



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

## La 8.<sup>a</sup> edición de la clasificación AJCC-TNM: nuevas aportaciones a la estadificación del cáncer de la unión esofagogástrica

Javier Escrig Sos\*, Luis Gómez Quiles y Karina Maiocchi

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2019

Aceptado el 9 de marzo de 2019

On-line el 24 de abril de 2019

#### Palabras clave:

AJCC-UICC-TNM octava edición  
Cáncer de la unión esofagogástrica  
Estadio clínico  
Estadio patológico  
Pronóstico

#### Keywords:

AJCC-UICC-TNM eighth edition  
Esophagogastric junction cancer  
Clinical stage  
Pathological stage  
Prognosis

### RESUMEN

La nueva 8.<sup>a</sup> edición del sistema de clasificación TNM para el cáncer de esófago y cardias, o de la unión esofagogástrica, aporta importantes novedades en la confección de los estadios TNM. Se presentan 2 clasificaciones actualizadas por estadios, clínicos (cTNM) y patológicos (pTNM), junto a otra clasificación patológica aplicable a los casos que reciben tratamiento neoadyuvante (ypTNM). Hay un notable aumento de la complejidad con respecto a versiones anteriores, pero aún es pronto para conocer si las actuales modificaciones redundarán, como es su objetivo principal, en una manifiesta mejora de la discriminación pronóstica de la supervivencia entre los grupos de pacientes que configuran, si bien las expectativas iniciales son favorables.

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

### The 8th edition of the AJCC-TNM classification: New contributions to the staging of esophagogastric junction cancer

#### ABSTRACT

The new 8th edition of the TNM classification system for esophageal and cardia or esophagogastric junction cancer provides important innovations in the TNM stages. Two classifications are presented, updated by stages, clinical (cTNM) and pathological (pTNM) methods, together with another pathological classification applicable to cases receiving neoadjuvant treatment (ypTNM). There is a notable increase in complexity compared to previous versions, but it is still early to determine whether the current modifications will result in a clear improvement in the prognostic discrimination of survival among the patient groups (which is their main objective), although the initial expectations are favorable.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [escrig\\_vicsos@gva.es](mailto:escrig_vicsos@gva.es) (J. Escrig Sos).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.03.006>

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

## Introducción y generalidades

En diciembre de 2017 se publicó la nueva clasificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC-TNM)* en su octava edición (TNM8)<sup>1,2</sup> que, en algunos tumores como el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (UEG), aporta cambios notables que pretenden refinar su potencial pronóstico en términos de supervivencia, con las posibles repercusiones sobre el manejo terapéutico, aunque a costa de un incremento en su complejidad.

El sistema de clasificación TNM es equiparable en objetivos y funcionamiento a cualquier otro modelo de predicción enfocado al pronóstico de supervivencia de una enfermedad. En este sentido, su presunta utilidad se basa en tener unas buenas capacidades de calibración y de discriminación de la supervivencia entre los grupos de pacientes que configuran. Si hay una buena calibración, el pronóstico dentro de un mismo grupo ha de ser similar para todos los casos que forman parte de él. Si hay una buena discriminación el pronóstico entre los distintos grupos ha de estar claramente diferenciado, sin superposiciones ni excesivas aproximaciones de sus curvas en una gráfica de supervivencia. Generalmente, un modelo que calibra correctamente también discrimina adecuadamente, y siendo cierto que la calibración es lo más importante para el pronóstico, la discriminación representa en la práctica una gran ayuda para la elección de la mejor opción terapéutica. Además, un modelo que discrimina bien sirve para estratificar los resultados de un tratamiento en un ensayo aleatorizado, o constituye una excelente variable de ajuste de dichos resultados en un ensayo no aleatorizado. Ante todo, las modificaciones que se introducen en las nuevas versiones de la clasificación TNM siempre buscan mejorar la discriminación y, por tanto, buscan mejorar su aplicación para la toma de decisiones terapéuticas en términos reales y de investigación.

La búsqueda de este objetivo por parte de los expertos para el diseño de la nueva clasificación TNM8 del adenocarcinoma de la UEG ha derivado en 3 clasificaciones concretas: la primera es una clasificación clínica (cTNM) que se aplica antes de cualquier decisión terapéutica, basada casi exclusivamente en las pruebas diagnósticas; una segunda clasificación anatomopatológica (pTNM) solo aplicable tras una resección tumoral; y una tercera (ypTNM) aplicable tras un tratamiento neoadyuvante seguido de resección quirúrgica. Los problemas de discriminación pronóstica surgidos en la clasificación pTNM entre los estadios más precoces (de IA a IIA) se han intentado resolver en parte con la introducción de otros factores pronósticos de reconocida importancia, como es el grado histológico (G) del tumor, configurando así la denominada clasificación pTNM-pronóstica.

Es necesario recalcar que estas 3 clasificaciones básicas del adenocarcinoma de la UEG son también válidas para el adenocarcinoma de esófago, pero no ocurre así para el cáncer escamoso de esófago, cuyas cTNM y pTNM tienen algunos rasgos diferentes. Sin embargo, para la clasificación ypTNM no hay distinción alguna entre ambos tipos histopatológicos de tumor<sup>3</sup>. En esta revisión nos ocuparemos únicamente de la clasificación TNM para el adenocarcinoma de la UEG.

**Tabla 1 – Categorías TNM8 del cáncer de la UEG**

Categoría T	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado definida como la presencia de células malignas confinadas en el epitelio por la membrana basal
T1	El tumor invade la lámina propia, la muscular de la mucosa, o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade estructuras vecinas
T4a	El tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
T4b	El tumor invade otras estructuras como la aorta, las vértebras o la vía aérea
Categoría N	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Categoría M	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Categoría G: grado de diferenciación histológica	
Gx	Grado histológico desconocido
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado o indiferenciado

## Conceptos y elaboración

En cualquier tumor la clasificación TNM8 utiliza la información de sus características individuales que son denominadas «categorías». Para el cáncer de la UEG hay categorías anatómicas como son el tumor primario (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M) y categorías no anatómicas como el grado histológico (G). Un estadio se define como una agrupación de categorías que refleja un pronóstico. Los diferentes estadios surgidos de las categorías se ordenan según un modo ascendente que conlleva un descenso monótono de la supervivencia, de modo que dentro de ellos la supervivencia sea lo más homogénea posible (calibración), pero también lo más diferenciada posible entre estadios contiguos (discriminación).

Para construir el sistema TNM8 del cáncer de la UEG, alrededor de 40 instituciones de 6 continentes se constituyeron en el año 2012 en grupos colaborativos (*Worldwide Esophageal Cancer Collaboration*) para la recolección de los datos necesarios<sup>4-6</sup>. Los datos de hasta algo más de 22.000 pacientes se analizaron desde el punto de vista de la supervivencia general, es decir, de la mortalidad final por cualquier causa a partir de la primera decisión terapéutica. La supervivencia general fue estimada según el método de Kaplan-Meier sin

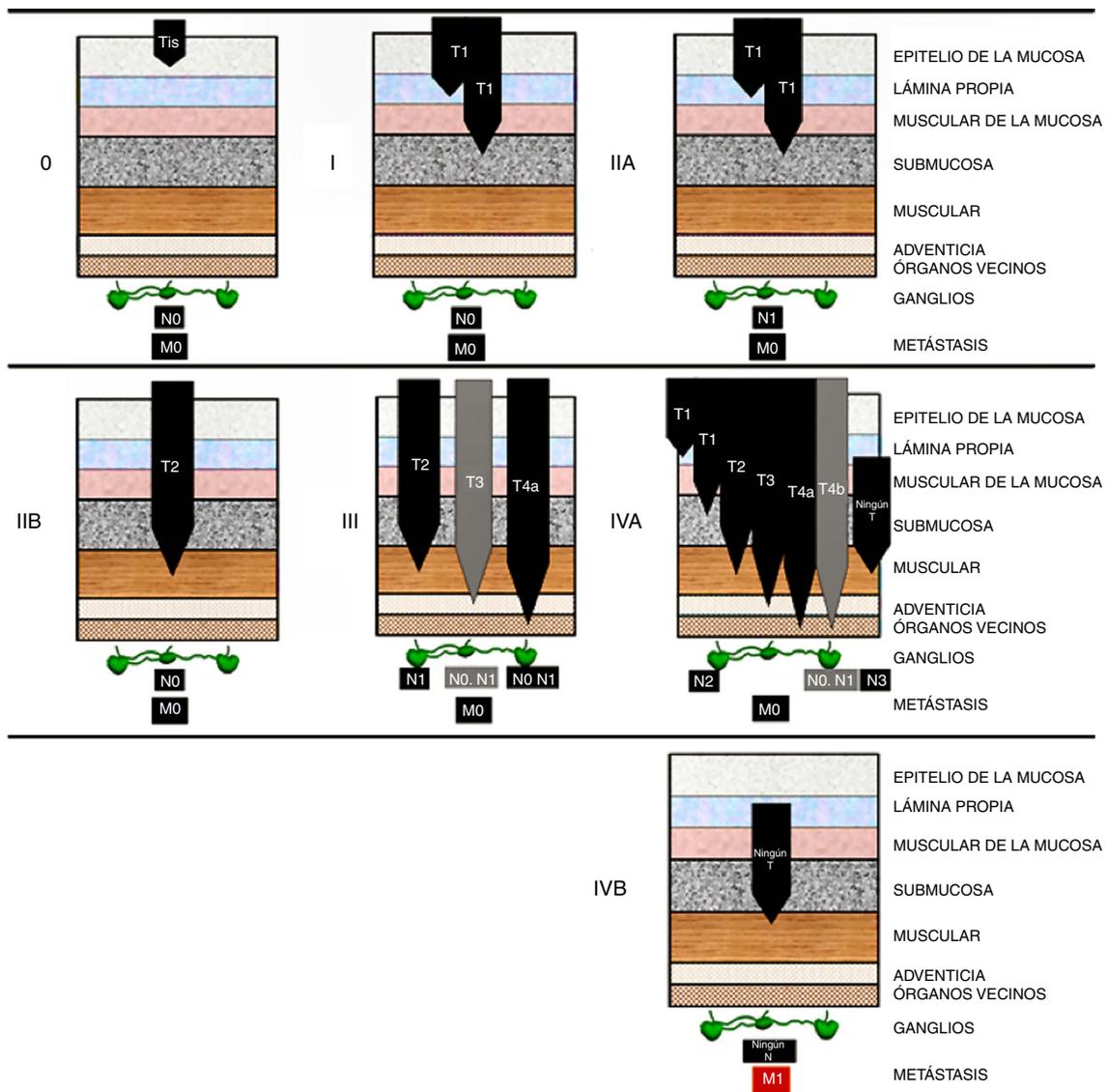


Figura 1 – Estadios cTNM del adenocarcinoma de la UEG.

realizar ajustes de riesgo. Posteriormente, las funciones de riesgo (*hazard function*) para la muerte se calcularon y ajustaron según un método estadístico multivariante de descomposición temporal paramétrica. Las incongruencias e inconsistencias en los resultados de este análisis fueron resueltas mediante consenso entre los expertos.

### Categorías y estadios TNM

En general, debe haber una confirmación histológica de la enfermedad y una división de los casos por localización topográfica y tipo histológico. En ello hay cierta coincidencia con la histórica clasificación de Siewert, también aplicable a los adenocarcinomas, que establece 3 grupos según su localización topográfica, pero a diferencia de la TNM, la localización se orienta hacia las implicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica teóricamente más apropiada. El tipo I

de Siewert es un adenocarcinoma cuyo epicentro se sitúa entre 1-5 cm proximalmente a la línea del cardias anatómico; el tipo II es aquel cuyo epicentro se sitúa entre 1 cm proximal y 2 cm distales a la mencionada línea; el tipo III es aquel cuyo epicentro se sitúa entre 2-5 cm distales a la misma línea anatómica del cardias, es decir, en pleno estómago. En la TNM8 se consideran como adenocarcinomas de la UEG aquellos tumores cuyo epicentro se sitúa 2 cm proximal o distalmente a la UEG anatómica, lo que en la clasificación anatómicoquirúrgica de Siewert corresponderá a algunos tipos I y todos los tipos II. Un tumor con epicentro más proximal se considerará como un adenocarcinoma de esófago, entrando aquí los restantes tumores Siewert I que la clasificación TNM8 no considera como pertenecientes a la UEG propiamente dicha. Si el epicentro tumoral se sitúa más distal de 2 cm a la UEG anatómica el tumor se considerará y se clasificará como un cáncer gástrico. De este modo, un tumor Siewert III es un cáncer gástrico según el sistema TNM8, que puede invadir, o

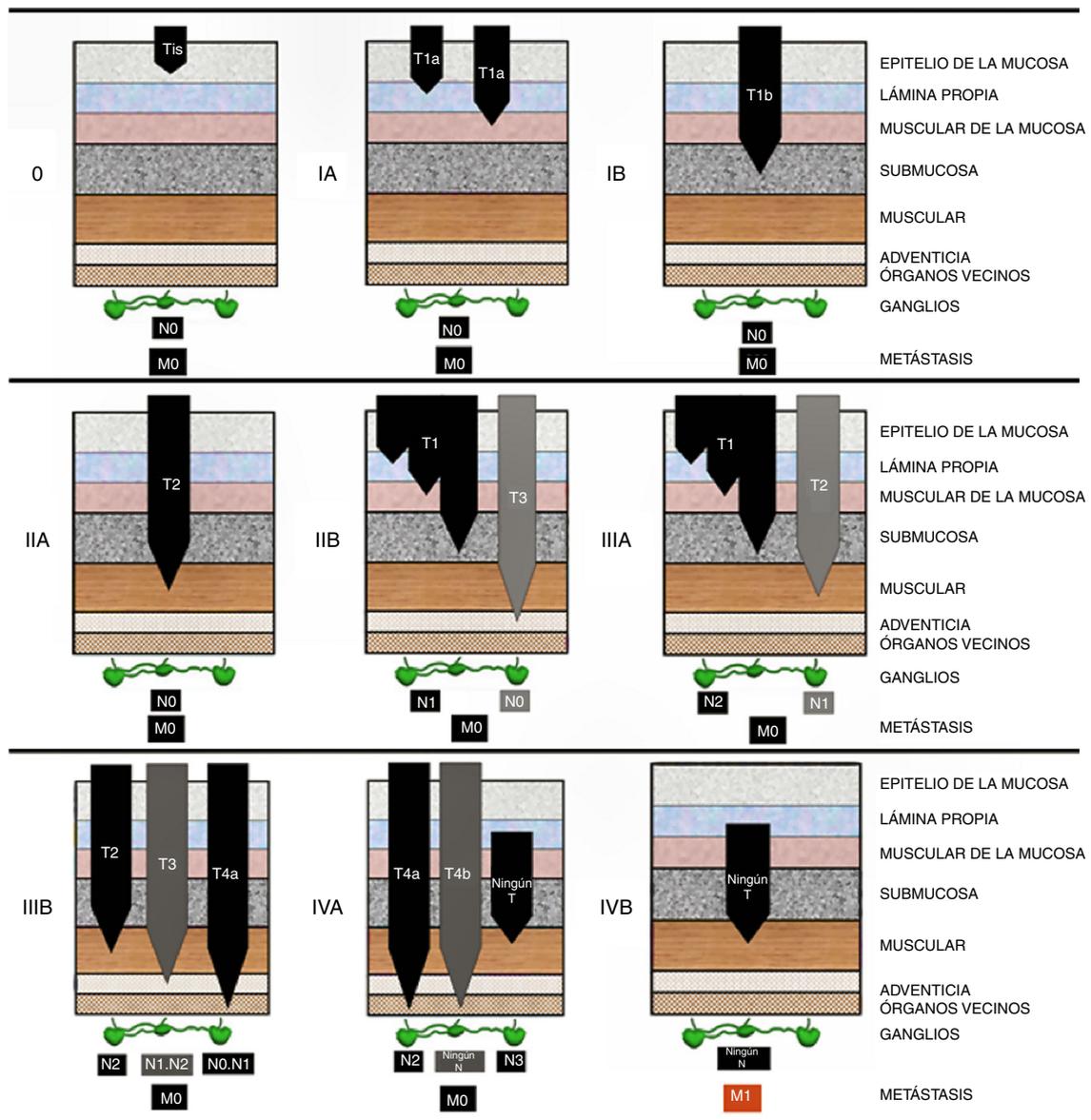


Figura 2 – Estadios pTNM del adenocarcinoma de esófago y UEG.

no, el esófago. Ello supone un cambio conceptual con respecto a la 7.<sup>a</sup> edición TNM en la que los tumores Siewert III se debían clasificar como cáncer de esófago si invadían proximalmente este órgano<sup>7</sup>. Este reagrupamiento conceptual basado en el pronóstico de supervivencia de los adenocarcinomas de esófago y de la UEG puede tener repercusiones quirúrgicas por cuanto sugiere indirectamente que los Siewert I y II quizás deberían ser tratados teóricamente como cualquier cáncer de esófago mediante esofagectomía subtotal, mientras que un Siewert III podría ser tratado mediante gastrectomía total ampliada convenientemente a esófago distal. De todos modos, la mejor técnica quirúrgica para intervenir los conflictivos tumores Siewert II todavía dista mucho de estar clarificada<sup>8</sup>.

En cuanto a la categoría T, sus distintos grupos o subcategorías no han cambiado con respecto a la edición TNM anterior, a excepción de la inclusión de la invasión

peritoneal para los tumores T<sub>4a</sub>. Los ganglios linfáticos a analizar (categoría N), independientemente de la localización del tumor primario, son aquellos incluidos en el área de drenaje linfático esofágico, considerando también los ganglios paraesofágicos cervicales y los dependientes del tronco celiaco, pero no los supraclaviculares<sup>9</sup>. Se precisa analizar al menos 7 ganglios, por si fueran todos positivos, para poder establecer la subcategoría pN<sub>3</sub>. Una cuestión que no aborda el sistema TNM8 es el número de ganglios a analizar para establecer con suficiente seguridad un caso pN<sub>0</sub> si todos ellos fueran negativos. No obstante, se establece que si se analizan menos de 7 ganglios negativos se clasificará el caso como pN<sub>0</sub><sup>1,2</sup>. Las categorías TNM se pueden obtener por examen físico, pruebas de imagen, o por exploración quirúrgica, a lo que se añade en la categoría T la información obtenida mediante endoscopia digestiva o de la vía aérea. En la [tabla 1](#) se expone la categorización TNM.

Como se ha mencionado anteriormente, las agrupaciones de categorías en estadios para el adenocarcinoma de UEG conforman 3 clasificaciones TNM: la clínica (cTNM), la patológica (pTNM), en su versión pura o con la adición del grado histológico (pTNM pronóstica) y la patológica combinada con neoadyuvancia (ypTNM). El hecho de introducir estas 3 clasificaciones diferenciadas, con el aumento de complejidad que comporta, se debe a diversas razones de peso<sup>3</sup>. En el pasado el pronóstico de supervivencia se establecía sobre los hallazgos patológicos tras la resección quirúrgica como único tratamiento principal (pTNM), sin embargo, ello no sirve para la toma de las decisiones terapéuticas iniciales que se basan en hallazgos clínicos y de imagen, pero sobre escasos datos histopatológicos. Por otra parte, en la actualidad y en muchos casos se administra tratamiento neoadyuvante que modifica los hallazgos patológicos finales, especialmente en estadios avanzados, apareciendo consecuentemente algunas agrupaciones de categorías inverosímiles para dicha clasificación patológica, como TisN1-3M0 o TON1-3M0. Por último, la clasificación pTNM pierde relevancia en los estadios más avanzados, en los que precisamente se suele administrar la neoadyuvancia, porque el pronóstico es similarmente funesto en todos ellos, al contrario que en estadios precoces.

Los nuevos estadios cTNM y pTNM se muestran como diagramas en las figuras 1 y 2, respectivamente. Los estadios pTNM pronósticos y los estadios ypTNM se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

### Limitaciones, validación y perspectivas futuras

El sistema de clasificación TNM es un modelo pronóstico y cualquier modelo pronóstico es conveniente que sea validado (comprobado en su bondad de funcionamiento) sobre nuestros propios pacientes, si queremos conocer hasta qué punto nos

**Tabla 2 – Estadios pTNM pronósticos del adenocarcinoma de la UEG**

pT	pN	M	Grado	Estadio
Tis	N0	M0	No Aplicable	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	GX	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-G2	IB
T1b	N0	M0	GX	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-G2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	GX	IIA
T1	N1	M0	Cualquier G	IIB
T3	N0	M0	Cualquier G	IIB
T1	N2	M0	Cualquier G	IIIA
T2	N1	M0	Cualquier G	IIIA
T2	N2	M0	Cualquier G	IIIB
T3	N1-N2	M0	Cualquier G	IIIB
T4a	N0-N1	M0	Cualquier G	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquier G	IVA
T4b	N0-N2	M0	Cualquier G	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquier G	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G	IVB

**Tabla 3 – Estadios ypTNM del adenocarcinoma de la UEG**

ypT	ypN	M	Estadio
T0-T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-T2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-T3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-N2	M0	IVA
T4a	NX	M0	IVA
T4b	N0-N2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

es de particular utilidad. Generalmente, un modelo como el TNM con pretensiones de universalidad funcionará con bastante precisión en muchos entornos concretos, pero no constituye garantía absoluta en todas sus partes o componentes. Una forma sencilla, visual, e inmediata de hacer esta comprobación es confeccionar sobre nuestros propios datos curvas de supervivencia general sin ajuste, como las gráficas de Kaplan-Meier. Así podremos descubrir si la clasificación TNM nos procura importantes lagunas de discriminación en el pronóstico de supervivencia de nuestros pacientes. Si se analizan pocos casos estos defectos son más probables.

Cuando aparece una nueva versión TNM se van sucediendo las publicaciones de estudios de validación, frecuentemente con resultados dispares sobre el valor de las nuevas aportaciones de la clasificación analizada<sup>10</sup>. La validez externa de estos estudios es mínima, a no ser que nuestra propia población de pacientes y nuestros modos de manejo de los pacientes sean muy similares. En cuanto a la clasificación TNM8 para el cáncer de la UEG todavía hay poco material bibliográfico debido a su corto tiempo de vida. Por ahora, los estudios publicados se centran más sobre el valor pronóstico de la ypTNM, que quizás constituya la novedad más importante, y de momento, parece ser que aporta ventajas sobre los sistemas anteriores, aunque su utilidad para decidir la administración de tratamientos adicionales tras la cirugía es limitada<sup>11,12</sup>.

Todo ello significa que hay un amplio margen de mejora. Factores pronósticos de valor individual reconocido como las ratios ganglionares, la invasión linfovascular, algunos marcadores genéticos y moleculares, etc., están esperando todavía entrar a formar parte de las categorías. Para futuros refinamientos del sistema TNM es, pues, fundamental que los diversos grupos que tratan a los pacientes registren meticulosamente ciertos datos que pueden ser utilizables para este fin, aparte de tener constantemente actualizados los datos de supervivencia de dichos pacientes. En esta dirección algunos de los expertos<sup>3</sup> que han confeccionado la clasificación TNM8 han propuesto un registro mínimo de variables que se exponen en la tabla 4.

De modo más general, para cubrir las futuras expectativas de mejora en la clasificación TNM8, el registro de los datos que se recojan debe estar orientado a una serie de puntos estratégicos<sup>3</sup>: 1) estadificación clínica más precisa; 2) búsqueda de soluciones para la estadificación patológica en cánceres resecaos endoscópicamente; 3) integración de la

**Tabla 4 – Datos de registro básico para el cáncer de la UEG**

Pruebas de estadificación clínica (endoscopia y biopsia, ecoendoscopia y PAAF, TAC, PET-TAC)
Longitud de tumor
Profundidad de invasión
N.º de ganglios linfáticos clínicamente afectados
N.º de ganglios linfáticos patológicamente afectados
Localización clínica de la afectación ganglionar
Localización patológica de la afectación ganglionar
Localización de las metástasis, si se observan
Presencia de saltos tumorales: T(m)
Invasión perineural
IVL (invasión vascular, linfática, o ambas)
Extensión extranodal
Tipo de cirugía
Quimioterapia
Quimiorradioterapia (para la ypTNM)
Margen quirúrgico (R0; R1; R2)
HER2 estatus (positivo o negativo) para el adenocarcinoma

genómica en la estadificación; y 4) consideración de los tratamientos individualizados con terapias diana.

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
- Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: An eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol.* 2016;12:36-42.
- Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:304-17.
- Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, Semple ME, Lerut T, Orringer MB, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration: Clinical staging data. *Dis Esophagus.* 2016;29:707-14.
- Rice TW, Chen LQ, Hofstetter WL, Smithers BM, Rusch VW, Wijnhoven B, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration: Pathologic staging data. *Dis Esophagus.* 2016;29:724-33.
- Rice TW, Lerut T, Orringer MB, Chen LQ, Hofstetter WL, Smithers BM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: neoadjuvant pathologic staging data. *Dis Esophagus.* 2016;29:715-23.
- Zanoni A, Verlato G, Baiocchi GL, Casella F, Cossu A, d'Ignazio A, et al. Siewert III esophagogastric junction adenocarcinoma: Does TNM 8th save us? *Updates Surg.* 2018;70:241-9.
- Schneider PM, Monig SP. Siewert classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Still in or already out? En: Giacopuzzi S, Zanoni A, de Manzoni G, editores. *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: From Barrett's esophagus to cancer.* New York: Springer International Publishing; 2017. p. 47-55.
- Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, Ishwaran H, Patil DT, Bass AJ, et al. Esophagus and esophagogastric junction. En: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition.* American Joint Committee on Cancer; 2017. p. 185-202.
- Oweira H, Schmidt J, Mehrabi A, Kulaksiz H, Schneider P, Schob O, et al. Validation of the eighth clinical American Joint Committee on Cancer stage grouping for esophageal cancer. *Future Oncol.* 2018;14:65-75.
- Kroll D, Noser L, Erdem S, Storni F, Arnold D, Dislich B, et al. Application of the 8th edition of the AJCC TNM staging system shows improved prognostication in a single center cohort of esophageal carcinomas. *Surg Oncol.* 2018;27:100-5.
- Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:119-30.