



# CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



## Actualización en el manejo multidisciplinar del cáncer de la unión esofagogástrica

### Pruebas diagnósticas empleadas en la estadificación preoperatoria del cáncer de la unión esofagogástrica: rendimiento y recomendaciones basadas en la evidencia



Alexis Luna Aufroy\* y Salvador Navarro Soto

Unidad Esofagogástrica, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2019

Aceptado el 23 de marzo de 2019

On-line el 26 de junio de 2019

##### Palabras clave:

Pruebas complementarias  
Exploraciones preoperatorias  
Cáncer unión esofagogástrica  
Siewert  
Estadificación preoperatoria  
Estadificación clínica

##### Keywords:

Complementary tests  
Preoperative explorations  
Gastroesophageal junction cancer  
Siewert  
Preoperative staging  
Clinical staging

#### RESUMEN

La estadificación clínica preoperatoria es crítica para seleccionar aquellos pacientes cuya enfermedad está localizada y se podrá beneficiar de una cirugía con intención curativa. Idealmente, dicha estadificación debería predecir la invasión tumoral, la afectación linfática y las metástasis a distancia. Con el cTNM podemos seleccionar aquellos pacientes a los que podremos ofrecer una resección endoscópica, una cirugía radical o evitarla en aquellos con metástasis a distancia. Para el diagnóstico inicial de los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica se requiere una endoscopia con biopsias. Para la estadificación clínica: TC toracoabdominopélvico, ultrasonografía endoscópica y la PET o la PET-TC. Otras exploraciones de utilidad son: tránsito baritado, resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa (para valoración de estadios iniciales) y la laparoscopia de estadificación. Una vez establecida la resecabilidad del tumor deberá valorarse la operabilidad del mismo en función del estado del paciente.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

#### Diagnostic tests for preoperative staging of esophagogastric junction tumors: performance and evidence-based recommendations

#### ABSTRACT

Preoperative clinical staging is critical to select those patients whose disease is localized and may benefit from surgery with curative intent. Ideally, such staging should predict tumor invasion, lymphatic involvement and distant metastases. With the cTNM, we are able to select patients who could benefit from endoscopic resection, radical surgery or less radical treatment in patients with distant metastasis. The initial diagnosis of adenocarcinomas of the esophagogastric junction requires endoscopy with biopsies. For clinical staging, thoracoabdominal-pelvic CT scan, endoscopic ultrasound and PET or PET/CT are used. Other

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Aluna@tauli.cat](mailto:Aluna@tauli.cat) (A. Luna Aufroy).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.03.015>

0009-739X/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

useful explorations are: barium swallow, endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection (for assessment in initial stages) and staging laparoscopy. Once the resectability of the tumor has been established, the operability of the tumor should be assessed according to the patient's condition.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEC.

## Introducción

Para el diagnóstico de los tumores de la unión esofagogástrica (UEG) se requiere una correcta anamnesis, examen físico y una endoscopia con biopsia. La presentación clínica clásica es la disfagia a sólidos progresiva y de corta duración en un varón de mediana edad, a veces con historia de reflujo gastroesofágico y hernia hiatal, y con diagnóstico de esófago de Barrett en algunos de ellos. Al examen físico, suelen ser pacientes robustos que pueden padecer comorbilidades relacionadas con el estilo de vida occidental (p. ej., síndrome metabólico, obesidad), sin pérdida importante de peso en muchos casos<sup>1</sup>.

La estadificación clínica preoperatoria es crítica para seleccionar aquellos pacientes cuya enfermedad está localizada y se podrá beneficiar de una cirugía con intención curativa. Idealmente, dicha estadificación debería predecir la invasión tumoral, la afectación linfática y las metástasis a distancia. Con el cTNM podemos seleccionar aquellos pacientes a los que podremos ofrecer una resección endoscópica, una cirugía radical o evitarla en aquellos con metástasis a distancia<sup>2</sup>.

La falta de una clara definición de los tumores de la UEG ha contribuido a la dificultad para clasificar topográficamente estos tumores, y aunque en la mayoría de casos es fácil clasificar los tumores basándose en la endoscopia, el esofagograma, la tomografía computarizada (TC) o la tomografía por emisión de positrones (PET), en ocasiones puede ser complejo en tumores localmente avanzados que obliteran los límites de la UEG. En cualquier caso, todos los tumores de la UEG comparten algunas características morfológicas y tienen similar pronóstico, pero existen diferencias en cuanto a la epidemiología, etiología, distribución y patrón de diseminación linfática, lo que conllevará diferentes estrategias quirúrgicas.

Los tumores Siewert I tienen una epidemiología e histología similar a los adenocarcinomas del esófago distal: predominio de varones, y generalmente historia de reflujo gastroesofágico, predominio de tipo histológico intestinal (de Lauren) y presencia de esófago de Barrett previo. Los tumores Siewert III son similares a los tumores gástricos, con similar proporción del tipo histológico intestinal y difuso, y ausencia de síntomas de reflujo. Se asocian a la presencia de *Helicobacter pylori* y gastritis atrófica. El predominio de varones no es tan marcado como en el Siewert I<sup>3</sup>. Los tumores Siewert II no siguen un patrón tan definido.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de la evidencia disponible sobre el empleo y rentabilidad de estas pruebas en el estudio clínico y estadificación de los tumores de la UEG.

## Material y métodos

Revisión de la literatura restringiendo la búsqueda a los últimos 10 años con el buscador PubMed cruzando los términos «*esophagogastric junction*» con «*cancer*», «*tumour*», «*adenocarcinoma*», «*diagnosis*», «*staging*», «*complementary tests*», «*preoperative explorations*», revisión de UpToDate, guías clínicas internacionales como la NCCN y libros de texto como Sleisenger y *Cirugía esofagogástrica* (Guía clínica de la Asociación Española de Cirujanos).

## Resultados

Para el diagnóstico inicial de los adenocarcinomas de la UEG se requiere una endoscopia con biopsias. Tras la confirmación histológica se realizará la estadificación tumoral clínica, crucial para una adecuada estrategia multimodal. Las pruebas complementarias necesarias son: TC toracoabdominopélvico, ultrasonografía endoscópica (USE) y la PET o la PET-TC (ambas integradas). Otras exploraciones complementarias que nos pueden ser de utilidad son: analítica general, tránsito baritado, resección endoscópica de la mucosa (REM) o disección de la submucosa (DES) (para valoración o tratamiento de estadios iniciales) y la laparoscopia o toracoscopia de estadificación<sup>1</sup>.

La fibrogastroscopia y la biopsia tumoral son las pruebas claves para el diagnóstico de los tumores de la UEG con una sensibilidad del 96%<sup>4</sup>. El endoscopista debe documentar la localización del tumor respecto a la arcada dentaria y respecto a la UEG, la longitud del tumor, la afectación circunferencial, el grado de obstrucción y la presencia de esófago de Barrett. Generalmente, la endoscopia permite también definir el tipo de tumor de la UEG (Siewert I, II o III), aunque la presencia de una hernia hiatal o los movimientos diafragmáticos durante la respiración lo pueden dificultar<sup>5</sup>. Algunas técnicas endoscópicas permitirán el estudio más detallado de zonas de displasia o malignidad. La *romoendoscopia convencional* usa tinciones (lugol, azul de metileno, ácido acético o índigo carmín) que permiten realzar sutiles cambios en la mucosa para realizar biopsias dirigidas<sup>6,7</sup>. El mismo objetivo busca la *romoendoscopia electrónica* que usa distintos filtros de luz. La *imagen de banda estrecha* («*narrow band imaging*») aumenta la sensibilidad en la detección de displasia en el esófago de Barrett del 85 al 92%<sup>8</sup>, y el valor predictivo negativo, del 91 al 94%<sup>9</sup>. La biopsia endoscópica como valoración de la respuesta a la neoadyuvancia ofrece pobres resultados, con una sensibilidad y valor predictivo negativo del 23%, por lo que no se recomienda<sup>1</sup>.

Tras la confirmación histológica, la TC de tórax, abdomen y pelvis puede ser la técnica de elección para descartar enfermedad metastásica<sup>1</sup>. La TC informa de metástasis a distancia, infiltración tumoral de órganos vecinos, afectación adenopática, posibles fístulas esofagobronquiales, y aporta también información sobre el estado del parénquima pulmonar y hepático<sup>8</sup>. La TC ofrece una sensibilidad y especificidad del 52% y 91%, respectivamente, mientras que la PET la ofrece del 71% y 93%, respectivamente<sup>8</sup>.

La PET y la PET-TC permiten aumentar la sensibilidad en la detección de metástasis a distancia hasta en un 20% más respecto a la TC<sup>1</sup>, y permiten detectar metástasis tumorales de pequeño tamaño (menores de 1 cm). No es útil para determinar la T y limitada para la N, ya que la captación de los ganglios peritumorales y del tumor primario pueden fusionarse en la imagen dificultando su valoración<sup>8</sup>. En algunos centros se realiza la PET-TC sin contraste intravenoso, lo que puede comprometer el hallazgo de pequeñas metástasis. En tal caso debería realizarse también una TC con contraste intravenoso<sup>10</sup>. La PET y PET-TC pueden tener también un papel en la reestadificación tras la neoadyuvancia, para definir aquellos tumores que son «respondedores» al tratamiento de inducción quimioterápica<sup>11</sup>. Se define a los «respondedores» como aquellos que tienen una reducción mayor del 35% en la actividad metabólica, siendo controvertido que esto pueda afectar al pronóstico<sup>12-14</sup>.

La USE permite el estudio de la profundidad del tumor. Puede distinguir tumores T1 del resto, lo que será crucial para seleccionar los candidatos para tratamiento endoscópico o quirúrgico. Presenta una sensibilidad y especificidad del 81,6% y 99,4%, respectivamente, para los T1; del 81,4% y 96,3% para

los T2; del 91,4% y 94,4% para los T3; y del 92,4% y 97,4% para los T4<sup>15,16</sup>. Debe estudiar de forma rutinaria las áreas de drenaje linfático regionales (cN) y no regionales (cM). Esto incluye las áreas peritumoral, paratraqueal, subcarinal, crural, tronco celiaco, vena esplénica, porto-cava y ligamentos gastrohepáticos. Una correcta estadificación deberá documentar el número y localización de los ganglios patológicos, y categorizarlos según los criterios de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*): N0 (no hay ganglios sospechosos), N1 (1-2 ganglios patológicos), N2 (3-6 ganglios patológicos), N3 (> 6 ganglios patológicos)<sup>10</sup>. La USE también permite el estudio de metástasis hepáticas cercanas a la curvatura menor. La presencia de ascitis perigástrica es sospechosa de carcinomatosis, en ausencia de otras causas que la justifiquen<sup>17</sup>. La precisión para la valoración de la T llega al 90%, mientras que para la N está sobre el 80%, y puede aumentar al 92-98% cuando se le añade la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para citología del ganglio<sup>5</sup>. Se debe reservar la PAAF para la punción de aquellos ganglios que nos cambiarán la actitud terapéutica<sup>18</sup>. Los tumores estenosantes son una limitación para el estudio ecoendoscópico, dado que el estudio sólo del margen proximal de la estenosis reduce la precisión a menos del 50%. No se debe dilatar el tumor con la finalidad de estadificarlo mejor<sup>18</sup>. No obstante, los tumores estenosantes que no permiten el estudio ecoendoscópico tienen una elevada probabilidad de ser tumores localmente avanzados. Tumores mayores de 5 cm de longitud son predictivos de T3 con una sensibilidad del 89% y especificidad del 92%<sup>1</sup>. Algunos estudios atribuyen mayor sensibilidad para el estudio de la N a la USE respecto a la TC y la PET<sup>19</sup>, pero esta prueba no es una buena técnica para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia ya

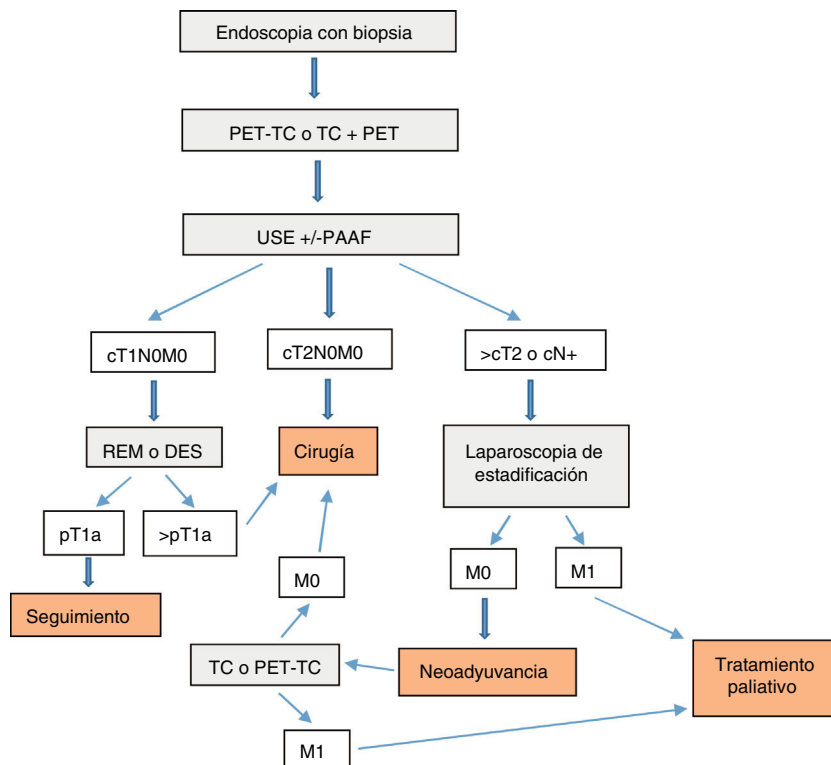


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico-terapéutico de los tumores de la UEG.

que tiende a sobreestimar la T cuando hay fenómenos inflamatorios, bajando su precisión hasta el 50% en esta situación<sup>2</sup>. Es incapaz de diferenciar entre tejido tumoral y fibrosis o inflamación, siendo complicado realizar una correcta valoración de las adenopatías tras la neoadyuvancia, debido a las alteraciones que se producen en su apariencia ecográfica<sup>1</sup>.

Respecto a la laparoscopia de estadificación, su empleo es controvertido y no existe consenso en su uso. La recomendación más amplia se establece en adenocarcinomas de la UEG tipos II y III, T3-4, N+ cuando se planea un tratamiento neoadyuvante, o ante la sospecha de carcinomatosis peritoneal por signos indirectos en otras técnicas diagnósticas<sup>2</sup>. La laparoscopia diagnóstica o de estadificación debe inspeccionar toda la cavidad peritoneal para descartar metástasis peritoneales o hepáticas. Permite explorar la UEG para evaluar la extensión del tumor, y realizar una citología del lavado peritoneal<sup>5</sup>. La laparoscopia diagnóstica puede cambiar la actitud terapéutica hasta en un 10-17% de los pacientes. Por otro lado, la ecografía laparoscópica no mejora la estadificación respecto a la laparoscopia sola<sup>1</sup>.

El tránsito baritado (TEGD) no es una prueba imprescindible ni rutinaria para el diagnóstico ni estadificación de los tumores de la UEG, pero puede ser de utilidad para valorar el tamaño y obstrucción que causa el tumor, y ayuda a localizarlo para poder clasificarlo correctamente como Siewert I, II o III. Tendrá especial relevancia en aquellos tumores estenosantes en que la endoscopia no pueda franquear el tumor<sup>2</sup>. Puede ser de utilidad también para el estudio de fístulas esofagobronquiales. En estos casos es importante el uso de contraste baritado y no de un agente hidrosoluble hiperosmolar para evitar el riesgo de edema agudo de pulmón y neumonitis<sup>8</sup>. La REM y la DES son técnicas complementarias a la USE y permiten estudiar en tumores T1 la profundidad de invasión, el grado de diferenciación y la invasión angiolinfática, al resecar el tumor hasta la mucosa (REM) o submucosa (DES). Cuando los márgenes están libres y no se hallan factores de mal pronóstico, la resección puede tener finalidad curativa y ahorrar una cirugía mayor<sup>8</sup>. La USE no distingue de forma fiable entre Tis y T1. En estos casos es imprescindible realizar una REM o una DES para poder hacer un correcto estudio histológico<sup>20</sup>.

La resonancia magnética nuclear (RMN) no es una técnica usada rutinariamente en la estadificación de los tumores de la UEG. En general no mejora los resultados de la TC, aunque tras los últimos avances técnicos con la RMN algunos estudios muestran mejoras en la evaluación de la T y la N<sup>10</sup>. Puede ser de utilidad para el estudio de metástasis hepáticas<sup>2</sup>.

Además, una vez establecida la resecabilidad del tumor deberá valorarse la operabilidad del mismo basándose en criterios de edad, función ventilatoria, *performance status*, función cardiovascular, función hepática y estado nutricional<sup>21</sup>.

## Conclusión

En nuestra opinión, las exploraciones complementarias que se deberían realizar para diagnosticar y estadificar correctamente los tumores de la UEG son (fig. 1):

1. Endoscopia con biopsia
2. PET-TC o TC + PET (según disponibilidad)
3. USE ± PAAF
4. TEGD (opcional)

En tumores T1N0M0, valorar REM o DES como parte del diagnóstico o incluso del tratamiento. En tumores de la UEG tipo Siewert II-III > T2 o N+ valorar laparoscopia de estadificación.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Pere Rebas y Sandra Montmany.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Surg Clin N Am*. 2012;92:1105-26.
2. Cordin J, Lehmann K, Schneider PM. Clinical staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res*. 2010;182:73-83.
3. Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg*. 2009;33:95-103.
4. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82:228-31.
5. Gibson M.K, Berry M.F, Choi N.C. Multimodality approaches to potentially resectable esophagogastric junction and gastric cardia adenocarcinomas Uptodate [Internet] [actualizado 12 Sep 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/multimodality-approaches-to-potentially-resectable-esophagogastric-junction-and-gastric-cardia-adenocarcinomas?search=gastroesophageal%20junction&source=search\\_result&selectedTitle=1~119&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/multimodality-approaches-to-potentially-resectable-esophagogastric-junction-and-gastric-cardia-adenocarcinomas?search=gastroesophageal%20junction&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1)
6. Shahid MW, Wallace MB. Endoscopic imaging for the detection of esophageal dysplasia and carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20:11-24.
7. Panossian AM, Raimondo M, Wolfsen HC. State of the art in the endoscopic imaging and ablation of Barrett's esophagus. *Dig Liver Dis*. 2011;43:365-73.
8. Patel NC, Ramirez FC. Esophageal tumors. En: Feldman M, Friedman NS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases*. Vol. 1. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 773-90.
9. Wallace MB, Sharma P, Lightdale C, Wolfsen H, Coron E, Buchner A, et al. Preliminary accuracy and interobserver agreement for the detection of intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:19-24.
10. Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH. Esophagus and esophagogastric junction. En: Amin MB, editor. *AJCC*

- Cancer staging manual. 8 th Ed. Chicago, USA: Springer; 2017. p. 185–202.
11. Gabrielson S, Sanchez-Crespo A, Klevebro F, Axelsson R, Tsai JA, Johansson O, et al. 18 f FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185118791204>.
  12. Hernandez JM, Beylgeril v, Goldman DA, Van Beek E, Gonen M, Tang L, et al. Post-treatment Pre-operative PET response is not an independent predictor of outcomes for patients with gastric and GEJ adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267:898–904.
  13. Zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, Geinitz H, Langer R, Becker K, et al. F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med.* 2011;52:96–1189.
  14. Lorenzen S, von Gall C, Stange A, Haag GM, Weitz J, Haberkorn U, et al. Sequential FDG-PET and induction chemotherapy in locally advanced adenocarcinoma of the Oesophago-gastric junction (AEG): the Heidelberg Imaging program in Cancer of the oesophago-gastric junction during Neoadjuvant treatment: HICON trial. *BMC Cancer.* 2011;11:266. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-266>.
  15. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1479–90.
  16. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCG, Siersema PD, Offerhaus GJA, Ruurda JP, et al. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:400–6.
  17. Lee Yt, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut.* 2005;54:1541–5.
  18. Grotenhuis BA, Wijnhoven BPL, Poley JW, Hermans JJ, Biemann K, Spaander MC, et al. Preoperative assessment of tumor location and station-specific lymph node status in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg.* 2013;37:147–55.
  19. Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98:547–57.
  20. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, Greenwald BD, Ridle M. Endoscopic ultrason does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1037–41.
  21. Luna A, Rebasa P, Montmany S. Cáncer de esófago. Cuidados perioperatorios. Criterios de operabilidad. Criterios de irreseccabilidad. En: Ortiz A, Martínez de Haro LF, Parrilla P, editores. *Cirugía esofagagástrica (Guías clínicas de la AEC).* 2.ª ed Madrid: Arán Ediciones; 2017. p. 253–8.