en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología – México.**

OBJETIVOS:

1. Aplicar a la población de estudio la clasificación de Siewert para conocer su utilidad en nuestro medio.
2. Describir la experiencia del INCa con pacientes con cáncer de la Unión Esofagogástrica (UEG).
3. Analizar las diferentes modalidades de tratamiento utilizado.
4. Identificar factores pronósticos en estos pacientes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

MATERIAL Y METODOS:

El estudio es una Cohorte retrospectiva donde se revisaron los expedientes de todos los pacientes con adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica documentados por biopsia endoscópica que fueron referidos al Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México, desde el 1 de enero de 1987 hasta el 31 de diciembre de 1999.

Se registraron los principales datos demográficos y clínicos, la clasificación de Siewert, el diagnóstico histológico y el grado de diferenciación, la estapificación clínica y patológica, tratamiento instituido, morbilidad, mortalidad y el seguimiento a largo plazo.

Los procedimientos quirúrgicos resectivos siguieron las normas reportadas por la conferencia de Consenso de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico (IGCA) y la Sociedad Internacional para las Enfermedades del Esófago (ISDE).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La comparación de variables categóricas entre dos grupos se realizó con la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates. Las curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se hicieron con la prueba de Logrank.

Los factores pronósticos se estudiaron inicialmente mediante análisis univariado.

El análisis multivariado se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Las variables analizadas fueron: Sexo, edad, marcadores bioquímicos, T.N.M. clasificación de Siewert para la localización del tumor (SI / SII / SIII), tipo histológico de Laurén (Intestinal / Difuso), grado de diferenciación (G1/G2/G3), clasificación de Borrmann, estado ganglionar, gastrectomía total (SÍ / NO), morbilidad y mortalidad operatoria, quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa supervivencia global..

Se consideró como significativo todo valor de probabilidad igual o menor a 0.05.

Los cálculos se realizaron con el programa SSPS 99.

RESULTADOS:

El universo de estudio estuvo compuesto por 234 pacientes de los cuales se excluyeron 18 por el tamaño del tumor no se pudo identificar el sitio de origen. Llenaron nuestros criterios de inclusión 216 pacientes, 133 hombres (62%) y 83 mujeres (38%) la edad media de 57.2 años, teniendo la mayor concentración de pacientes entre los 50 y 69 años para ambos sexos (anexo 3).

Según la clasificación de Siewert se observó la siguiente distribución: SI 23, S II 84, S III 109 casos (anexo 4).

La presentación según el sexo y la clasificación de Siewert: Hombres con SI 17, S II 60 (45%), S III 56. Mujeres con: SI 6, S II 24, S III 53 (64%) con una relación de 2.8, 2.5, 0.9, respectivamente ($p = 0.008$). Con una edad media de 60.2, 59.2, 53.7 ($p = 0.007$) y una desviación estándar de 14, 14.5, 12.7 respectivamente. (Anexo 5)

Según el tipo de Borrmann se presentó con mayor frecuencia el Borrmann III en 129 casos ($p = 0.024$) y el tipo intestinal fue el predominante con 122 casos y el grado de diferenciación con los poco diferenciados 135 casos ($p = 0.009$) (anexo 6).

De acuerdo al T.N.M. los T4 fueron 150 casos ($p = 0.04$), el estado ganglionar N1 82, N2 79, las metástasis en 89 pacientes ($p = 0.022$) (Anexo 7).

La media de hemoglobina para el SI, SII, SIII fue de 13.6, 12.5, 11.8 respectivamente ($p = 0.015$) y el recuento total de linfocitos de 2100, 1975, 1698 ($p = 0.08$) (Anexo 8).

En 49 pacientes se realizó un procedimiento de resección según el tipo de Siewert ($p = 0.0003$) con los porcentajes correspondientes de reseccabilidad, morbilidad y mortalidad para cada uno de los procedimientos (Anexo 9 y 10).

Según el tipo de resección se usó quimioterapia en sus 3 modalidades en 30 pacientes, de estos 17 recibieron quimioterapia neoadyuvante ($p = 0.05$) (anexo 11).

Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante fueron PELF en 27 pacientes y FEMEX en 1 los mismos esquemas utilizados como quimioterapia paliativa fue de 19 y 6 respectivamente además de usar otros 6 esquemas más detallados en él (Anexo 12).

El uso de quimioterapia neoadyuvante según el tipo de Siewert fue mayor en el tipo II en comparación con los otros tipos de Siewert y modalidad de quimioterapia (Anexo 13)

La supervivencia global para el grupo de estudio fue de 14 meses (anexo 14).

La supervivencia global por sexo fue de 36 meses para el sexo femenino en relación con los hombres de 18 meses ($p = 0.04$) (Anexo 15).

La clasificación T es en comparación con T4. T1 no es significativo porque hay pocos casos. T2 sí es significativamente mejor pronóstico que T4; y T3 es igual que T4. (anexo 16)

La supervivencia global para los pacientes ressecados fue de 24 meses en relación con los no ressecados de 8 meses (Anexo 17).

La supervivencia para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante fue mucho mejor que los pacientes que no recibieron quimioterapia ($p = 0.0007$) (anexo 18).

Los factores predictivos fueron: La resección quirúrgica, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia paliativa, el sexo femenino, la clasificación de Siewert y el tamaño tumoral como se demuestra en él (Anexo 19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES :

- 1) El factor pronóstico más importante es la resección quirúrgica (sin importar el tipo de resección y aún considerando mortalidad operatoria) Esto se parece al cáncer de páncreas, donde la clasificación TNM no discrimina el pronóstico de un modo mejor que la resecabilidad.
- 2) En aquellos en los que se utilizó Quimioterapia Neoadyuvante y la resección fue posible tuvieron el mejor pronóstico, ajustando por clasificación T.
- 3) La Quimioterapia Neoadyuvante y la Quimioterapia paliativa tienen significancia pronóstica ajustando otras variables significativas.
- 4) El estatus ganglionar y la presencia de metástasis pierden su significancia dado que el cirujano usa estas variables para decidir resecabilidad. Entonces N y M están ocultas detrás de resecabilidad.
- 5) EL sexo femenino tiene un mejor pronóstico de supervivencia.
- 6) La clasificación T es en comparación con T4. T1 no es significativo porque hay pocos casos. T2 si es significativamente mejor pronóstico que T4; y T3 es igual que T4.

DISCUSIÓN:

Desde la década del 70 existe un aumento progresivo en la incidencia del adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica en diversas áreas geográficas (1-5).

Son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de este tipo de carcinoma, el sexo masculino, la raza blanca, la obesidad y el tabaquismo (13-15). Pero sin duda, el factor de riesgo más importante es la existencia del esófago de Barrett con metaplasia intestinal (16-20). Es en este tipo de epitelio donde ocurre la evolución a displasia y adenocarcinoma (16)

Un valioso aporte realizó J. Rüdiger Siewert (8-12) con la clasificación de estos carcinomas, la cual es ya ampliamente aceptada (9). Esta permite estandarizar las diversas series y fundamentalmente hace posible visualizar pre operatoriamente las vías de acceso y el tipo de resección requerida para cada tipo de lesión.

Se correlaciona además, con la patogénesis de cada tipo de tumor: Los tipos I y II tienen una fuerte relación con la malignización de un epitelio de Barrett y el tipo III supone un cáncer gástrico que compromete la región esófago-gástrica por lo cual tiene implicaciones estratégicas diferentes a los otros tipos. La experiencia ha demostrado que es necesario evaluar la endoscopia y las radiológicas para una adecuada clasificación de cada una de las lesiones, al compararla con la clasificación hecha con la pieza operatoria.

Los estudios de quimioterapia neoadyuvante específicamente en pacientes con adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica son pocos, ya que estos pacientes son incluidos en protocolos de cande de esófago o estomago, un reporte chino fase III con radioterapia operatoria con 40Gy mejoro significativamente las curvas de supervivencia a corto y largo plazo comparados con cirugía sola. (23)

Los estudios realizados con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante seguidos de cirugía tienen una mejor supervivencia que los pacientes sometidos solo a cirugía a 3 años en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica. (24 -27). Las evidencias sugieren que una terapia multimodal debería de considerarse en todos los pacientes con adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica.

ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14-a

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

SUBTIPOS DE CA GÁSTRICO ANEXO 1

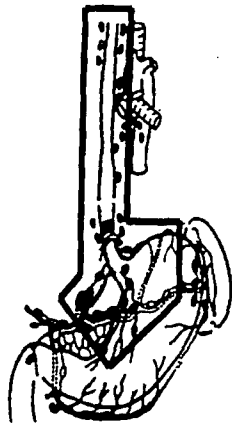
| SITIO | FACT RIESGO | PRECURSORES ANATOMICOS | LAUREN | MARCADOR CLINICO |
|---------|--|---|------------|--|
| ANTRO | H. Pylori NaCl, NO ₂ , NO ₃ , Def Antioxidante | GCA antral Metaplasia Intestinal | Intestinal | Pgl < 20 ng/dl H. Pylori Ab ++ Masc > 50 años |
| CUERPO | Anemia Perniciosa | GCA con Metap Int Metaplasia antral, Hiperplasia células G antrales | Intestinal | PGI < 20 ng/dl Aumento Gastrina sérica Anemia macrocítica Fem norte Europa Carcinoides |
| CUERPO | H. Pylori | Gastritis superficial | Difuso | Fem > 50 años |
| CUERPO | Rayos X R < 16 años | | Difuso | Enf Hodgkin previa |
| CARDIAS | Gastrectomia Subtotal | Gastritis por Reflujo | Intestinal | > 20 años postCx Billroth II |
| CARDIAS | CCHNP PAF | Pólipos adenomatosos e hiperplásicos | Intestinal | Mutaciones p53 Cáncer familiar Inestabilidad genómica |
| CARDIAS | Obesidad Hernia hiatal | Esófago de Barrett | Intestinal | Pgl > 100 ng/dl Masc. blancos > 50 años Reflujo esofágico |

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

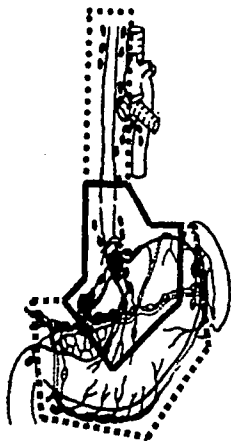
14-1

TRATAMIENTO QUIRURGICO

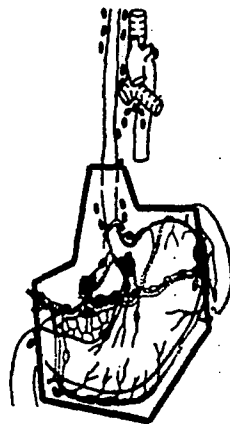
ANEXO 2



Type I



Type II

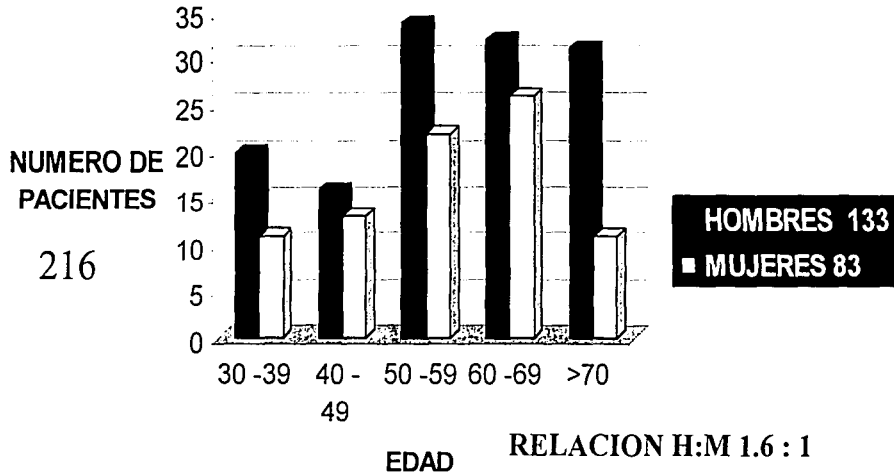


Type III

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Surgery 1998;124:707-714

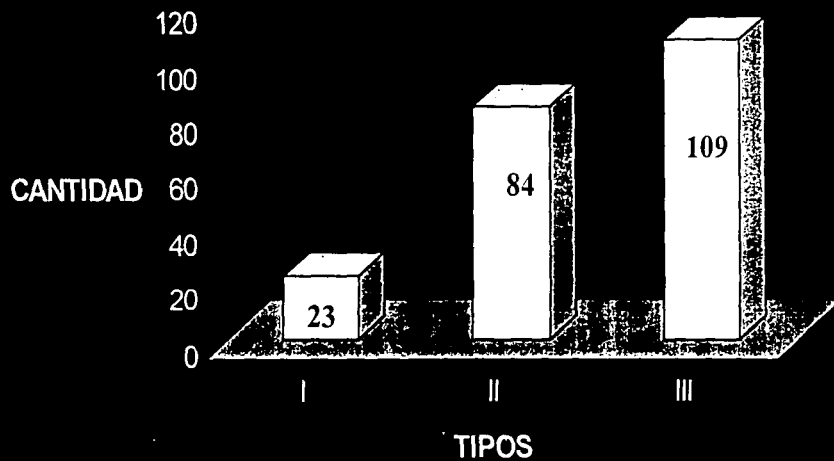
ANEXO 3



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 4

CLASIFICACION DE SIEWERT



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 5

DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD SEGÚN SIEWERT

| SEXO | S I | S II | S III | P |
|-------------|------|------|-------|-------|
| HOMBRES | 6 | 60 | 56 | |
| MUJERES | 17 | 24 | 53 | 0.008 |
| RELACION | 2.8 | 2.5 | 0.9 | |
| EDAD MEDIA | 60.2 | 59.2 | 53.7 | 0.007 |
| D. ESTANDAR | 14 | 14.5 | 12.7 | |

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

ANEXO 6

MORFOLOGÍA E HISTOLOGÍA SEGÚN TIPO DE SIEWERT

| BORRMANN | SI | S II | S III | P |
|---------------|----|------|-------|-------|
| I | 3 | 4 | 4 | |
| II | 5 | 19 | 20 | |
| III | 14 | 55 | 60 | 0.024 |
| IV | 1 | 6 | 25 | |
| LAUREN | | | | |
| INTESTINAL | 19 | 57 | 46 | |
| DIFUSO | 4 | 27 | 63 | |
| GRADO DE DIF. | | | | |
| BIEN DIF. | 4 | 6 | 7 | |
| MOD. DIF. | 10 | 26 | 28 | |
| POB. DIF. | 9 | 52 | 74 | 0.009 |

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

ANEXO 7

TNM SEGÚN TIPO DE SIEWERT

| TUMOR | SI | S II | S III | P |
|--------------------------|----|------|-------|-------|
| T1 | 2 | 0 | 1 | |
| T2 | 3 | 4 | 6 | |
| T3 | 9 | 16 | 25 | |
| T4 | 9 | 64 | 77 | 0.04 |
| ESTADO GANGLIONAR | | | | |
| N0 | 10 | 22 | 22 | |
| N1 | 7 | 27 | 48 | |
| N2 | 6 | 34 | 39 | 0.11 |
| METÁSTASIS | | | | |
| MO | 18 | 53 | 55 | |
| M 1 | 5 | 30 | 54 | 0.022 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 8

PARAMETROS BIOQUÍMICOS SEGÚN SIEWERT

| PARAMETRO | SI | S II | S III | P |
|-------------|------|------|-------|-------|
| HEMOGLOBINA | 13.6 | 12.5 | 11.8 | 0.015 |
| LINFOCITOS | 2100 | 1975 | 1698 | 0.08 |

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 9

TIPO DE CIRUGÍA SEGÚN SIEWERT (117/216)

| CIRUGÍA | SI | S II | S III | P |
|----------------|----|------|-------|--------|
| GASTREC.TOTAL | 3 | 19 | 27 | 0.0003 |
| E. TRANSHIATAL | 6 | 4 | 0 | |
| LAPAROTOMIA E. | 3 | 24 | 31 | |
| TOTAL | 12 | 47 | 58 | |
| NINGUNA | 11 | 37 | 51 | |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 10

MORBILIDAD MORTALIDAD SEGÚN RESECCIÓN

| CIRUGÍA | SI | S II | S III |
|---------------|-----|------|-------|
| RESECABILIDAD | 25% | 41% | 47 % |
| MORBILIDAD | 17% | 16% | 11% |
| MORTALIDAD | 8% | 9% | 7% |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 11

QUIMIOTERAPIA SEGÚN TIPO DE RESECCIÓN

| RESECCIÓN | SIN TX | NEO | ADY | PALIA | P |
|---------------|--------|-----|-----|-------|------|
| NO RESECADO | 105 | 16 | 0 | 30 | |
| GASTREC TOTAL | 34 | 17 | 12 | 1 | 0.05 |

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON

ANEXO 12

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA (76/216)

| | | NEO | ADY | PALIA |
|-----------|----|-----|-----|-------|
| PELF | 51 | 27 | 5 | 19 |
| FEMEX | 7 | 0 | 1 | 6 |
| CBP + GEM | 5 | 1 | 0 | 4 |
| FAM | 4 | 0 | 0 | 4 |
| EAP | 3 | | | |
| 5 FU | 2 | | | |
| CDDP+ 5FU | 2 | | | |
| FAP | 2 | | | |

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 13

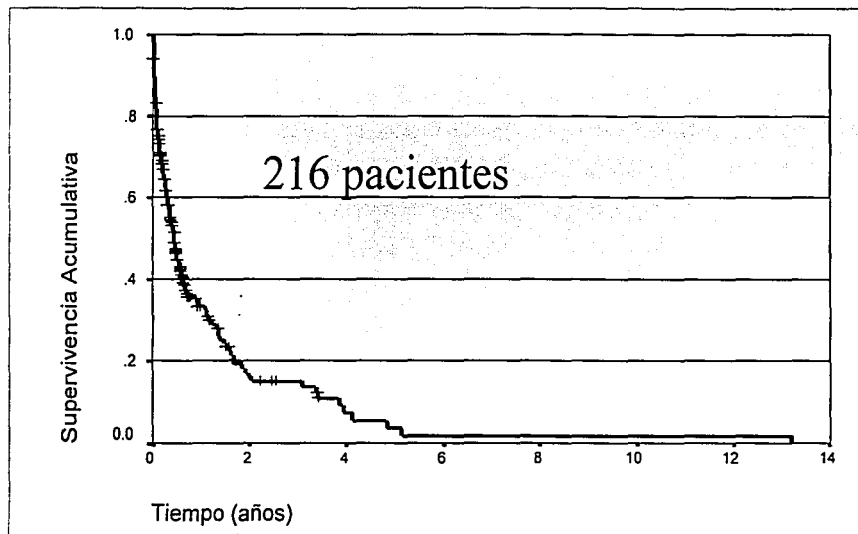
TIPO DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN SIEWERT

| TIPO | S I | S II | S III | P |
|-------------|-----|------|-------|------|
| NINGUNA | 13 | 52 | 75 | |
| NEOADYUANTE | 5 | 16 | 7 | 0.05 |
| ADYUVANTE | 0 | 3 | 5 | |
| PALIATIVA | 5 | 13 | 22 | |

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 14

SUPERVIVENCIA GLOBAL

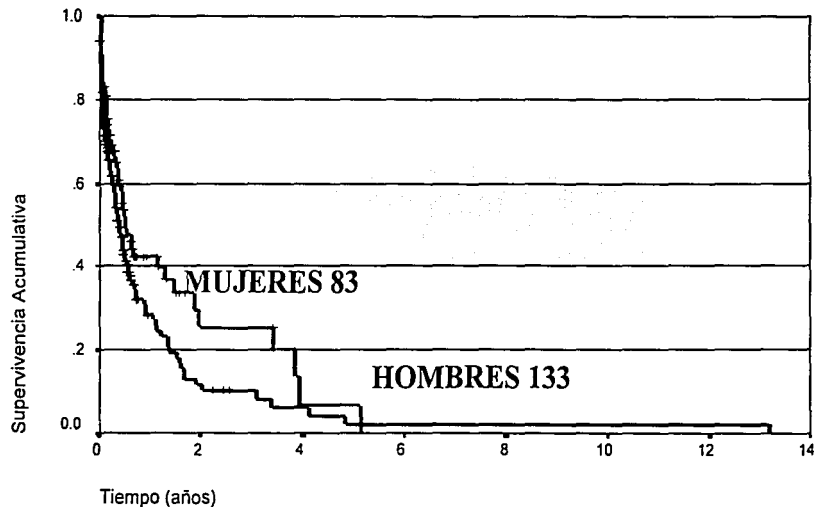


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Media 14 MESES

ANEXO 15

SUPERVIVENCIA POR SEXO

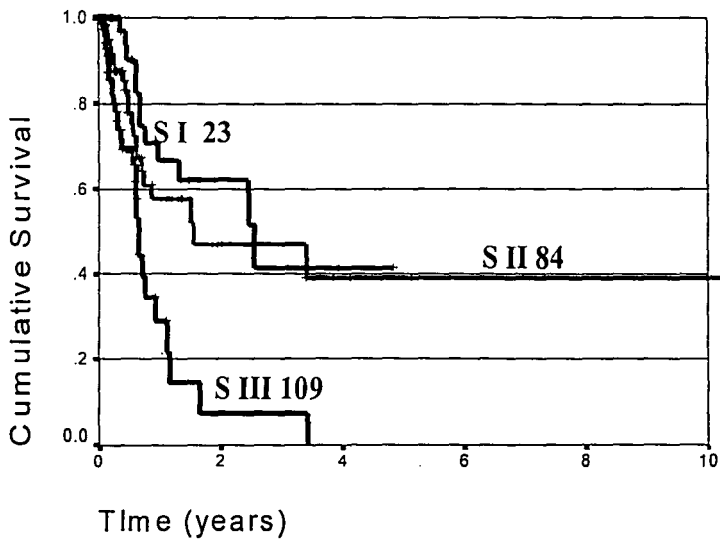


P= 0.04

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 16

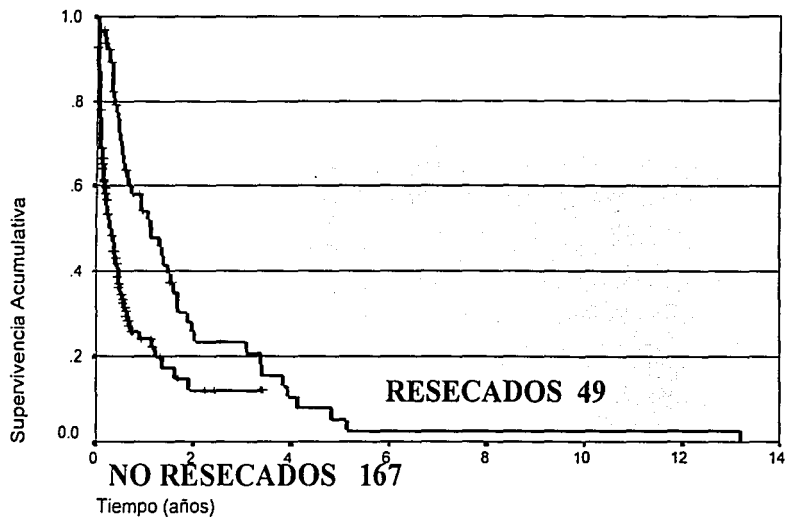
SUPERVIVENCIA POR TIPO DE SIEWERT



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 17

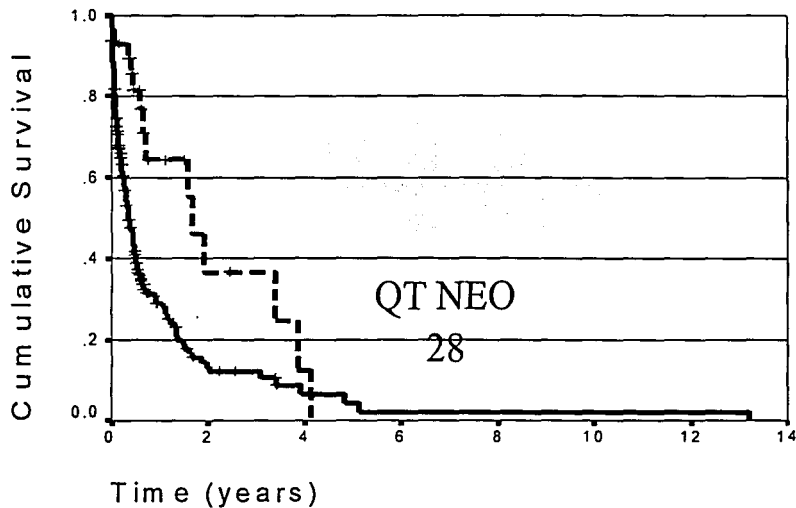
SUPERVIVENCIA SEGÚN RESECCIÓN



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ANEXO 18

SUPERVIVENCIA POR QT NEOADYUVANTE Kaplan-Meier



P = 0.0007

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 19

FACTORES PRONOSTICOS

Variables in the Equation

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 5% CI for Exp(B) | |
|--------|--------|------|--------|----|------|--------|------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| NEO_S | -1.282 | .289 | 19.621 | 1 | .000 | .278 | .157 | .489 |
| PALI_S | -.641 | .220 | 8.472 | 1 | .004 | .527 | .342 | .811 |
| T | | | 6.338 | 3 | .096 | | | |
| T(1) | -.945 | .738 | 1.638 | 1 | .201 | .389 | .091 | 1.652 |
| T(2) | -.905 | .397 | 5.192 | 1 | .023 | .405 | .186 | .881 |
| T(3) | .007 | .187 | .002 | 1 | .968 | 1.007 | .698 | 1.454 |
| RESECO | -.866 | .198 | 19.098 | 1 | .000 | .421 | .285 | .620 |
| SEX | .401 | .171 | 5.533 | 1 | .019 | 1.494 | 1.069 | 2.087 |

14-5

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. Blot W, Devesa S, Kneller R, Fraumeni J. Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1991;265:1287 - 1289.
2. Pera M, Cameron A, Trastek V, Carpenter H, Zinsmeister A. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510- 513
3. Blot W, McLaughlin J. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999 (26) suppl 15: 2-8.
4. Devesa S, Blot W, Fraumeni J. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
5. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris A, Campbell F, Williams E. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999; 80: 834 - 52.
6. Corley D, Buffler P. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415-1425.
7. El-Serag H, Mason A, Petersen N, Key C. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002;50:368-372.
8. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85:1457 - 1459.
9. Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Semin. Surg. Oncol.* 1999; 17: 125 - 131.
10. Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection: *Dis Esoph* 1996;9: 173 - 182.
11. Stein H, Feith M, Siewert J. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 2000;9:35-41.
12. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical / topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg*. 2000; 232: 353 - 361.
13. Gammon M, Schoenberg J, Ahsan A, Risch H, Vaughan T, Chow W-H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1277-84.
14. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346.
15. Chow W-H, Blot W, Vaughan T, Risch H, Gammon M, Stanford J, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:150-5.
16. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger A, Belli J, Stemmermann N. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 292 - 306.
17. Morales T, Bhattacharya A, Johnson C, Sampliner R. Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia? *Am J Gastro* 1997; 92:1818- 1822.

18. El-Segarg H, Sonnenberg A, Jamal M, Kunkel D, Crooks L, Federsen R. Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia. *Am J Gastro* 1999;94:622-627.
19. DeMeester S, DeMeester T. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg*. 2000; 231: 303-321.
20. Sharma P. An Update on strategies for eradication of Barrett's mucosa. *Am J Med* 2001;111(8A): 147s-152s.
21. Fein M, Fuchs K, Ritter M, et al. Application of the new classification for cancer of the cardia.
22. Steup W, De Leyn P, deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Lerut T. Tumors of the esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:85-95
23. Stein J, Feith M, Siewert J. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 2000;9: 35 - 41.
24. Walsh T, Noman N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
25. Ajani J, Komaki R, Putnam J, et al. A three step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92:279-86.
26. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiation after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.
27. Ajani J, Baker J, Pisters P, et al. CPT 11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer* 2002;94:641-6.