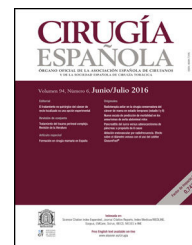




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Actualización en el manejo multidisciplinar del cáncer de la unión esofagogástrica

Resultados de las diferentes opciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de la unión esofagogástrica. Revisión de la evidencia



Vicente Munitiz*, Angeles Ortiz, David Ruiz de Angulo, Luisa F. Martinez de Haro y Pascual Parrilla

Unidad de Cirugía Esofagogástrica, Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca IMIB, El Palmar, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2019

Aceptado el 9 de marzo de 2019

On-line el 23 de abril de 2019

Palabras clave:

Esófago

Estómago

Cardias

Siewert

Esofaguectomía

Gastreotomía

RESUMEN

Existe una importante controversia en el manejo quirúrgico del cáncer de cardias. Parece unánime que los tumores tipo I de Siewert se intervengan como un cáncer de esófago y los Siewert III como un cáncer gástrico. Sin embargo, sobre el «verdadero» cáncer de cardias o Siewert II no existe consenso. Es obvia la necesidad de un margen proximal y distal libre, así como una correcta linfadenectomía. Para algunos es necesaria la esofaguectomía para realizar una correcta cirugía oncológica radical, pero otros autores defienden que es suficiente con un abordaje abdominal para realizar una gastrectomía total y esofaguectomía distal. Tanto los trabajos publicados con cierta antigüedad como aquellos más recientes no aclaran este dilema y sus resultados son contradictorios. El hecho de realizar un tratamiento quimioterápico previo a la cirugía, puede reducir el tamaño tumoral y la presencia de adenopatías, por lo que las opciones quirúrgicas pueden haber cambiado en los últimos años.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results of the different surgical options for the treatment of cancer of the esophagogastric junction: Review of the evidence

ABSTRACT

There is significant controversy in the management of cardiac cancer. It seems unanimous that Siewert type I tumors be operated on as cancer of the esophagus and Siewert type III as gastric cancer. However, for “true” cancer of the gastric cardia or Siewert II, the authors do not agree. There is the obvious need for free proximal and distal margins, as well as correct lymphadenectomy. For some, esophagectomy is necessary to perform correct radical oncological surgery, but other authors defend that an abdominal approach is sufficient to perform total gastrectomy and distal esophagectomy. Recent and older papers published

Keywords:

Esophagus

Stomach

Cardia

Siewert

Esophagectomy

Gastrectomy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmunitiz@yahoo.es (V. Munitiz).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.03.005>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

do not clarify this issue, and their results are contradictory. Chemotherapy prior to surgery can reduce the size of the tumor and the presence of lymphadenopathies.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los países occidentales (Europa y Norteamérica), la incidencia del cáncer gástrico ha ido decreciendo progresivamente en los últimos años¹, sobre todo a expensas del adenocarcinoma (ADC) clásico, de localización distal. En cambio, el ADC de estómago proximal que infiltra el cardias es cada vez más frecuente, incrementando su incidencia simultáneamente al ADC de cardias y esófago distal¹⁻³, quizás porque todos comparten la principal causa etiológica, la obesidad y el reflujo gastroesofágico.

La primera pregunta que habría que hacer es: ¿qué es un cáncer de cardias? Según la 8.ª edición de la clasificación TNM de tumores malignos⁴, lo define como un ADC de la unión esofagogástrica (UEG) con el centro del tumor a 2 cm desde el cardias, tanto en sentido distal como proximal. A este respecto, la clasificación de Siewert⁵ del cáncer de cardias, basada en la localización principal del tumor, ha ayudado a elegir cuál es el mejor tratamiento quirúrgico. En los tipos I, con la mayor parte del tumor en el esófago distal, la técnica de elección sería la esofagogastrectomía; en los tipos III, donde el tumor se localiza principalmente en el estómago proximal, sería una gastrectomía total; y en los tipos II o verdaderos cánceres de cardias, se discute la mejor opción quirúrgica.

Pero esta clasificación tiene algunas desventajas, pues el tumor se clasificará según criterios topográficos (endoscópicos, radiológicos e intraoperatorios), pero a veces, cuando el volumen tumoral es grande o existe una hernia de hiato, no es fácil asegurar donde está la mayor parte del tumor. Otro problema de la clasificación de Siewert es que no siempre el origen celular coincide con el origen tumoral. Es decir, la biopsia de un tumor de la UEG puede informar de un ADC de células en «anillo de sello» (por tanto, sería de origen gástrico, más frecuente en países asiáticos y se trataría de un ADC tipo Siewert III); por el contrario, si la biopsia nos informa un ADC sobre un esófago de Barrett, lo lógico es pensar en un origen esofágico, más frecuente en países occidentales y en un ADC tipo Siewert I⁶. Así pues, como vemos, con la misma localización serían tumores biológicamente muy distintos.

Hasta hace algunos años para obtener una resección completa de un tumor de cardias con un amplio margen proximal era necesaria la exéresis del esófago distal (con o sin toracotomía). En la actualidad, con la mayor utilización de la quimioterapia⁷ o radioquimioterapia⁸ neoadyuvante, se consiguen buenas respuestas con significativa reducción del tamaño tumoral, lo que, en ocasiones, da opción a evitar la esofaguestomía y la toracotomía.

De cualquier manera, la cirugía radical y potencialmente curativa exige una resección completa con márgenes libres (al menos 5 cm proximal y distalmente al tumor y un margen

circunferencial superior a 1 mm) y una linfadenectomía que incluya al menos 15 adenopatías. Las diversas opciones quirúrgicas deben ser comparadas con respecto a su radicalidad, morbilidad, calidad de vida y supervivencia a largo plazo (global y libre de enfermedad).

En este trabajo se analiza la evidencia científica de la literatura en las opciones quirúrgicas para el cáncer de cardias, especialmente basada en estudios aleatorizados, metaanálisis y revisiones.

Cáncer de cardias Siewert I

Dado que la mayor parte del tumor se encuentra en la vertiente esofágica (entre 1-5 cm desde el cardias), la mayoría de los autores⁹⁻¹¹ proponen realizar una esofagogastrectomía parcial con anastomosis intratorácica según técnica de Ivor Lewis. Este abordaje permite obtener suficiente margen proximal por la resección del esófago torácico, así como una correcta linfadenectomía mediastínica. Como alternativa, otros autores proponen realizar una esofaguestomía transhiatal sin toracotomía y con anastomosis cervical. Este abordaje tiene como desventajas que la realización correcta de la linfadenectomía mediastínica es más dificultosa. Además, en ocasiones, si el tumor es voluminoso, para obtener un margen distal correcto es necesaria una resección gástrica amplia, por lo que la construcción de una plastia gástrica tubular puede quedarse corta para ascenderla hasta el esófago cervical sin tensión, en cuyo caso deberíamos recurrir a reconstruir el tránsito mediante una coloplastia cervical^{12,13}.

El estudio aleatorizado holandés realizado por Hulscher et al. en 2002⁹ comparó la esofaguestomía transtorácica (ETT, n = 114) con la esofaguestomía transhiatal (ETH, n = 106). Aunque la mortalidad postoperatoria fue similar en ambos grupos (p = 0,45), la ETT provocó una mayor morbilidad, especialmente a expensas de complicaciones pulmonares. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue superior significativamente en el abordaje según técnica de Ivor Lewis (39 vs. 27%), sin diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años entre ambas técnicas (39% en ETT vs. 29% en ETH). Cuando los autores publicaron sus resultados a largo plazo, más de 5 años¹⁰, las diferencias de la supervivencia global sí alcanzaron diferencias significativas, siendo un 14% superior en el abordaje torácico que en el transhiatal (51 vs. 37%).

Sin embargo, recientemente, Davies et al.¹¹ han publicado un estudio de cohortes comparativo sobre el abordaje transtorácico (n = 401) y transhiatal (n = 263) en cáncer de esófago distal (Siewert I). Los autores comunican que no encuentran diferencias en la supervivencia global (HR 1,07) y recidiva (22,8 vs. 24,4%) entre ambas técnicas.

Cáncer de cardias Siewert III

Se considera como un cáncer gástrico, por lo que suele tratarse de igual manera, es decir gastrectomía total con exéresis de esófago abdominal, reconstruyendo mediante esofagoyeyunostomía. En muchos de estos tumores aparecen células en anillo de sello, por lo que la agresividad tumoral y el pronóstico de supervivencia son peores que en los otros tumores del cardias^{6,14}.

Cáncer de cardias Siewert II

Este es el que algunos autores denominan, «verdadero» cáncer de cardias¹⁵. Dada su localización y posibilidades de diseminación de este tipo de tumores, el abordaje quirúrgico está muy discutido. El objetivo de cualquier cirugía oncológica debe basarse en 3 pilares: 1) resección radical R0, 2) linfadenectomía completa y 3) baja morbilidad postoperatoria.

En estos tumores, para alcanzar estos objetivos, por un lado es discutido si es necesario realizar una esofagectomía, o es suficiente con una gastrectomía total mediante abordaje abdominal. Por otro, cuando se asocia la resección esofágica, la discusión se centra, al igual que en el Siewert I, si se debe elegir la vía transtorácica o la transhiatal (tabla 1).

Gastrectomía vs. esofagectomía

Blank et al. en 2018¹⁵ analizaron prospectivamente los resultados postoperatorios y a largo plazo de 2 técnicas quirúrgicas en neoplasia de cardias Siewert II. Los 242 pacientes fueron seleccionados de forma subjetiva, sin criterios estandarizados, a un grupo de ETT según técnica de Ivor Lewis (n = 56, 23%) con linfadenectomía D2 abdominal y torácica. La reconstrucción del tránsito se realizó con gastroplastia tubular en el 77% de los casos. En el segundo grupo (n = 186, 77%) se realizó solo una laparotomía para la gastrectomía total ampliada con esofagectomía distal (GTA) con linfadenectomía D2 abdominal y del mediastino inferior. En todos los pacientes se reconstruyó el tránsito mediante esofagoyeyunostomía en «Y» de Roux. Se administró tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el 50% de los pacientes (similar en ambos grupos), la otra mitad fueron inicialmente a la cirugía. Los pacientes mayores de 70 años fueron

normalmente seleccionados para la cirugía abdominal, pero no hubo diferencias previas en ambos grupos con respecto a otras características (ASA, neoadyuvancia, TNM). Los autores comunican parecidos resultados postoperatorios con ambas técnicas (ETT vs. GTA) en cuanto a morbilidad (57 vs. 47%), dehiscencias de anastomosis (14 vs. 12%), complicaciones pulmonares (33 vs. 28%), mortalidad hospitalaria (5 vs. 4%), resecciones R0 (84 vs. 86%) y número de ganglios resecados (24 vs. 24). La mayoría de los casos en ambos grupos eran estadios pT3 (46 vs. 60%) y N1+ (66 vs. 71%). En cuanto a la supervivencia, los autores comunican mayor supervivencia (43 meses) en los pacientes sometidos a ETT que en los pacientes con GTA (33 meses, p = 0,02). Igualmente, la supervivencia a 5 años fue superior en el grupo del Ivor-Lewis que en el de GTA (57 vs. 40%, p = 0,02). En el estudio multivariante, el tipo de cirugía se incluyó como un factor pronóstico independiente (p = 0,005) con un hazard ratio de 2,5 en los pacientes operados solo por vía abdominal. A pesar del sesgo de la edad, con pacientes mayores en el grupo sin toracotomía, los autores analizaron los subgrupos de pacientes menores de 70 años, con similares resultados a favor de la ETT. A pesar de todo, la evidencia científica está comprometida al ser un estudio retrospectivo, por lo que los autores están desarrollando un trabajo prospectivo aleatorizado con las mismas técnicas quirúrgicas y los mismos objetivos.

En otro reciente trabajo, Martin et al.¹⁶ realizaron un análisis exhaustivo de 2 grandes bases de datos nacionales estadounidenses, la American College of Surgeons-National Surgical Quality Project (ACS-NSQIP) y la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). El objetivo fue seleccionar a los pacientes con cáncer de cardias, Siewert II, sometidos a gastrectomía o esofagectomía. Se analizaron los resultados a corto plazo (morbimortalidad) y largo plazo (supervivencia global). Con los datos de la ACS-NSQIP compararon, mediante estudio de cohortes emparejadas, los resultados del postoperatorio en un grupo de 214 pacientes sometidos a gastrectomía total por vía abdominal con otro grupo de 967 pacientes con resección esofágica. No hallaron mas porcentaje de complicaciones en ningún grupo, en cuanto a dehiscencias (1,4 vs. 1,6%), morbilidad (33,2 vs. 35%), neumonía (13,1 vs. 13%), mortalidad a 30 días (3,7 vs. 2,4%) y estancia hospitalaria (10 vs. 10,5 días). En el estudio multivariante sobre mortalidad, la técnica quirúrgica no adquiere significación estadística como factor predictivo (OR 0,54; p = 0,221). Tras el análisis de los datos de la SEER sobre supervivencia, los resultados globales

Tabla 1 – Ventajas e inconvenientes de los distintos abordajes quirúrgicos en el cáncer de cardias

	Ventajas	Inconvenientes
Esofagectomía transtorácica derecha	Correcta linfadenectomía mediastínica Margen proximal suficiente	Morbimortalidad pulmonar Mediastinitis si dehiscencia Cambio posición quirófano
Esofagectomía transhiatal	No cambio posición quirófano Ausencia de toracotomía No mediastinitis si dehiscencia	Insuficiente linfadenectomía mediastino medio Tensión/isquemia en la anastomosis
Esofagectomía por abordaje abdominal y transtorácico izquierdo	Margen proximal suficiente No cambio posición quirófano	Insuficiente linfadenectomía mediastínica Morbimortalidad pulmonar Mediastinitis si dehiscencia
Gastrectomía total ampliada	Ausencia de toracotomía Anastomosis abdominal o mediastino inferior	Insuficiente linfadenectomía mediastínica Margen proximal muy ajustado

muestran una mayor supervivencia en los pacientes sometidos a esofagectomía (26 vs. 21 meses, $p = 0,025$). Estos datos se consideraron sesgados por la mayor utilización de la radioterapia neoadyuvante en los primeros. Tras la realización del estudio multivariante, el tipo de cirugía no obtuvo significación estadística como factor independiente de supervivencia global (HR 0,95; $p = 0,259$). Con estos resultados, los autores concluyen que la decisión de realizar una esofagectomía o una gastrectomía en los pacientes con cáncer de cardias debe estar basada en la extensión tumoral, la utilización de protocolos oncológicos y, sobre todo, en la experiencia en ambas técnicas quirúrgicas de cada grupo.

Durante los últimos 20 años, otros muchos estudios comparativos entre los 2 abordajes han sido publicados. Ya es clásico el trabajo retrospectivo de Siewert et al.¹⁷ publicado en 2000, basado en 1.000 pacientes operados de cáncer de la UEG. En el subgrupo del Siewert II se incluyeron 271 pacientes que fueron intervenidos mediante 2 técnicas quirúrgicas: ETT ($n = 48$) o GTA ($n = 223$). La resección radical R0 fue el principal factor pronóstico independiente en el estudio multivariante para la supervivencia a largo plazo. Cuando la cirugía fue completa (R0), los autores no encontraron diferencias con ambas técnicas en cuanto la supervivencia global a los 5 años. En cambio, los pacientes a los que se realizó una ETT tuvieron mayores tasas de morbilidad postoperatoria.

Otra alternativa a la esofagectomía por toracotomía derecha es la propuesta por el grupo japonés Japan Clinical Oncology Group¹⁸, el cual publicó en 2006 los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba la gastrectomía total ampliada con esofagectomía abdominal (GTA, $n = 82$) frente a una esofagogastrectomía mediante laparotoracotomía izquierda ($n = 85$) en pacientes con cáncer de cardias Siewert II ($n = 95$) y Siewert III ($n = 63$). El estudio fue cancelado tras el primer análisis de resultados por las claras desventajas del abordaje torácico, en base a un mayor porcentaje de neumonía (13 vs. 4%), pérdida de peso y capacidad vital, sin una clara mejoría en la supervivencia a 5 años. Incluso, en el estudio posterior de los resultados tras 10 años de seguimiento¹⁹, la laparotoracotomía izquierda mostró un similar porcentaje de supervivencia a 5 (42 vs. 50%, $p = 0,496$) y 10 años (37 vs. 24%, $p = 0,060$) en los pacientes con Siewert II. Los autores recomiendan, en estos tumores, la realización de una gastrectomía total mediante laparotomía, con resección del esófago abdominal y linfadenectomía mediastínica inferior por vía transhiatal.

Esofagectomía transtorácica vs. transhiatal

Si nos decidimos por la esofagectomía, podría ser, al igual que en el Siewert I, por vía transtorácica (ETT) o transhiatal (ETH).

En 2007 se publicaron los resultados, tras un seguimiento mínimo de 5 años, del estudio holandés referido anteriormente¹⁰ sobre estos 2 abordajes quirúrgicos. En el grupo de pacientes con cáncer del UEG tipo Siewert II ($n = 115$), 52 pacientes fueron aleatorizados para el abordaje transhiatal, y 63 pacientes para la vía transtorácica. Ningún paciente recibió tratamiento neoadyuvante. Los autores no comunicaron diferencias con ambos abordajes quirúrgicos en cuanto a la supervivencia a 5 años (31% en ETH y 27% en ETT).

Sin embargo, un metaanálisis más reciente²⁰ comunica resultados diferentes. Tras estudiar 805 artículos potenciales entre 1996 y 2012 sobre «cáncer», «esófago» y «unión esofagogástrica», finalmente seleccionan solo 6 (únicamente 2 son prospectivos) con 647 pacientes diagnosticados de ADC de cardias Siewert I y II, 281 operados con ETT y 366 mediante ETH. Al comparar los resultados a corto y largo plazo, no se hallan diferencias entre ambas técnicas en cuanto a mortalidad postoperatoria, complicaciones pulmonares, dehiscencias de anastomosis, resecciones paliativas R1-R2 y estancia hospitalaria. En cambio, el abordaje torácico mostró de forma estadísticamente significativa mayor número de ganglios resecados ($p = 0,001$), supervivencia global a 5 años ($p = 0,03$) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p = 0,05$). En resumen, los autores comunican que en los tumores de esófago distal y cardias la ETT es superior oncológicamente a la ETH, con similares resultados en cuanto a morbilidad postoperatoria.

Por lo tanto, en la actualidad los resultados son aún contradictorios y se consideran válidas ambas vías de abordaje, dependiendo de las características del paciente y de la experiencia del cirujano.

Linfadenectomía

Otro punto de importante debate entre el abordaje abdominal y torácico es la calidad y cantidad de la linfadenectomía. Obviamente, si solo se realiza un abordaje abdominal, la posibilidad de extirpar los ganglios mediastínicos está limitada al mediastino inferior a través del hiato. En cambio, con el abordaje torácico podemos realizar también la linfadenectomía mediastínica media e incluso superior. Si esto es decisivo o no sobre la supervivencia no está claro, pero en la actualidad, es sabido que los tumores de cardias tipo II, aunque metastatizan mayoritariamente en ganglios abdominales (71%), también lo hacen frecuentemente en el mediastino (30%). Incluso en los Siewert III (origen gástrico), un 9% de los pacientes pueden desarrollar adenopatías tumorales en esta localización^{21,22}.

Parry et al.²³ publicaron en 2015 un trabajo comparativo entre la esofagectomía ($n = 155$) y la gastrectomía ($n = 21$) en pacientes con cáncer de cardias Siewert II. El estudio no mostró diferencias en la supervivencia global a 5 años ($p = 0,606$), supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,251$) y porcentaje de recidiva ($p = 0,669$), pero, sin embargo, evidenciaron un 11% de adenopatías tumorales en el mediastino superior, por los que los autores proponen que la ETT debe ser de elección en estos tumores. Otros autores²⁴ coinciden con este hecho, informando de un 22% de pacientes Siewert II con adenopatías positivas mediastínicas (subcarinales, paratraqueales y aortopulmonares) tras ETT. Como es lógico, estos pacientes sufrieron un supervivencia inferior estadísticamente ($p = 0,009$) a los que no tenían estos ganglios afectados.

Los estudios japoneses^{25,26} muestran menor afectación mediastínica en estos tumores. Un trabajo retrospectivo multicéntrico en 315 pacientes con cáncer de cardias Siewert II (pT2-4) comunica una infiltración adenopática tumoral tan solo del 3,8% en el mediastino superior y del 7% en el mediastino medio.

Calidad de vida

Un aspecto a destacar entre ambos abordajes, el abdominal y el torácico, es la calidad de vida. Un reciente estudio alemán²⁷ compara ambos procedimientos en base a cuestionarios de calidad de vida previamente validados por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el QLQ C-30 y el módulo específico de cáncer, QLQ OG-25. Los autores comunican una menor incidencia de síntomas pulmonares ($p < 0,05$) y relacionados con el reflujo ($p < 0,05$) en los pacientes con Siewert II gastrectomizados. En el mismo sentido, otros autores^{28,29} también han comunicado que, aunque no encuentran diferencias sobre la supervivencia a largo plazo entre la esofagectomía y la gastrectomía, la calidad de vida se ve más seriamente comprometida con la resección esofágica.

Situaciones especiales

1. *La extensión del tumor por la pared gástrica no permite construir un tubo gástrico con el estómago residual. Hay que hacer una gastrectomía total. Para la reconstrucción tendremos 2 opciones:*
 - A) Abordaje abdominal: esofagectomía distal y esofagoyeyunostomía en «Y» de Roux.
 - B) Abordaje abdominal y torácico derecho: esofagectomía torácica y coloplastia torácica.
 - C) Abordaje abdominal y cervical izquierdo: esofagectomía transhiatal y coloplastia cervical.
2. *La función respiratoria del paciente desaconseja la toracotomía.*
 - A) Abordaje abdominal: gastrectomía total, esofagectomía distal y esofagoyeyunostomía en «Y» de Roux.
 - B) Abordaje abdominal: gastrectomía parcial proximal, esofagectomía distal + esofagogastrostomía.
 - C) Abordaje abdominal y cervical izquierdo: gastrectomía proximal, esofagectomía transhiatal y gastroplastia cervical.
3. *ADC precoz sobre esófago de Barrett.*
 - A) Esofagogastrectomía parcial transtorácica (Ivor Lewis) o transhiatal³⁰.
 - B) Mucosectomía endoscópica y radiofrecuencia³¹.

Conclusiones

En el cáncer de cardias tipo II, el abordaje quirúrgico abdominal o torácico no supone diferencias significativas en cuanto a supervivencia a largo plazo. Es claro que la toracotomía permite una mejor linfadenectomía mediastínica y un margen proximal mayor, pero esto no siempre se traduce en curación de la enfermedad. La gastrectomía abdominal suele cursar con menos complicaciones y mejor calidad de vida, por lo que a priori puede ser preferida. Como se ve a lo largo del capítulo el tratamiento de estos tumores sigue siendo controvertido. Pero como conclusión y en último lugar, el tratamiento quirúrgico siempre debe ser individualizado, valorando el riesgo quirúrgico del paciente y la extensión locorregional del tumor a nivel esofágico, gástrico, mediastínico y abdominal.

Conflicto de intereses

Ningún autor declara financiación ni conflicto de intereses en la realización de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049-53.
2. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Hölscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer*. 2001;92:549-55.
3. Vial M, Grande L, Pera M. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third. *Recent Results Cancer Res*. 2010;182:1-17.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, 8th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell. 2017.
5. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection. *Dis Esoph*. 1996;9:173-82.
6. Siewert JR, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Competition between Barrett and gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4 Suppl):S49-53.
7. Andereg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, Gisbertz SS, Hulshof MCCM, van Vulpen M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus perioperative chemotherapy for patients with resectable esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2282-90.
8. Hoenpner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, et al. ESOPEC: Prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016;16:503.
9. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347:1662-9.
10. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246:992-1000.
11. Davies AR, Sandhu H, Pillai A, Sinha P, Mattsson F, Forshaw MJ, et al. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2014;101:511-7.
12. Lundell L, Olbe L. Colonic interposition for reconstruction after resection of cancer in the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Surg*. 1991;157:189-21892.
13. Greene CL, DeMeester SR, Augustin F, Worrell SG, Oh DS, Hagen JA, et al. Long-term quality of life and alimentary satisfaction after esophagectomy with colon interposition. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1713-9.
14. Nafteux PR, Lerut TE, Villeneuve PJ, Dhaenens JM, de Hertogh G, Moons J, et al. Signet ring cells in esophageal and gastroesophageal junction carcinomas have a more aggressive biological behavior. *Ann Surg*. 2014;260:1023-9.

15. Blank S, Schmidt T, Heger P, Strowitzki MJ, Sisic L, Heger U, et al. Surgical strategies in true adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG II): Thoracoabdominal or abdominal approach? *Gastric Cancer*. 2018;21:303-14.
16. Martin JT, Mahan A, Zwischenberger JB, McGrath PC, Tzeng CW. Should gastric cardia cancers be treated with esophagectomy or total gastrectomy? A comprehensive analysis of 4,996 NSQIP/SEER patients. *J Am Coll Surg*. 2015;220:510-55210.
17. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg*. 2000;232:353-61.
18. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al., Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:644-51.
19. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Yoshikawa T, Iwasaki Y, Nashimoto A, et al. Ten year follow up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg*. 2015;102:341-8.
20. Aurello P, Magistri P, Berardi G, Petrucciani N, Sirimarco D, Antolino L, et al. Transthoracically or transabdominally: How to approach adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. A meta-analysis. *Tumori*. 2016;102:352-60.
21. Pedrazzani C, deManzoni G, Marrelli D, Giacomuzzi S, Corso G, Bernini M, et al. Nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. Proposal of a specific staging system. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:299-305.
22. Mullen JT, Kwak EL, Hong TS. What's the best way to treat GE Junction tumors? Approach like gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3780-5.
23. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCG, Siersema PD, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Surgical treatment of adenocarcinomas of the gastro-esophageal junction K. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:597-603.
24. Lagarde SM, Cense HA, Hulscher JB, Tilanus HW, Ten Kate FJ, Obertop H, et al. Prospective analysis of patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lymph node metastasis in the proximal field of the chest. *Br J Surg*. 2005;92:1404-8.
25. Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, Kishi K, Ito Y, Ohi M, et al. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery*. 2015;157:551-5.
26. Yamashita H, Seto Y, Sano T, Makuuchi H, Ando N, Sasako M. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Cancer*. 2017;20 Suppl 1:S69-83.
27. Fuchs H, Holscher AH, Leers J, Bludau M, Brinkmann S, Schroder W, et al. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer*. 2016;19:312-7.
28. Haverkamp L, Ruurda JP, van Leeuwen MS, Siersema PD, van Hillegersberg R. Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction L. *Surgical Oncology*. 2014;23:222-8.
29. Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D, Barham CP, Blazeby JM. Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. *Br J Surg*. 2008;95:80-4.
30. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2000;232:733-42.
31. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57:1200-6.