

# Carcinoma de la unión esofagogástrica: una mirada a un terreno difícil

*Edgar Julián Ferreira Bohórquez\**

## RESUMEN

**Justificación.** En el mundo occidental ha disminuido el carcinoma gástrico. El carcinoma de la unión gastroesofágica presenta una incidencia en aumento, y una aparente falta de estudio. **Objetivo.** Revisar los datos actualizados en relación al Carcinoma de la unión gastroesofágica, con el fin de estimular un mayor estudio al respecto. **Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda, en la base de datos de MEDLINE, entre los años 1990 y 2006, con base en Cochrane Reviews Manual. Se utilizaron los términos *Esophagogastric junction* Carcinoma. De los artículos obtenidos inicialmente, fueron seleccionados los más relevantes por su actualidad. **Conclusiones:** la clasificación de Siewert es fundamental para el tratamiento del carcinoma de la unión gastroesofágica. La quimioterapia y radioterapia adyuvantes son una buena opción para disminuir la tasa de recaídas y mejorar pronóstico. Aún faltan estudios que indiquen el tamizaje y que profundicen en los parámetros adecuados para el tratamiento del CUEG. (MÉDICAS UIS 2007;20(3):190-94)

**PALABRAS CLAVE:** Cardias. Unión esofagogástrica. Disfagia.

## INTRODUCCIÓN

Está claro que gracias al perfeccionamiento en los estudios epidemiológicos, clínicos, anatómo-patológicos y moleculares hasta el día de hoy, se han producido importantes avances tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y prevención de patologías tan importantes como el adenocarcinoma gástrico; la evidencia de esto está sustentada en diferentes estudios que muestran la disminución en su incidencia, principalmente en el mundo occidental<sup>1,4,7,9,13,14</sup>. En la actualidad, el cáncer gástrico tiene una incidencia variada en los países del mundo, siendo Japón el país con la más alta incidencia: 70 hombres x 100.000 hombres y 37 mujeres. En América, Chile tiene la mayor incidencia con 70 hombres x 100 000 y 48 mujeres<sup>1,4,7,9,13,14,16</sup>. Sin embargo, los estudios también

muestran el incremento en la presentación de otras patologías e incluso la falta de conocimiento que se tiene de las mismas, como ocurre con el Carcinoma de la Unión Esofagogástrica (CUEG), que a diferencia del carcinoma gástrico antes mencionado tiene una incidencia en aumento<sup>1-4,7-9,16</sup>, estimada en la actualidad en 5 casos por cada 100 000 habitantes<sup>2</sup>. Es por eso que en los últimos años se ha retomado el concepto de CUEG y se ha tratado de puntualizar ciertos aspectos, para facilitar el estudio y tratamiento del mismo.

## ANATOMÍA DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

Anatomía macroscópica

La localización, extensión e incluso la existencia del cardias son controversiales. Sin embargo, los anatomistas han aplicado el término cardias a aquella parte del estómago que se encuentra alrededor del orificio del esófago. Además, lo ubican en el punto en que el séptimo cartílago costal izquierdo se une con el esternón. La unión esofagogastrica (UEG) se localiza al nivel del ángulo de His, punto en el cual el esófago se une al estómago. El American Joint Committee on Cancer describe la UEG como la primera

\*MD. Grupo de Investigación en Cirugía y Especialidades de la Universidad Industrial de Santander. GRICES UIS Bucaramanga -Colombia.

Correspondencia: Dr. Ferreira. Cra 49 N° 72 – 31. Bucaramanga. Colombia. e-mail: ejulferbo@yahoo.com

Artículo recibido el 6 de octubre de 2006 y aceptado para publicación el 8 de noviembre de 2007.

parte del estómago, localizada inmediatamente bajo el diafragma, llamada también cardias<sup>9</sup>.

#### Anatomía microscópica

En un corte transversal de la pared esofágica puede apreciarse desde la capa más interna a la más externa: la mucosa, formada por un epitelio estratificado plano, una lámina propia y una muscular de la mucosa<sup>15</sup>. Luego, se encuentra la submucosa formada por tejido conectivo denso que contiene los vasos sanguíneos de mayor calibre y los nervios más importantes, además de un número importante de glándulas secretoras. Adyacente a ésta se encuentra la muscular propia del esófago, constituida en su mayor parte por músculo liso, pero también con zonas de músculo estriado. Finalmente, por fuera de la capa muscular propia, se encuentra la adventicia, formada por tejido conectivo denso<sup>15</sup>.

En un corte transversal de estómago, como ocurre en otras partes del tubo digestivo, se evidencia que está conformado por 4 capas: una mucosa, una submucosa, una muscular propia y una serosa. La superficie del estómago contiene múltiples depresiones relativamente profundas llamadas foveolas o criptas gástricas. En la base de las foveolas desembocan las glándulas cardiales. Toda la mucosa gástrica posee glándulas, que son de 3 tipos: las glándulas cardiales, fúndicas y pilóricas. Las glándulas cardiales se encuentran en la proximidad del orificio esofágico inferior; las glándulas pilóricas están en la región del antro gástrico y las glándulas fúndicas están en todo el resto<sup>15</sup>.

En la unión entre el esófago y el estómago, el epitelio estratificado plano del esófago termina abruptamente y comienza el epitelio cilíndrico simple de la superficie del estómago. Este punto de yuxtaposición de epitelio escamoso y columnar se denomina línea Z y puede encontrarse a nivel o ligeramente por encima de la UEG<sup>9</sup>.

#### PATOLOGÍA MOLECULAR

En diferentes estudios citogenéticos de series de adenocarcinoma gástrico y esofágico, se ha demostrado delección de 3q. También, en un estudio de 37 adenocarcinomas derivados de esófago de Barrett y del cardias, se encontró de una manera importante la pérdida del cromosoma Y. En un estudio de adenocarcinoma del cardias

se encontró frecuentemente delección en 3p, 4q, 5q, 8p, 9p, 12q, 13q, 17p y 18q<sup>6</sup>.

En un estudio de hibridación genómica comparativa de 28 adenocarcinomas de la UEG<sup>6</sup>, van Dekken et al encontraron múltiples alteraciones en los 28 especímenes estudiados, mostrando de esta manera la inestabilidad genética que es base para el origen de los adenocarcinomas gastrointestinales. Hubo tanto translocaciones como delecciones con una frecuencia similar. Se hallaron delecciones en más del 25% de todos los tumores más frecuentemente en 4p (54%), 14q (46%) y 18q (43%). Las translocaciones también se encontraron en más del 25% de todos los tumores, con mayor frecuencia en 20p (86%), 8q (79%) y 7p (61%). En este estudio casi todos los pacientes eran hombres, lo que se relaciona con la mayor prevalencia del CUEG en esta población, en relación a las mujeres; la pérdida del cromosoma Y se encontró con una alta frecuencia (64%)<sup>6</sup>.

En el mismo estudio, se destaca la característica pérdida en 14q de una mínima región en 14q31-32<sup>1</sup>, encontrada en la mayoría de las neoplasias estudiadas y que es diferente de la pérdida en 14q antes encontrada en tumores del estroma gastrointestinal. En relación a las delecciones, se involucran los genes FHIT, MCC (5q21), MTS1 (9p21) y DCC (18q21), en el desarrollo de este cáncer<sup>6</sup>.

En cuanto a las translocaciones, cabe resaltar la del cromosoma 20, la más frecuentemente encontrada, siendo principalmente en el brazo largo (20q12-13). Otra translocación importante es la encontrada a nivel del cromosoma 8, que se ha visto en muchos carcinomas humanos como el prostático. Los genes aquí relacionados son EGFR y NRASL3, que pertenecen a la superfamilia RAS<sup>6</sup>.

#### FACTORES DE RIESGO

Ciertos estudios han demostrado que una historia familiar positiva de Esófago de Barrett, adenocarcinoma esofágico y AUEG en familiares de primero o segundo grado, se relacionan con la presentación de los mismos<sup>7</sup>. El AUEG afecta principalmente a hombres de raza blanca y muy rara vez a mujeres. También se presenta principalmente entre la sexta y séptima década de la vida<sup>7</sup>. La enfermedad por reflujo gastroesofágico se ha relacionado no solamente como factor de riesgo para carcinoma esofágico, sino también para carcinoma del cardias gástrico<sup>6</sup>. Lo anterior haría pensar en el Esófago de Barrett como en el precursor de ambas lesiones malignas; sin embargo,

estudios inmunohistoquímicos han demostrado diferencias entre la metaplasia intestinal en el esófago y la metaplasia intestinal del cardias<sup>9</sup>.

Estudios epidemiológicos recientes enfocados en el papel de la dieta y el consumo del cigarrillo, han encontrado que fumar es un factor de riesgo mayor para CUEG; igualmente, el alto consumo de grasas es importante como factor de riesgo en el carcinoma esofágico y del cardias. Adicionalmente, un aumento en la prevalencia de la obesidad puede haber contribuido en el aumento de los carcinomas de la UEG<sup>6,7,10</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal manifestación del CUEG es la disfagia, de tipo progresivo o "lógica". Desafortunadamente, por lo general ésta indica que el tumor se encuentra en un estadio avanzado. Otras manifestaciones son la pérdida de peso, náuseas, dolor abdominal inespecífico de predominio en hemiabdomen superior, dolor retroesternal asociado a la ingesta de alimentos y síntomas comunes al reflujo gastroesofágico tales como regurgitación ácida y pirosis. Según la extensión del tumor, puede presentarse anemia y saciedad temprana<sup>2,7,9</sup>. Además, puede manifestarse como hemorragia digestiva superior.

Para el diagnóstico del carcinoma de la unión gastroesofágica, se utilizan los mismos métodos diagnósticos que para el carcinoma gástrico. La endoscopia gastrointestinal alta combinada con la toma de biopsias y citologías dirigidas, es la técnica habitual, con la que se obtiene un diagnóstico en el más del 95% de los casos. A fin de lograr un diagnóstico precoz, se debe recomendar el empleo de la endoscopia digestiva, como método de primera elección de todo sujeto dispéptico o asintomático con antecedentes familiares de cáncer. El tránsito esofagogastroduodenal es útil en el diagnóstico del cáncer gástrico. Era el primer examen que se utilizaba para la valoración inicial de un paciente dispéptico, sin embargo la utilidad del estudio radiológico baritado de la porción alta del tubo digestivo ha ido declinando, debido a que la endoscopia constituye el examen de elección en los pacientes sintomáticos. En la mayoría de las instituciones los exámenes radiológicos de doble contrastes, se los realiza sólo en casos seleccionados como en la linitis plástica o estómago en bota de vino, que tiene un aspecto radiográfico característico, que se manifiesta por la pérdida de las rugosidades de la pared gástrica y una

disminución de la distensibilidad observada en la fluoroscopia<sup>17</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Según consenso de la Asociación Internacional de cáncer gástrico y la Sociedad Internacional para enfermedades del esófago y con el objetivo de facilitar el estudio y tratamiento del CUEG, se creó una clasificación del mismo basada en características anatomotopográficas (Figura 1). Se define CUEG a aquel que se encuentra ubicado entre 5 cm proximales y 5 cm distales a partir del cardias anatómico. A partir de allí, y según Siewert y Stein se subdivide en 3 tipos según la localización del centro del tumor, o en caso de tumores muy avanzados, según la ubicación de la mayor masa tumoral. Un tumor localizado más de 1 cm sobre la UEG y hasta 5 cm, correspondería al carcinoma Tipo I, o carcinoma del esófago distal. Aquel que está hasta 1 cm sobre la UEG y hasta 2 cm bajo la misma, sería el carcinoma Tipo II, o carcinoma del cardias verdadero. Finalmente, el tumor localizado a partir de 2 cm bajo la UEG y hasta 5 cm, correspondería al carcinoma Tipo III, o carcinoma gástrico subcardial<sup>4,5</sup>.

### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

A pesar del aumento de la relevancia clínica del cáncer del cardias, aún hay controversia en relación al tratamiento adecuado para ésta entidad<sup>5</sup>. Basado en la clasificación de Siewert, se hace el tratamiento del cáncer de la UEG; sin embargo, en la actualidad no hay datos concluyentes para deducir estrictamente un tratamiento estandarizado para cada tipo de cáncer del cardias<sup>2,3,5</sup>.

Para el cáncer Tipo I, se recomienda la esofagectomía subtotal y linfadenectomía mediastinal y abdominal superior<sup>1,5</sup>.

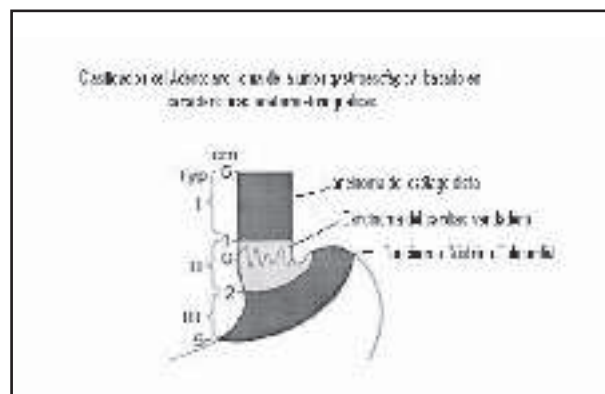


Figura 1. Clasificación de Siewert del Carcinoma de la Unión Gastroesofágica.

Para el cáncer Tipo II, no existe consenso para la extensión de la resección. Se está más a favor en este caso, de esofagectomía distal y gastrectomía total, con linfadenectomía paraesofágica y abdominal superior. Otros prefieren realizar esofagectomía distal y gastrectomía proximal. Los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad parecen beneficiarse de la gastrectomía total, mientras que en estadios avanzados el pronóstico es pobre a pesar de la extensión en la resección gástrica<sup>5,11</sup>.

Para el cáncer Tipo III se recomienda gastrectomía total extendida, con reconstrucción por medio de la realización de una Roux-en-Y. 1,5 (Figura 2).

En relación estricta a la linfadenectomía, todos los tipos de cáncer del cardias requieren disección de los ganglios del compartimento abdominal superior incluyendo los que se encuentran a lo largo de la curvatura menor del estómago; los del tronco celiaco y de las arterias hepática común, esplénica y gástrica izquierda.

La resección del páncreas distal y la esplenectomía no se recomiendan en general. Tampoco hay datos concluyentes que soporten la linfadenectomía del mediastino superior en el cáncer tipo I. La resección total (macroscópica y microscópica) del tumor y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, son los factores pronósticos independientes dominantes, por lo que la resección total del tumor y una linfadenectomía adecuada deben ser la meta de cualquier manejo quirúrgico potencialmente curativo<sup>8</sup>.

Los autores hasta el momento muestran una supervivencia y pronóstico similares en el manejo quirúrgico de estos pacientes, así como De Manzini et al, que en su estudio de 96 pacientes con AUEG (de los 3 tipos), encontraron una supervivencia a 5 años de 24% para R0 (Resección curativa), mientras que de

los pacientes con R1 (Tumor residual microscópico) y R2 (Tumor residual macroscópico), no sobrevivió ninguno más allá de 29 meses. La supervivencia media fue de 7 meses para los pacientes R1 y R2 y de 19 meses para los pacientes R01.

Las dudas recaen sobre si una clasificación meramente topográfica, también refleja correctamente la patogénesis de los diferentes tipos de tumores. El cáncer tipo I se desarrolla a partir de metaplasia del esófago. El cáncer tipo III evoluciona a partir del epitelio gástrico e infiltra la UEG desde abajo. Actualmente, no se sabe si la patogénesis del cáncer tipo II es idéntica al tipo I o tipo III<sup>5</sup> Por lo tanto, se considera que la clasificación de Siewert es fácilmente aplicable y facilita la estandarización del tratamiento quirúrgico, pero se requieren futuras investigaciones para identificar la patogénesis y el mejor tratamiento del cáncer tipo II<sup>5</sup>.

La alta tasa de recaídas posterior a la resección del tumor, hace considerar un tratamiento adyuvante para estos pacientes. En general, la quimioterapia adyuvante no ha mejorado la supervivencia, comparada con la cirugía. Sin embargo, Macdonald, et al, demostraron que una combinación de quimioterapia (Fluoracilo más Leucovorin) y radioterapia local y regional en pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la UEG posterior a la resección total del tumor, mejoró significativamente el tiempo libre de recaídas, con una tasa a 3 años de no recaídas de 48% vs 31% en los pacientes a quienes se les practicó terapia adyuvante en comparación a los que sólo se les practicó cirugía. La duración media del período libre de recaídas fue 30 meses vs 19 meses en comparación a ambos grupos. Además, se demostró una mejoría en el pronóstico, dada por una tasa de supervivencia a tres años de 50% en los pacientes a quienes se les practicó terapia adyuvante, en comparación a 41% que sólo se les practicó cirugía<sup>12</sup>.

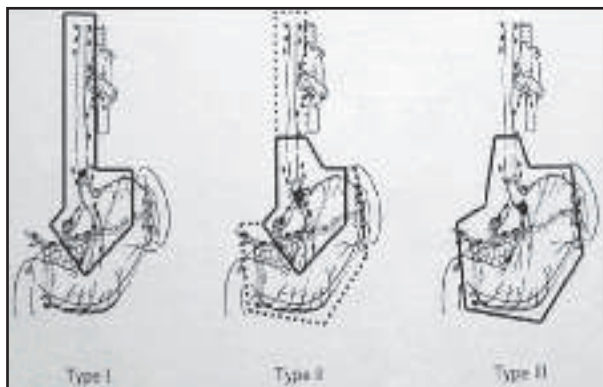


Figura 2. Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de la unión Gastroesofágica, basado en la clasificación de Siewert.

## CONCLUSIONES

A pesar de los grandes y veloces avances científicos en el campo médico-quirúrgico, siguen surgiendo interrogantes que buscan el perfeccionamiento de los procedimientos y métodos de diagnóstico o tratamiento. Es evidente que en relación al CUEG, como en otros tipos de cáncer, aún faltan aspectos por profundizar y estandarizar. Los estudios citogenéticos son una buena herramienta para la detección de anomalías que puedan sugerir malignidad. Debe estudiarse y determinarse cuál es el examen de tamizaje más adecuado para la detección del carcinoma de la unión gastroesofágica, y si existe

la posibilidad de utilizar los mismos que en cáncer de esófago y de estómago. En la actualidad, está claro que la clasificación de Siewert es fundamental para el tratamiento del CUEG, pero aún falta determinar bajo qué otros parámetros debe hacerse el tratamiento de esta patología. La quimioterapia y radioterapia adyuvantes son una buena opción, con miras a disminuir la tasa de recaídas y mejorar el pronóstico. Se espera que en un futuro cercano y con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, la creación de mejores materiales y los avances en el campo de la biología molecular se mejoren los aspectos mencionados.

### SUMMARY

**Gastroesophageal Junction Carcinoma: an overview to a difficult terrain.** Justification. In the western world the gastric carcinoma has decreased. The gastroesophageal junction carcinoma shows an arising incidence, and an apparent lack in its study. Objective. To revise the actualized data regarding the Gastroesophageal junction carcinoma. Materials and methods. A research was made, through the MEDLINE database, between the years 1990 to 2006, with base in the Cochrane Reviews Manual. The terms used were Esophagogastric junction carcinoma. Of the initially obtained articles, the most relevant were selected because their actuality. Conclusions. The Siewert's classification is fundamental of the treatment of the Gastroesophageal junction. The adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is a good choice to improve the overall and relapse-free survival. There are still not enough studies that indicate the screening and all the parameters to determine the treatment of Gastroesophageal junction carcinoma. *MÉDICAS UIS* 2006;20(3):190-4

KEY WORDS: Cardia. Esophagogastric junction. Dysphagia.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, Di Leo A, Durante E, Castaldini G, Cordiano C, Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1035-40.
- Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Van Raemdonck D, Deneffe G, Decker G, Treatment of esophageal carcinoma. *CHEST* 1999;116:463S.
- Byrne JP, Mathers JM, Parry JM, Attwood SE, Bancewicz J, Woodman CB. Site distribution of esophagogastric cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:191-4.
- Siewert JR, Stein HJ. Clasificación of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *British J Surg* 1998;85:1457-59.
- Fein M, Fuchs K, Ritter M, Application of the new classification for cancer of the cardia. *Surgery* 1998;124:707-14.
- Van Decken H, Geelen E, Dinjens W, Comparative genomic hybridization of cancer of the gastroesophageal junction: deletion of 14Q31-32.1 Discriminates between Esophageal (Barrett's) and gastric cardia adenocarcinomas. *Cancer Research* 1999;59:748-52.
- Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51: 323-8.
- Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein H, Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Results of Surgical Therapy Based on Anatomical/Topographic Classification in 1002 Consecutive Patients. *Ann Surg* 2000; 232(3):353 – 361.
- Ectors N, Driessen A, De Hertog G, Lerut T, Geboes K. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction or cardia different from Barrett adenocarcinoma? *Arch Pathol Lab Med* 2005;128:183-5.
- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB, Obesity, alcohol and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:85-92.
- Stipa F, Ferri M, Aromatario C, Stipa S, Carcinoma of the Cardia: is there a place for proximal gastric resection in cancer of the cardia? *Dis Esophagus* 1996;9:183-6.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl S, Estes N, Stemmermann G, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287-9.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JE, Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83:2049-53.
- Crawford JM, Aparato gastrointestinal. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T: Patología estructural y funcional. Madrid, McGRAW HILL INTERAMERICANA, 2000, p.810-836.
- Pera F, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR, Increasing incidence of the adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104:510-13.
- Watt I, Steward, Anderson D, Laparoscopy Ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardias a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1989;76:1036-9.