

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MEDICINA



**MARCADORES PREDICTORES  
DE NEOADYUVANCIA EN  
CARCINOMA EPIDERMÓIDE  
DE ESÓFAGO**

Revisión bibliográfica

Autor: Telmo Zabala Ocamica

Tutora: MD, PhD. Virginia Morillo Macías. Servicio de Oncología Radioterápica,  
Hospital Provincial de Castellón.

## AGRADECIMIENTOS

Gure Aita eta Amari, eskerrik asko bihotzez eman didazuen aukeragatik, gure esfortsu eta lan gogorrek, sustraiak erein, eta fruituak eman baititu. Ezin hobeto atera zaigulako eta aterako zaigulako dena.

Grazie mille Ela, per tutto quello che hai fatto per me e per ciò che abbiamo realizzato questi anni in sieme.

Muchas gracias a la Doctora Virginia Morillo Macías, por su incesante espíritu trabajador y por todo el esfuerzo realizado.

Gracias a mis amigos y amigas de la carrera, por compartir todos estos años de estudio juntos.

Dakujem peknie pre vsetko Dodo, moj oblubeny slovak.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1. GENERALIDADES.....	9
2. EPIDEMIOLOGÍA .....	9
3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....	11
4. CLÍNICA.....	12
5. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS .....	12
Esofagograma.....	13
Endoscopia .....	13
6. ESTUDIO DE EXTENSIÓN .....	14
PET/TC.....	14
Fibrobroncoscopia .....	15
7. ESTADIAJE.....	15
8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO .....	18
8.1. Manejo de carcinoma epidermoide resecable .....	18
Terapia endoscópica .....	18
Cirugía.....	19
Quimiorradioterapia.....	19
8.2. Manejo del carcinoma epidermoide no resecable .....	21
9. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.....	22
10. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO .....	23
11. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>28</b>
1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	28
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	32
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>46</b>
ANEXO 1.....	46
ANEXO 2.....	47
ANEXO 3.....	50

## **RESUMEN**

La estrategia que mayor beneficio aporta al sombrío pronóstico del cáncer de esófago (CEE) localmente avanzado es la óptima respuesta a la quimiorradiación neoadyuvante. No obstante, muchos no responden adecuadamente y si queremos mejorar los índices terapéuticos de estos debemos comenzar sabiendo con antelación que pacientes no obtendrán dicho beneficio. Por ello, en esta revisión sintetizaremos los posibles factores moleculares candidatos de predecir la respuesta en pacientes tratados con intención preoperatoria.

La metodología constó de la realización de una búsqueda de estudios en diferentes bases de datos con el objetivo planteado, teniendo como variable principal la predicción de la respuesta histopatológica neoadyuvante. Asignamos como principales criterios de inclusión pacientes con CEEs localmente avanzados y medición de marcadores realizadas en especímenes de biopsias pre-neoadyuvancia.

De los estudios evaluados, los resultados significativos de ser factores independientes predictores de respuesta fueron la baja expresión de p53, p53R2, ERCC1, CD1, MT, VEGF, COX-2, MT/p53, ERCC1/BRCA alta expresión de BRCA1, MMS19 citoplasmática, CDC25B, Ki67 y presencia + gen “*wild type p53*”. La presencia de combinación de ciertos miRNAs y genes también resultaron ser factores independientes de respuesta.

Los marcadores moleculares p53, ERCC1, BRCA1, p53R2, CDC25B, MMS19, MT, COX-2, Ki67, CD1, varias combinaciones de miRNAs y perfiles genéticos, han demostrado capacidad predictora de respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, son necesarios estudios homogeneizados adicionales para confirmar estos resultados.

**Palabras clave:** Cáncer epidermoide de esófago localmente avanzado, marcadores predictores, biomarcadores, respuesta neoadyuvancia, tratamiento neoadyuvante, quimiorradioterapia.

## **ABSTRACT**

The optimal response to neoadjuvant chemoradiation is the greatest strategy to provide benefit to the bleak prognosis of locally advanced esophageal cancer (CEE). However, many do not respond adequately, and to improve the therapeutic indexes of these we must know in advance what patients will not obtain this benefit. Therefore, this review will synthesize the possible molecular factors that could predict the response to neoadjuvant treatment.

The methodology consisted on searching studies in different databases with the stated objective, having as a main endpoint the histopathological neoadjuvant response prediction. We assign as main inclusion criteria patients with locally advanced CEEs and measurements of markers performed in specimens of pre-neoadjuvant biopsies.

The results of the assessed studies showed significant association of being independent predictive factors of response for the low expression of p53, p53R2, ERCC1, CD1, MT, VEGF, COX-2, MT/p53, ERCC1/BRCA, high expression of BRCA1, cytoplasmatic MMS19, CDC25B, Ki67 and + presence of "wild type p53" gene. The presence of combination of certain miRNAs and genes also turned out to be independent response factors.

The molecular markers p53, ERCC1, BRCA1, p53R2, CDC25B, MMS19, MT, COX-2, Ki67, CD1, various combinations of miRNAs and some genetic profiles are capable of response prediction of neoadjuvant therapy. However, additional homogenized studies are needed to verify these findings.

**Key words:** Locally advanced esophageal squamous cell cancer, predictive markers, biomarkers, neoadjuvant response, neoadjuvant treatment, chemoradiotherapy.

## **EXTENDED SUMMARY**

### **Purpose**

The overall survival to 5 years of the esophageal cancer is around 19%. The right response to neoadjuvant therapy has shown a significant association with the improvement of the prognosis. Unfortunately, not all the patients respond well. Therefore, the search for biomarkers that predicts this outcome would improve our therapeutic indexes. In this way, identification of responders and non-responders would allow the physicians to intensify or modify treatment according to the expected response. Nowadays, no marker is available for this prediction.

The main goal of this review was to determinate predictive markers of response to neoadjuvant treatment in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. As secondary objective, we searched for the identification of biomarkers that could be used as tumor progression patterns.

### **Methods and results**

We searched in the current literature using different electronic databases (UpToDate, The Cochrane Library Plus, Tripdatabase and PubMed) and we found out 305 articles. Upon closer scrutiny, we selected 39 publications. After reading the relevant articles, 6 of them were selected as a basis for this review: 4 cohort studies, 1 systematic review and 1 bibliographic review.

In order to ensure the quality of the selected reviews, we evaluated them following criteria provided by the CASPE system for systematic reviews and cohort studies. Only our bibliographic review had some issues according to the lack of methodology, nevertheless, each of its articles of our concern were individually assessed and accepted based on our evaluation criteria.

The primary endpoint of the study was to evaluate the histopathological response prediction of the neoadjuvant therapy of the different markers. This evaluation was carried out in the surgery after the appropriate neoadjuvant therapy. For that evaluation, the included patients should have locally advanced CEE (T3-4 or N+) and the markers should have been measured in pre-neoadjuvant treatment biopsy specimens. The markers were evaluated by immunochemistry, by polymerase chain reaction or by microarray analysis.

The neoadjuvant therapy pattern used by most of the studies was chemoradiation or chemotherapy plus surgery, even though some have no surgery included.

The main issue when observing the results was that the studies used different evaluation scales and definition of what response was considered, adding heterogeneity and difficulty to describe and compare them. The main scales used for response grading were the Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system, the Schneider scale and the Chirieac scale.

The following markers showed association with the response prediction. The low expression of p53, p53R2, ERCC1, CD1, MT, VEGF, COX-2, MT/p53, ERCC1/BRCA, the high expression of BRCA1, cytoplasmic MMS19, CDC25B, Ki67 and the positive presence of "wild type p53" gene were significant independent predictive factors for the response of neoadjuvant therapy. The presence of combination of certain miRNAs as MMP1, LIMCH1 and C1orf226 or miR-145-5p, miR-152, miR-193b-3p and miR-376a-3p showed by some predictive model systems a significant association to response prediction, with  $p=0.017$ , OR 1.465 and  $p=0.001$ , OR 6.072, respectively. A genetic profile composed of 32 genes was also independent factor for response prediction.

Regarding to the secondary goal of this review, the high expression of cytoplasmic MMS19 has shown correlation with both locoregional ganglionic metastasis and with distant metastasis, with OR = 11.25;  $p < 0.001$  and OR = 13.10,  $p = 0.002$ , respectively.

## **Conclusion**

In conclusion, the molecular markers p53, ERCC1, BRCA1, p53R2, CDC25B, MMS19, MT, COX-2, Ki67, CD1, various combinations of miRNAs and some genetic profiles markers has shown ability for predicting the response to neoadjuvant therapy and might be used as novel predictor biomarkers in the future.

This prediction could provide important benefits, mainly for the non-responders by intensifying treatments with different schemes, suspending ineffective ones or instituting alternative ones. In this way, these patients could get better treatment response, reduce associated toxicity and avoid the delay in the administrations of other therapeutic options.

Nevertheless, due to the homogeneity observed not only in the histological response grading and the definition of responders but also in the neoadjuvant schemes and dosages and in the evaluation of the biomarkers, these findings, currently, cannot be extrapolated to clinical practice. However, they open a door of investigation, from which future results could be achieved. Therefore, larger homogenized studies with standardized criteria for neoadjuvant

therapy, biomarker measurement and response assessment are necessary to guide high-quality studies in this field of research capable of providing further inquiry in the subject.



# INTRODUCCIÓN

## 1. GENERALIDADES

El esófago, órgano hueco y muscular del aparato digestivo, está delimitado en su transcurso por la tráquea, columna vertebral, aorta, nervio laríngeo izquierdo, bronquio principal izquierdo, corazón y diafragma<sup>1</sup>. Histológicamente, se compone de 4 capas; mucosa, submucosa, muscularis propia y adventicia. La falta de capa serosa de este órgano es la razón por la que hay una mayor afectación satélite de procesos neoformativos locales, lo que facilita su diseminación<sup>2</sup>.

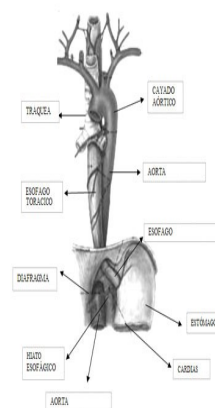


Figura 1. Anatomía<sup>1</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de esófago (CE) es un tumor maligno que se origina por el crecimiento incontrolado de las células de la mucosa del esófago o de la unión gastroesofágica. Los cánceres del tracto digestivo alto se han convertido en un importante problema de salud mundial por el aumento de su incidencia en las últimas cuatro décadas y por la alta letalidad que estos conllevan, donde el 50% son estadios metastásicos al diagnóstico<sup>3,4</sup>.

Epidemiológicamente, se sitúa entre los 10 cánceres más frecuentes del mundo<sup>1</sup> y el 19º en la Unión Europea (UE)<sup>5</sup>. Además, es la 6ª causa más frecuente de muertes por cáncer específicas (MCE) a nivel mundial<sup>6</sup>. La “*Cancer journal for clinicians*” (CA) estima para 2018 una incidencia de 17.290 casos nuevos en Estados Unidos (EEUU), de los cuales 15.850 fallecerán. Esta inferencia de mortalidad del CE supondría un 4% de todas las muertes por cáncer específicas en EEUU. La mayor incidencia de cáncer de esófago se ha objetivado en edad avanzada, sobre todo entre los 55-70 años de edad, siendo infrecuente su presentación en menores de 40 años<sup>1</sup>. De la frecuencia esperada el 77% se dará en varones. Esta característica lo sitúa, junto con el cáncer de laringe y de vejiga, en uno de los cánceres con mayor disparidad sexual, con un ratio varón-mujer (V/M) superior a 4<sup>7</sup>.

Su supervivencia es pobre, en torno al 19% a los 5 años, aunque superior a otras entidades como el cáncer de páncreas. Los elevados índices de mortalidad no son sólo

atribuibles a su agresividad, sino también a su diagnóstico tardío. La supervivencia es del 5% en estadios metastásicos<sup>7</sup>.

El cáncer de esófago se considera endémico en numerosos países del mundo, sobre todo, en los de vías de desarrollo, donde se sitúan el 80% de estos y se considera una de las causas más frecuentes de mortalidad cáncer específica<sup>3</sup>. Zonas mundiales de mayor incidencia incluyen Asia, el sudeste africano y el norte de Francia<sup>6</sup>, siendo China el país en el que acontecen más del 50%<sup>6</sup>. Así pues, el cáncer de esófago representa uno de los cánceres con mayor discrepancia en cuanto a su incidencia poblacional, llegando a presentar diferencias de casi 60 veces superiores entre países de epidemiología dispar. Esta variabilidad insinúa ciertos factores ambientales y/o genéticos como responsables de su desarrollo<sup>8</sup>.

Su distribución mundial y evolución varía en función de su histología. Así, histológicamente, los cánceres de esófago se diferencian en dos tipos: El carcinoma epidermoide o de células escamosas (CEE) y el adenocarcinoma (ADC). El carcinoma epidermoide puede presentarse en la totalidad del órgano, predominando a nivel cervical y torácico, a diferencia del adenocarcinoma que suele tener origen en la unión gastroesofágica<sup>4</sup>. En términos generales, sin atender a su histología, la localización predominante es el tercio inferior esofágico<sup>4</sup>.

En Estados Unidos y Europa se ha producido un cambio drástico respecto a la localización e histología de los cánceres del tracto digestivo superior, cambiando el marco epidemiológico hasta el que hoy en día tenemos<sup>6</sup>.

El epidermoide corresponde aproximadamente al 90% de todos los cánceres de esófago a nivel mundial<sup>8,9</sup>. El país con mayor frecuencia del mismo es China (90%), conformando con el resto de Asia y el este de Europa el llamado “*Asian Esophageal Cancer Belt*” que cuenta con más de 100/100.000 casos personas-año<sup>10</sup>.

Respecto al adenocarcinoma es, hoy en día, el tipo de cáncer de esófago más común en Norteamérica y países de Europa occidental<sup>6</sup>. En las últimas décadas se ha producido un aumento significativo de su incidencia en hombres caucásicos, permaneciendo la del epidermoide sin variación significativa, aunque con tendencia decreciente. Este incremento se estima que ha sido casi cuatro veces mayor en la última década<sup>4,10</sup>.

En España, según refleja la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), se ha visto un incremento en los últimos años del adenocarcinoma de forma paralela a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente, en personas con alto índice de masa corporal<sup>1</sup>.

### 3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Ambos tipos tienen una presentación clínica similar, aunque los factores causales difieren.

Entre las asociaciones etiológicas fuertemente relacionadas con el adenocarcinoma se encuentran; el esófago de Barret (reemplazo del epitelio escamoso del esófago distal por mucosa columnar, glandular o metaplásica) y el reflujo gastroesofágico (ERGE) con un riesgo relativo (RR) de 30-60 y 2-16, respectivamente<sup>9</sup>. Estas dos patologías pueden tener asociación cruzada entre sí, sin embargo, el RR del ERGE es independiente de que un paciente tenga o no esófago de Barret, y este varía con la intensidad y cronicidad de su clínica<sup>9</sup>. El ERGE concurre con mayor asiduidad en individuos obesos<sup>3</sup>. También se ha observado que el tabaquismo intenso (más de un paquete al día presenta un RR de 2), y no el alcohol, está relacionado y que su abandono no reduce el riesgo<sup>9</sup>.

Respecto a los principales factores de riesgo del carcinoma epidermoide se encuentran el alcohol y el tabaco, con un RR respectivo de 5.1 y 3, considerándoseles los desencadenantes del 90% de neoplasias de esta estirpe. Su asociación tiene efecto sinérgico, doblando la suma de sus efectos individualmente, y aumentando su RR en función de la intensidad de ambos factores<sup>9</sup>. Su riesgo relativo también se incrementa atendiendo al tipo de alcohol consumido<sup>11</sup>. Se ha visto que el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo hasta en un 50% y que esta es inversamente proporcional al tiempo del abandono<sup>9</sup>. El CEE también se ha asociado a otros factores de riesgo. Entre los factores de riesgo por ingestión de carcinógenos, se encuentran los nitratos, opiáceos ahumados y toxinas fúngicas en vegetales. Respecto a las agresiones físicas causantes de daño de la mucosa, se encuentran la exposición a largo plazo al té o bebidas extremadamente caliente, la ingestión de lejía o cáusticos, exposición a radiación y la acalasia crónica<sup>11</sup>. Varios síndromes como el Síndrome de Plummer-Vinson o Síndrome de Paterson-Kelly (presencia de deficiencia de hierro, estomatitis del ángulo de la boca, glositis y disfagia) o la queratodermia palmoplantar (hiperqueratosis congénita y piqueteo palmoplantar) también han sido relacionados con el CEE<sup>11</sup>. Otros síndromes pueden mostrar mayor incidencia como son el de Boom o el de Fanconi. Se considera que ciertas deficiencias dietéticas de molibdeno, zinc, selenio y vitamina A también incrementan el riesgo<sup>3,9,11</sup>.

Existe relación entre los cánceres de cabeza o cuello y los epidermoides de esófago, mayoritariamente debido a que comparten sus principales factores de riesgo<sup>1</sup>.

Por el contrario, están asociados con su reducción la ingesta de cantidades abundantes de fruta y verdura, la prevención de los factores de riesgo mencionados y el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)<sup>8,12</sup>.

## 4. CLÍNICA

En las etapas iniciales, la enfermedad es habitualmente asintomática, por lo que su diagnóstico suele ser casual durante el estudio de otros problemas de salud, resultando sintomática cuando la enfermedad se encuentra en fases localmente avanzadas<sup>1</sup>.

La disfagia, presente en el 75% de los casos, es el síntoma predominante<sup>9</sup>. Se produce inicialmente a sólidos progresando a semisólidos y líquidos<sup>1</sup>. Para cuando estos síntomas se desarrollan, la enfermedad está muy avanzada, ya que la disfagia no ocurre hasta que >60% de la circunferencia esofágica esté infiltrada, considerándose ya estadio localmente avanzado<sup>9,11</sup>. La pérdida ponderal se presenta en el 57-90% en función de la estirpe histológica, si es rápida y progresiva, se considera un signo de mal pronóstico<sup>9</sup>.

La disfagia también puede asociar dolor a la deglución u odinofagia, presente en el 20% aproximadamente, así como disnea el 12% y fistulas traqueoesofágicas el 6%<sup>9</sup>. Otros síntomas menos frecuentes como dolor irradiado hacia el pecho o a la espalda, tos, disfonía, regurgitación, vómitos, hemorragia, ascitis, derrame pleural, dolor óseo y neumonía por aspiración suelen presentarse cuando existe invasión del nervio laríngeo recurrente, los cuales aparecen generalmente en estadios metastásicos<sup>1,2,11</sup>. También pueden presentar alteraciones analíticas como hipercalcemia debido a la secreción del péptido relacionado con la parathormona por células tumorales<sup>11</sup>.

## 5. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La sospecha de la sintomatología previamente descrita nos indica la necesidad de estudio de extensión con pruebas de imagen complementarias<sup>9</sup>.

Los estudios de laboratorio suelen ser inespecíficos, aunque podría encontrarse anemia moderada, linfopenia, descenso de la albúmina y trastornos hidroelectrolíticos relacionados con sangrado crónico y déficit nutricional<sup>9</sup>.

El marcador analítico por excelencia de los carcinomas epidermoides es el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC), perteneciente a la familia de inhibidores de la serinproteasas, el cual se puede emplear como marcador en pacientes con neoplasias de estirpe epidermoide, principalmente de pulmón y cérvix, y en menor medida de localización urogenital, cutánea o esofágica<sup>13</sup>.

### **Esofagograma**

Inicialmente el esofagograma con contraste baritado nos permite obtener información tanto funcional como anatómica para medir la localización y extensión de lesiones de la mucosa esofágica. Cuando la obstrucción esofágica no es completa suele dar una imagen típica “*en desfiladero*”<sup>9,14</sup>.

### **Endoscopia**

La endoscopia flexible es la prueba de elección en pacientes que sufren de disfagia u otros síntomas sospechosos de enfermedad maligna de la vía gastrointestinal superior, con una sensibilidad (S) y especificidad (E) del 62% y 78%<sup>9,11</sup>. Su aspecto endoscópico puede sugerir la presencia de un proceso neoplásico, sin embargo, siempre es necesaria la confirmación anatomopatológica para evitar confusiones con otras entidades benignas<sup>1</sup>.

Las lesiones iniciales aparecen como placas superficiales, nódulos o ulceraciones (Imagen 1), en contraposición con las avanzadas que aparecen como estenosis (Imagen 2), masas ulceradas (Imagen 3), masas circunferenciales (Imagen 4) o ulceraciones grandes<sup>14</sup>.

En estadios paliativos se emplea como arma terapéutica, ya que permite la colocación de prótesis que asegura la vía permeable permitiendo mantener la ingesta y por tanto la calidad de vida del paciente<sup>9</sup>.

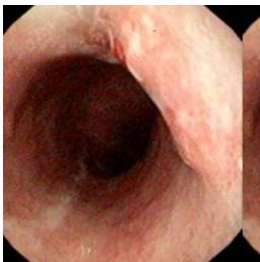


Imagen 1 (Imagen endoscópica de un cáncer de esófago superficial)<sup>14</sup>.

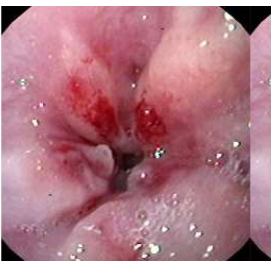


Imagen 2 (Imagen endoscópica de un cáncer esofágico estenótico)<sup>14</sup>.

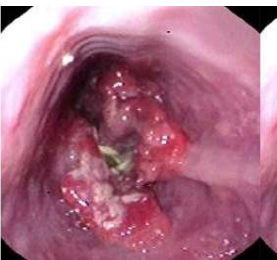


Imagen 3 (Imagen endoscópica de un cáncer esofágico ulcerado)<sup>14</sup>.



Imagen 4 (Imagen endoscópica de un cáncer esofágico ulcerado circularmente)<sup>14</sup>.

## 6. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Una vez que se establece el diagnóstico de certeza, se debe realizar un estudio de extensión con pruebas de imagen para determinar el grado de afectación o extensión de la enfermedad<sup>15</sup>.

### La Tomografía Axial Computarizada y ecografía endoscópica

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax y abdomen superior es una prueba esencial para descartar la afectación a distancia, con una especificidad en torno al 90-100%<sup>14</sup>.

Sin embargo, no es muy específica a la hora de determinar la penetración parietal del tumor (T) y su diseminación a ganglios cercanos (N). Por ello, se prefiere emplear la ecografía endoscópica, que comprende una E del 85-90%<sup>9,11</sup>. Esto hace que en los pacientes sin evidencia de afectación metastásica por TAC, se realice una ecoendoscopia para valorar el grado de afectación mural y ganglionar, que permita seleccionar aquellos pacientes candidatos a cirugía de entrada<sup>11,14</sup>.

### PET/TC

La Tomografía de emisión de positrones (PET) es una prueba que permite informar sobre el metabolismo glucosado de las células por medio de glucosa radiactiva (fluorodesoxiglucosa o FDG) inyectada en la sangre, y que metabólicamente discrimina aquellas células con funcionamiento alterado<sup>14</sup>. De esta manera, el PET/TC es especialmente útil para evaluar la afectación regional, así como la presencia de afectación oculta a distancia con una S del 88-93% y una E del 91%, evitando procedimientos terapéuticos locales. También tiene una gran utilidad en la definición de los volúmenes tumorales en el tratamiento radioterápico<sup>1,9,14</sup>.

Estas pruebas de imagen, realizadas secuencialmente, permiten hacernos una idea de la respuesta al tratamiento<sup>11</sup>.

## Fibrobroncoscopia

La broncoscopia preoperatoria con biopsia y citología por cepillado está indicada cuando hay duda de afectación de la vía aérea y para descartar presencia de fistulas que puedan requerir colocación de prótesis para evitar el paso de los alimentos a las vías respiratorias<sup>14</sup>.

En resumen, la manera más fiable de estadificar el cáncer de esófago sería usando la combinación de la ultrasonografía endoscópica (EUS) para la extensión locorregional y el TAC o PET-TAC para la invasión o metástasis a distancia<sup>15</sup>.

## 7. ESTADIAJE

El TNM es el sistema de estadificación propuesto por la “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC), *Cancer Staging*. Este sistema se basa en la extensión del tumor (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N), y la presencia de metástasis a distancia (M).

La extensión (grado de penetración en el esófago) del tumor primario (T).

-TX: El tumor primario no puede ser evaluado.

-T0: No hay evidencias del tumor primario.

-Tis: Carcinoma in situ/ con alto grado de displasia.

-T1: El tumor invade la lámina propia, muscularis mucosa o la submucosa.

-T1a: El tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosa.

-T1b: El tumor invade la submucosa.

-T2: El tumor invade la muscularis propia.

-T3: El tumor invade la adventicia.

-T4: El tumor invade estructuras vecinas.

-T4a: El tumor invade pleura, pericardio, diafragma o peritoneo.

-T4b: El tumor invade otras estructuras tales como la aorta el cuerpo vertebral o las vías respiratorias<sup>3,14</sup>.

La diseminación a los ganglios linfáticos cercanos (N).

-NX: No pueden ser valorados los ganglios locorregionales.

-N0: Sin metástasis ganglionar regional

-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<sup>3,14</sup>.

La diseminación (metástasis) a sitios distantes (M).

-mx: No se puede valorar metástasis a distancia.

-m0: Sin metástasis a distancia.

-m1: Metástasis a distancia.

-m1a: Metástasis a ganglios celíacos o cervicales.

-m1b: Metástasis a ganglios linfáticos no regionales u otras metástasis<sup>14,16</sup>.

Grado histológico de diferenciación (G).

-GX: Grado no evaluable, englobado como G1.

-G1: Bien diferenciado.

-G2: Moderadamente diferenciado.

-G3: Pobremente diferenciado.

-G4: Indiferenciado<sup>3,14</sup>.

El estadio del cáncer se establece mediante la combinación de los resultados T, N y M. La estratificación por estadios permite homogeneizar a los pacientes en grupos de similares características respecto al estado del tumor.

Los estadios que describiré son la versión simplificada del sistema TNM basada en la versión más reciente del AJCC 2018 y reflejada en la última guía de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>3</sup>. En ella se incluye el sistema de estadificación del CEE y del ADC, separándolos por histologías. Así, el CEE se clasifica de la siguiente manera:

**-Estadio 0:** El cáncer se limita al epitelio, es de alto grado de displasia. (Tis, N0, M0, GX-G1)<sup>2,3</sup>.

**-Estadio IA:** El cáncer crece hacia la lámina propia o la muscularis mucosa y no ha llegado a diseminarse en ganglios. (T1, N0, M0, Gx-G1)<sup>2,3</sup>.

**-Estadio IB:** EL cáncer crece hacia la lámina propia, muscularis mucosa o el grosor de la pared mucosa. No se ha diseminado hacia los ganglios o órganos cercanos. (T1a, N0, M0, G2-3/T1b, N0, M0, GX-1-3/T2, N0, M0, G1)<sup>2,3</sup>.

**-Estadio IIA:** (T2, N0, M0, GX-3/ T3, N0, M0, G1)<sup>2,3</sup>. El cáncer puede ser de las siguientes características:

1) El cáncer crece hacia la muscularis propia (la capa muscular esofágica) sin diseminación a ganglios linfáticos o a órganos a distancia. Es de grado 2, 3 o desconocido con cualquier localización esofágica.

2) El cáncer crece hacia la capa serosa externa del esófago (la adventicia) sin diseminación a ganglios linfáticos o a órganos a distancia. Puede ser de cualquier grado y de esófago inferior o de grado 1 y de esófago medio o superior.

**-Estadio IIB:** (T3, N0, M0, GX-2-3/T1, N1, M0)<sup>2,3</sup>. El cáncer puede ser de las siguientes características:



1) El cáncer crece hacia la adventicia, sin haberse diseminado a ganglios ni órganos. Puede ser de grado 2 o 3 y localizado en el tercio superior o medio del esófago, de grado desconocido de displasia en cualquier localización o de cualquier grado y localización desconocida en el esófago.

2) El cáncer crece hacia la lámina propia, muscularis mucosa o hacia la submucosa y se ha diseminado a 1 o 2 ganglios cercanos, siendo cáncer de cualquier grado de diferenciación con cualquier localización esofágica.

**-Estadio IIIA:** El cáncer crece hacia la lámina propia, muscularis mucosa, submucosa o muscularis propia y se ha diseminado a menos de 6 ganglios linfáticos, sin haber diseminación en órganos a distancia. El cáncer puede ser de cualquier grado de diferenciación con cualquier localización esofágica. (T1, N2, M0/T2, N1, M0)<sup>2,3</sup>.

**-Estadio IIIB:** (T2, N2, M0/T3, N1-2, M0/T4a, N0-1, M0)<sup>2,3</sup>. No hay diseminación en órganos a distancia y puede ser de cualquier grado de diferenciación, con cualquier localización esofágica. El cáncer puede ser de las siguientes características:

1) El cáncer crece hacia la muscularis propia, sin invadir más de 6 ganglios linfáticos adyacentes.

2) El cáncer crece hacia la adventicia, sin invadir más de 6 ganglios linfáticos adyacentes.

3) El cáncer crece hacia la pleura, el pericardio o el diafragma, sin invadir más de 2 ganglios linfáticos adyacentes.

**-Estadio IVA:** (T4a, N2, M0/T4b, N0-2, M0/T1-4, N3, M0)<sup>2,3</sup>. No hay diseminación en órganos a distancia y puede ser de cualquier grado de diferenciación con cualquier localización esofágica. El cáncer puede ser de las siguientes características:

1) El cáncer crece hacia la pleura, el pericardio o el diafragma, sin invadir más de 6 ganglios linfáticos adyacentes.

2) El cáncer crece hacia la tráquea, la aorta, la espina dorsal u otras estructuras, sin invadir más de 6 ganglios linfáticos adyacentes.

3) El cáncer crece hacia cualquier capa esofágica, con invasión de 7 o más ganglios linfáticos.

**-Estadio IVB:** Puede ser de cualquier grado de diferenciación con cualquier localización esofágica. El cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos o órganos distantes (hígado, pulmón...). (T1-4, N0-3, M1)<sup>2,3</sup>.

La clasificación TNM se utiliza para dirigir las opciones de tratamiento antes del inicio del tratamiento y para estimar la probabilidad de supervivencia después de la finalización del tratamiento<sup>14</sup>.

Cerca del 50% de los pacientes pueden presentar enfermedad irreseccable o metastásica al diagnóstico, menos del 60% de los pacientes con enfermedad locorregional podrá ser llevado a cirugía con intención curativa y el 70%-80% de los sometidos a cirugía presentarán metástasis en los ganglios locorregionales<sup>3,9</sup>.

## 8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

En la edición del 2010 del TNM, se comenzó a diferenciar la estadificación atendiendo a su histología dadas las diferencias en cuanto a su diversidad en patogénesis, epidemiología, biología tumoral y pronóstico<sup>17</sup>. Cabe recordar, que esta revisión trata, específicamente, del CEE localmente avanzado, por lo que el tratamiento expuesto a continuación será del epidermoide.

El tratamiento debe basarse no sólo en la estadificación propiamente dicha, sino en el estado clínico y nutricional del paciente, ya que puede modificar o restringir nuestra actitud terapéutica. Todo esto nos ayudara a decidir si un paciente es candidato a cirugía de entrada o si nos decantamos por utilizar procedimientos con intención preoperatoria. La decisión debe realizarse en un comité multidisciplinar, en el que se tengan en cuenta cada una de las especialidades integrantes en el proceso patológico<sup>11,18</sup>.

### **8.1. Manejo de carcinoma epidermoide reseccable**

La base del tratamiento del cáncer de esófago locorregional limitado en estadio temprano es la resección quirúrgica<sup>3,18</sup>.

#### **Terapia endoscópica**

Su objetivo consiste en erradicar la enfermedad locorregional en estadios precoces mediante la resección mucosa endoscópica, disección submucosa endoscópica y/o ablación, ahorrándose, así, la comorbilidad asociada de la cirugía mayor. El tumor debe estar descrito con precisión para decidirse entre las técnicas diferentes: ablación por radiofrecuencia, crioablación, terapia fotodinámica y/o resección endoscópica (RE)<sup>3</sup>.

La (RE) se prefiere como tratamiento definitivo en pacientes con enfermedad precoz limitada (Tis y T1a, sin invasión más allá de la submucosa, menor o igual de 2cm, G1-2 y con márgenes amplios de resección tanto en amplitud como en profundidad). Se ha descrito evidencia débil para la ablación post-RE en el CEE (Tis, T1a)<sup>3</sup>.

En estos estadios locorregionales precoces, cuando la enfermedad se ha diseminado más y se encuentra al límite de su clasificación, la indicación de endoscopia y su riesgo de recidiva local deben ser sopesados con los de la esofagectomía<sup>3</sup>.

### **Cirugía**

Sólo el 25-40% de pacientes tienen tumores resecables al diagnóstico y de estos, el 70% logrará una resección completa, logrando una supervivencia del 50-80% a los 5 años<sup>3,9</sup>.

Los tumores locorregionales limitados que infiltren la submucosa (T1b) o que invadan más allá, son candidatos a la de resección esofágica como primera línea de tratamiento (T1b-T3, N0, M0), estadios I y II. Los tumores T1-T3 son resecables incluso con afectación ganglionar (estadio III), al igual que los T4a con infiltración del pericardio, pleura o diafragma, aunque una diseminación ganglionar voluminosa se considera contraindicación relativa<sup>3</sup>.

Dicho procedimiento quirúrgico tiene una mortalidad en torno al 5%, predominando como comorbilidad las fístulas anastomóticas, abscesos subfrénicos y complicaciones cardiopulmonares<sup>11</sup>. Existen dos formas principales para realizar las esofagectomías, las resecciones transtorácicas y las tranhiatales. Hoy en día, los cirujanos torácicos se decantan más por la esofagectomía transtorácica mínimamente invasiva<sup>3,11</sup>.

Pacientes con enfermedad localmente avanzada potencialmente resecables pueden ser candidatos a terapias neoadyuvantes con el fin de lograr un tumor abordable quirúrgicamente si no presentan diseminación a distancia<sup>3,18</sup>.

En pacientes sometidos a esofagectomía sin tratamiento neoadyuvante, se deben extraer un mínimo de 15 ganglios para realizar el correcto estadiaje nodular.

### **Quimiorradioterapia**

La quimiorradioterapia se utiliza en pacientes que no son quirúrgicos de entrada y en los que se quiere conseguir una regresión tumoral o cuando la enfermedad se encuentra en etapas muy avanzadas donde la cirugía no es factible debido a las comorbilidades asociadas<sup>9</sup>.

Los pacientes con CEEs localmente avanzados, es decir, aquellos que invaden todo el grosor de la pared esofágica o los cánceres con invasión de estructuras vecinas (pericardio, pleura y/o diafragma) sin metástasis a distancia (T3-T4, N0-N+), son candidatos a recibir terapia neoadyuvante previa a la valoración quirúrgica<sup>3</sup>.

La cirugía, en estos casos, no logra una resección con márgenes negativos (R0) en el 30 y 50%, atendiendo al grado de infiltración tumoral, T3-4, respectivamente, asociando una supervivencia aproximada de 10-25%. Motivo que ha propiciado la necesidad de administrar tratamiento que permita una regresión tumoral que facilite la cirugía<sup>5,9</sup>.

En estos pacientes, el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia (CRT) ha mostrado un incremento de R0 con aumento de la supervivencia. Por lo tanto, el tratamiento preoperatorio está claramente indicado en pacientes con enfermedad avanzada operables<sup>5,9</sup>.

El régimen de la quimiorradiación neoadyuvante se escogerá acorde a la escala que valora la calidad de vida “*Performance Status*” (PS), las comorbilidades y el perfil de toxicidad individual. Pautas de dos agentes citotóxicos se prefieren por causar menor toxicidad, reservándose las indicaciones de tres agentes sólo para paciente selectos con buen PS y acceso a frecuentes pruebas de toxicidad. Entre los preferidos en el carcinoma epidermoide se encuentran los siguientes<sup>3</sup>:

- Paclitaxel y carboplatino (categoría 1).
- Fluorouracilo (5-FU) y cisplatino (CDDP) (categoría 1).
- 5-FU (posible asociación con leucovorin) y oxaliplatino (categoría 1)<sup>3</sup>.

Entre otras opciones terapéuticas secundarias, se encuentra la asociación de Paclitaxel junto con 5-FU (categoría 2B)<sup>3</sup>.

La intensidad de dosis de la radioterapia en el tratamiento neoadyuvante debe ser de 41.4-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/d)<sup>3</sup>.

Como uno de los ejemplos de proceder al pautar CRT en el CEE, es la administración semanal de carboplatino (AUC 2 IV) y paclitaxel (50 mg / m<sup>2</sup> IV de área de superficie corporal) durante 5 semanas y RT concurrente (41.4-50.4 Gy en 23 fracciones) 5 días por semana, seguido por el estudio de cirugía<sup>3</sup>.

Así pues, la CRT neoadyuvante con cirugía planeada o CRT definitiva con estrecha vigilancia y cirugía de rescate para la persistencia o progresión tumoral local puede considerarse el tratamiento definitivo recomendado para el CEE localmente avanzado del esófago<sup>3,5</sup>.

Es necesario valorar en cada paciente una esofagectomía radical después de la quimiorradioterapia según la respuesta al tratamiento con pruebas de imagen (PET-TC, endoscopia...)<sup>15</sup>.

La asociación de cirugía, aunque no haya modificado la supervivencia, se ha asociado a mejor control de la recidiva tumoral y paliación. Sin embargo, a día de hoy, no disponemos de datos de superioridad a favor de la cirugía neoadyuvante con CRT respecto a la CRT definitiva con cirugía de rescate a demanda<sup>5</sup>.

La quimiorradioterapia adyuvante se asocia a un beneficio en supervivencia, pero debe valorarse la toxicidad derivada del mismo. Su estándar habitual es una pauta de fluoropirimidinas (fluorouracilo o capecitabina) junto con leucovorin asociada a radioterapia con intensidad de 45-50.4 Gy (1.8-2.0Gy/d), o sino un régimen quimioterápico de capecitabina y oxaliplatino<sup>3,9</sup>.

## **8.2. Manejo del carcinoma epidermoide no resecable**

En los pacientes con afectación locorregional temprana la terapia endoscópica sigue siendo de elección en los estadios Tis, T1a y T1b, N0 y M0 sin opción quirúrgica<sup>3</sup>.

La CRT concomitante con intención radical sería la opción más adecuada en pacientes no candidatos a procedimientos quirúrgicos por comorbilidad del paciente o irresecabilidad. Análisis retrospectivos sugieren que la radioquimioterapia definitiva cuando alcanza una respuesta patológica completa muestra resultados oncológicos semejantes a los reportados en pacientes sometidos a quimiorradioterapia y cirugía, sin embargo, no existen evidencia suficiente que avalen estos resultados<sup>9</sup>.

Así pues, la CRT definitiva con intención curativa está indicada en numerosos pacientes no aptos a cirugía. Entre ellos, se encuentran los cánceres locorregionales limitados y los localmente avanzados, (T1b-T4a, N0-N+ o T4b)<sup>3</sup>.

Los tumores esofágicos localmente avanzados cervicales, aunque sean resecables, no se suelen operar dado al déficit funcional y el empeoramiento en su calidad, por lo que se recomienda tratamiento concomitante con intención radical<sup>3,5,15</sup>.

Como régimen de pauta de la quimiorradiación definitiva en este subgrupo de pacientes se recomienda la asociación de fluoropirimidina y/o taxanos junto con radioterapia a dosis de 50-50.4 Gy (1.8-2.0Gy/d) (mayor a las utilizadas en terapias neoadyuvantes o adyuvantes)<sup>3</sup>. Los CEE cervicales, como no son de opción quirúrgica, pueden incluso asociar dosis mayores. Entre las pautas preferidas para la CRT definitiva encontramos las siguientes<sup>3</sup>:

- 5-FU y CDDP/oxaliplatino (categoría 1).
- Paclitaxel y CDDP/carboplatino (categoría 1).
- CDDPy docetaxel/pacitaxel (categoría 2) .
- Docetaxel, CDDP y 5-FU en la terapia triple (categoría 1)<sup>3,5</sup>.

Los pacientes no quirúrgicos que no puedan tolerar la quimiorradiación serán candidatos para terapia paliativa<sup>3</sup>.

El cáncer diseminado o metastásico es, ya de por sí, definitorio de irreseccabilidad, por ello, los tratamientos asociados irán en relación a la calidad de vida del paciente medida por las escalas *PS*, *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* y *Karnofsky (KPS)*. Así, dividimos dos maneras de proceder<sup>3</sup>:

-Pacientes con un  $ECOG < 2$  o  $KPS > 60$ : Serán tratados con terapia sistémica y terapia de soporte, si procede.

-Pacientes con  $ECOG > 3$  o  $KPS < 60$ : Indicación de terapia de soporte con intención paliativa, sin asociar terapia sistémica<sup>3</sup>.

Entre las pautas sistémicas preferidas en estos pacientes se encuentra principalmente la asociación de fluoropirimidina y CDDP/oxaliplatino o docetaxel y platinos<sup>3</sup>.

Muchos de los pacientes necesitarán tratamiento local con intención paliativa que permita mejorar la calidad de vida del paciente para prevenir y evitar síntomas<sup>3</sup>. Estas terapias paliativas y de soporte son guiadas por equipos multidisciplinares<sup>11, 15</sup>.

Los principales síntomas para los que es necesario tratamiento son, entre otros: la disfagia, el dolor, las hemorragias y las náuseas o vómitos. Para ello, acorde con los síntomas del paciente y las pruebas de imagen, se emplean stents autoexpansibles (SEMS), dilataciones endoscópicas, terapia láser o fotodinámica, quimioterapia, cirugía paliativa, gastrostomías o jejunostomías y braquiterapia paliativa<sup>11,15</sup>.

## 9. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Es importante dejar clara la diferencia existente entre los factores pronósticos y los predictivos de una enfermedad, ya que estos últimos pueden ser, a su vez, pronósticos por

predecir la respuesta a una terapia que mejorará el curso de la enfermedad. Existe una diferencia conceptual entre factor pronóstico y predictivo. El primero debe proporcionar información prospectiva de la evaluación del paciente. El predictivo ofrece información de la probabilidad de respuesta tumoral a un agente terapéutico o a una combinación (elemento anatómico, clínico o molecular que determina el comportamiento de una neoplasia maligna frente a un tratamiento dado).

Ambos factores se usan de manera conjunta en la práctica por ser conceptos que nos ayudan a tomar decisiones terapéuticas apropiadas y que nos posibilitan evaluar nuestro arsenal terapéutico<sup>19</sup>.

De este modo, los factores pronósticos de una enfermedad son los elementos anátomo-clínicos que ayudan a determinar el comportamiento biológico de una enfermedad en un paciente dado. Su función es describir la sobrevida y recidiva, dicho de otra manera, la probabilidad de recuperación de una enfermedad o de que esta recidive, para acorde a ello adecuar las indicaciones terapéuticas<sup>12</sup>. En oncología estos factores se clasifican como:

-Factores dependientes del paciente: Como son la edad, el sexo, el estado clínico y estado inmunológico.

-Factores dependientes del tumor: Los marcadores tradicionales de pronóstico son aquellos que siempre se piden para evaluar una neoplasia; tipo y subtipo histológico, grado de diferenciación, estadio...

Los factores predictivos, entonces, son características que ayudan a predecir si el cáncer responderá a un tratamiento específico<sup>12</sup>. Permiten la clasificación o jerarquización de los pacientes para su tratamiento basándose en la detección de características moleculares y/o alteraciones genéticas que no son advertidas morfológicamente. Entre los cambios moleculares básicos que determinan el fenotipo neoplásico están los siguientes: Autosuficiencia en las señales de crecimiento, falta de sensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento, evasión de la apoptosis, defectos de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), potencial replicativo ilimitado, angiogénesis mantenida y capacidad de invadir y metastatizar<sup>19</sup>.

## 10. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La *American Cancer Society* informa de una tasa estimada global de supervivencia a 5 años de 39% para las lesiones localizadas, 21% para aquellas con extensión locorregional y 4% a las que tengan diseminación a distancia.

Después de la extirpación quirúrgica completa, asociada o no a neoadyuvancia (depende del estadio), la supervivencia a cinco años excede el 95% para el estadio clínico 0, de 50-80% el estadio clínico I, de 30-40% el estadio clínico IIA, de 10-30% el estadio clínico IIB, y de 10-15% para estadios III. Los pacientes con estadio clínico IV tratados con quimiorradioterapia paliativa tienen una mediana de supervivencia de menos de un año<sup>9</sup>.

Es importante establecer la necesidad de un seguimiento estrecho, dado que la mitad de los pacientes recurren en los tres primeros años. Sin embargo, todavía no disponemos de un apropiado algoritmo que nos defina bien el proceder apropiado. Entre las medidas a tomar para el óptimo seguimiento se encuentran: anamnesis y exploración física, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, endoscopias con biopsia y consejo/ asesoramiento nutricional<sup>3</sup>.



<b>Clasificación tumoral</b>	<b>Tipo de terapia utilizada</b>	<b>Recomendaciones de seguimiento</b>
<b>Tis, T1a</b>	Resección endoscópica/ablación	Endoscopia digestiva alta (EDA) cada 3 meses el 1º año, cada 4-6 meses el 2º año y anualmente tres años más. No se recomiendan pruebas de imagen.
	Esofagectomía	EDA cada 3 meses el 1º año, cada 4-6 meses el 2º año y anualmente tres años más. No se recomiendan pruebas de imagen.
<b>T1b superficial, N0</b>	RE/ablación en candidatos no quirúrgicos o superficiales	EDA (con o sin EUS) cada 3 meses durante el 1º año, cada 4-6 meses el 2º año y anualmente otros 3 años. Pruebas de imagen (PET/TC o TAC de tórax-abdomen con contraste cada 12 meses durante 3 años después indicada según la clínica.
<b>T1b, cualquier N</b>	Esofagectomía	EDA basada en la clínica y en los hallazgos radiológicos. Pruebas de imagen (PET/TC o TAC de tórax-abdomen con contraste cada 12 meses durante 3 años (si el paciente está dispuesto a realizar tratamiento curativo en supuesta recidiva).
	CRT	EDA cada 3-6 meses durante los 2 primeros años y después anualmente otros 3 años. Pruebas de imagen (PET/TC o TAC de tórax-abdomen con

		<p>contraste consideradas cada 6-9 meses durante los primeros 2 años, después anualmente durante 5 años más.</p> <p>Pacientes candidatos a esofagectomía: EUS y PAAF (Punción aspiración con aguja fina) basada en las pruebas de imagen.</p>
<b>T2-T4, N0-N+, T4b</b>	Terapia bimodal (CRT)	<p>EDA cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses el 3º año y posteriormente dependiendo de la clínica (si el paciente está dispuesto a realizar tratamiento curativo en supuesta recidiva). Las técnicas de imagen consideradas cada 6 meses durante los primeros 2 años.</p>
<b>T2-T4,N0-N+, T4b</b>	Terapia trimodal (CRT+cirugía)	<p>Las técnicas de imagen consideradas cada 6 meses durante los primeros 2 años (si el paciente está dispuesto a realizar tratamiento curativo en supuesta recidiva). La EDA no está recomendada en estos pacientes.</p>

Figura 2. Tabla de recomendaciones de seguimiento<sup>3</sup>.

## 11. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los avances terapéuticos experimentados en las últimas décadas, se precisan herramientas que permitan seleccionar los pacientes a la mejor opción terapéutica respecto a su

proceso neoplásico, intensificando o cambiando el tratamiento en aquellos con factores predictores negativos o deletéreos de respuesta.

Gran parte de los avances producidos en el tratamiento del cáncer de esófago durante los últimos años se deben más a la mejora de los resultados de su tratamiento quirúrgico y de las complicaciones postoperatorias que a la aparición de nuevas armas terapéuticas. Visto que la epidemiología y repercusión del cáncer esofágico se considera de gran importancia por su agresividad, la búsqueda de técnicas para la obtención de resultados óptimos es esencial<sup>7</sup>.

La cirugía es un arma fundamental conocida para los cánceres resecables en estadios tempranos. Sin embargo, gran parte de los cánceres de esófago se diagnostican en estadios más avanzados y en estos reside la clave para el avance en la investigación terapéutica, asociado a un diagnóstico lo más precoz posible<sup>7</sup>. En aquellos en los que se indica terapia neoadyuvante se debe disponer de factores o marcadores que nos permitan conocer con anterioridad la respuesta a los tratamientos.

El objetivo de los marcadores predictores es, en parte, la clasificación o subdivisión de los pacientes, individualizando el tratamiento en vez de englobar todos los cánceres de esófago en el mismo manejo terapéutico. La quimiorradioterapia es una terapia agresiva y con toxicidad asociada, por lo que las pautas deben ser rigurosas y basarse en criterios científicos sólidos para su indicación, centrándose en pacientes que se sabe responderán adecuadamente. Estos marcadores conllevarían una opción de tratamiento neoadyuvante más útil y plástica, en la cual se podría desde aumentar la dosis en pacientes predeciblemente respondedores, a no iniciar tratamiento en pacientes predeciblemente no respondedores. Ahorrándose, así, su toxicidad y dando elección de aplicar alternativas terapéuticas y evitar un retraso de tratamiento importante.

Identificar la respuesta al tratamiento neoadyuvante podría ayudar a los profesionales médicos a dirigirse hacia una medicina altamente especializada, atendiendo a los factores pronósticos clásicos como predictivos.

Este abordaje permitiría realizar estudios clínicos más eficaces y eficientes para con el tratamiento del CEE, reduciendo el coste sanitario y dándosele la oportunidad de brindar posible solución al problema de salud mundial que corresponde la falta de resultados oncológicos óptimos en el CEE.

## OBJETIVOS

En definitiva, el propósito principal del presente estudio será la determinación de marcadores predictores de respuesta al tratamiento neoadyuvante en el carcinoma epidermoide de esófago localmente avanzado. Para así, ver la posible clasificación del subgrupo de pacientes respondedores de los no respondedores (quimiorradioresistentes) a esta terapia.

Como objetivo secundario, si esta revisión lo permite, será la identificación de patrones de progresión tumoral.

## MATERIALES Y METODOS

### 1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para cumplimentar los objetivos expuestos en el apartado anterior, realizamos una revisión de la bibliografía actual siguiendo la metodología referida en el esquema de la figura 2.1.

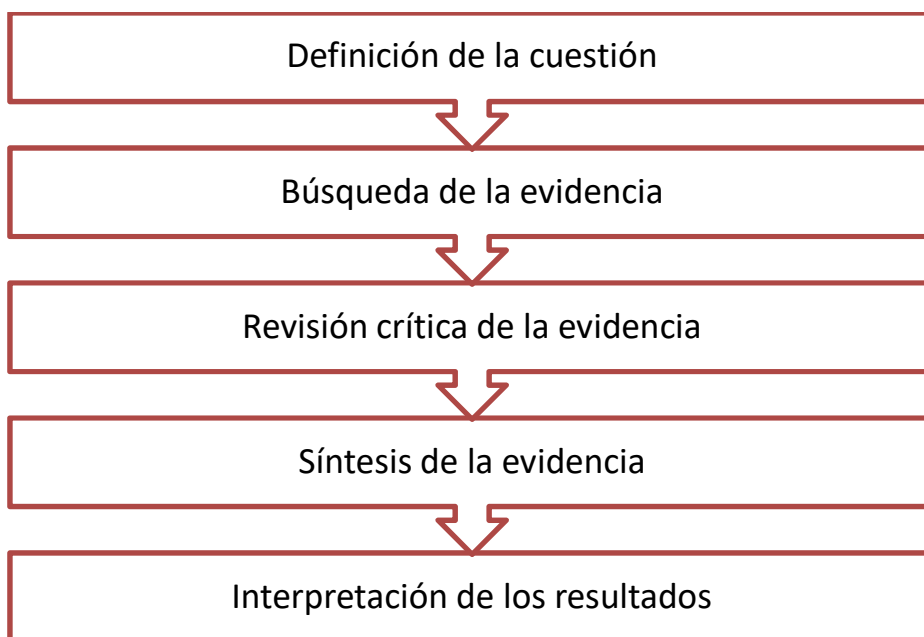


Figura 2.1 Khan 2003; Diagrama de los componentes de la medicina basada en la evidencia (MBE) <sup>20</sup>.

El proceso se inició con una búsqueda exploratoria en Google académico y en PubMed con las palabras clave y términos MeSH: “esophageal cancer” [MeSH Terms], “neoadjuvant therapy” [MeSH Terms] y “biomarkers” [MeSH Terms] para obtener una visión global del tema, la cual permitió la realización de la estructura general del trabajo.

A continuación, se realizó la búsqueda de bibliografía en las siguientes bases de datos electrónicas: UpToDate, Biblioteca Cochrane plus, Tripdatabase y PubMed. Para ello, se utilizaron los conectores “AND” y “OR” en combinaciones dispares con las que poder conseguir el mayor número de artículos posibles relacionados con el tema a tratar, añadiendo sensibilidad con ciertas palabras clave y acotándola con otras.

Tanto en UpToDate como en Cochrane Plus no encontramos ninguna publicación, aun si también se probó a utilizar términos más generales como “esophageal cancer” y “biomarkers” o “esophageal cancer” y “neoadjuvant therapy”. Consiguiendo sólo 5 y 6 artículos respectivamente, ninguno de los cuales consideramos que cumpliera nuestros criterios.

La búsqueda en Tripdatabase constó de la siguiente secuencia de búsqueda: ((esophageal squamous cell carcinoma OR esophageal squamous cell cancer) AND (neoadjuvant therapy)) AND (biomarkers OR predictor markers), obteniendo 89 resultados.

La búsqueda en PubMed fue la base de datos que más artículos centrados en el tema nos permitió encontrar. Tras combinar de múltiples formas las palabras clave con los conectores, la búsqueda realizada fue la siguiente: ((Esophageal squamous cell carcinoma OR esophageal squamous cell cancer) AND (neoadjuvant therapy OR neoadjuvant chemoradiotherapy OR neoadjuvant chemoradiation therapy)) AND (biomarkers OR predictor markers OR molecular markers OR markers OR predictors OR response prediction). Resultando en el siguiente índice de búsqueda: (((("Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Supplementary Concept] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[All Fields] OR "esophageal squamous cell carcinoma"[All Fields]) OR (esophageal[All Fields] AND ("neoplasms, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "squamous cell neoplasms"[All Fields] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "squamous cell cancer"[All Fields] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]))) AND ((("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields]) OR ((("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields])

AND ("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields]) OR ("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields]) AND ("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields] OR "chemoradiation"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND (("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields]) OR (predictor[All Fields] AND ("Markers"[Journal] OR "markers"[All Fields])) OR ("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR ("molecular"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "molecular markers"[All Fields]) OR ("Markers"[Journal] OR "markers"[All Fields]) OR predictors[All Fields] OR (response[All Fields] AND prediction[All Fields])). Esta búsqueda nos permitió identificar 216 artículos.

De todos ellos, se realizó una primera selección mediante su título y resumen, eliminando duplicados, de los cuales 39 fueron candidatos selectos para revisión de texto completo. A estos 39, todos ellos accesibles a texto completo, se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, desarrollados más adelante en este apartado, seleccionando 6 artículos para usar como evidencia. Los cuales incluyen 4 estudios de cohortes, 1 revisión sistemática y 1 revisión bibliográfica.

Como criterios de calidad para comprobar la fiabilidad y calidad de los artículos seleccionados, se han empleado los criterios de las guías CASPE para estudios cohortes y revisiones sistemáticas<sup>21,22</sup>. Para valorar el grado de recomendación y el nivel de evidencia científica de los distintos estudios analizados se ha empleado la escala CEBM (Centre for Evidence-based Medicine)<sup>23</sup>. Cabe comentar que nuestra revisión se compone de estudios de cohortes y revisiones de estudios de cohortes, de los cuales la evidencia oscilará entre 2a-2b. Aún así, se debe destacar que la revisión bibliográfica seleccionada, que consta de evidencia científica nivel 5 respecto la CEBM por la falta de metodología en su elaboración, fue incluida, ya que los 5 estudios evaluados en ella tenían una calidad científica 2a-2b y respetaban tanto nuestros criterios de inclusión como de exclusión. Dos de ellos corresponden a dos cohortes retrospectivas que yo mismo he seleccionado y otro estudio de cohortes prospectivo descartado en mi primera búsqueda en Tripdatabase por incluir resultados de adenocarcinoma. Sin embargo, esta revisión extrapola exclusivamente sus resultados sobre el CEE, validándola para nuestro estudio. Un metaanálisis y otra cohorte prospectiva, ambos validos respecto a los parámetros descritos, están también incluidas en el estudio.

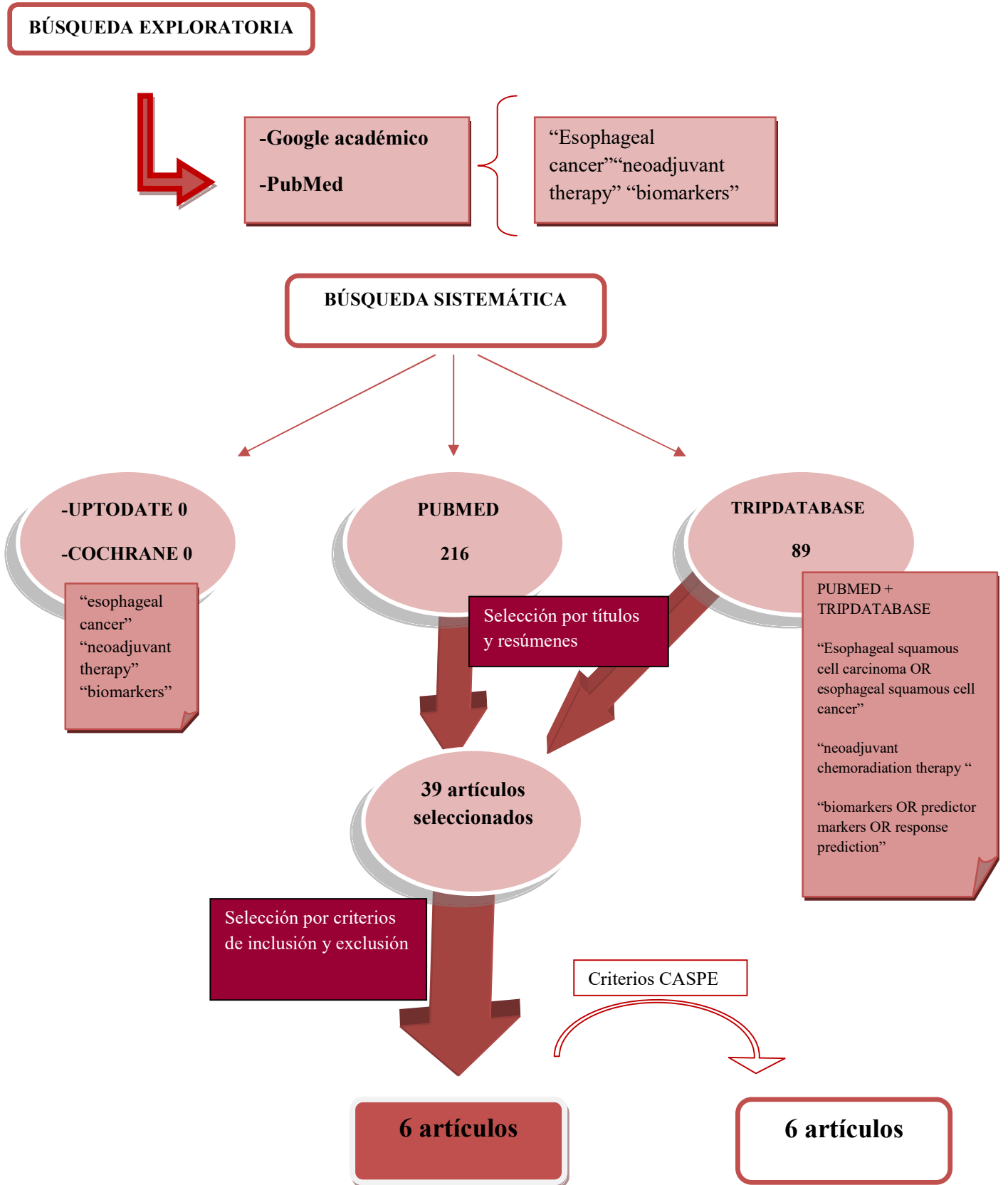


Figura 2.2 Mapa conceptual de la búsqueda bibliográfica.

## 2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los criterios de inclusión utilizados para realizar la selección de artículos han sido los siguientes. Se incluyeron estudios que trataran exclusivamente sobre el carcinoma epidermoide de esófago que recibieran tratamiento neoadyuvante. Los pacientes incluidos en los artículos debían ser CEEs localmente avanzados, siendo T3-4 o N+, es decir, estadios II, III o IV. Los marcadores debían ser exclusivamente predictores de la terapia neoadyuvante, aún si indirectamente los predictores de la neoadyuvancia sean los principales factores pronósticos de la enfermedad. Estos marcadores, a su vez, debían ser tisulares, medidos en biopsias previas a la realización de la neoadyuvancia. La respuesta a la neoadyuvancia debía valorarse atendiendo a parámetros histológicos. Se admitieron los siguientes tipos de estudios: Metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos entre los que se incluyen control randomizado y no randomizado, revisiones bibliográficas, estudios prospectivos y retrospectivos de cohortes y estudios de casos y controles.

Se rechazaron estudios que contaban con cualquier paciente en estadio I, con metástasis a órganos a distancia o que hubiesen recibido algún tipo de tratamiento anti-cancerígeno con anterioridad. Se excluyeron estudios en los que los marcadores fueran solamente pronósticos de la terapia neoadyuvante y aquellos que fuesen predictores para CRT definitiva. Los estudios no escritos en inglés no fueron admitidos.



## RESULTADOS

<u>BIOMARCADORES</u>	<u>ESTUDIOS</u>
<b>P53, P53R2</b>	Wong C. et al.2017 Okumura H.et al. 2014
<b>ERCC1</b>	Ojima T. et al. 2016 Wong C. et al.2017 Okumura H. et al. 2014
<b>BRCA1</b>	Ojima T. et al. 2016
<b>Modelo predictor miRNA: MMP1, LIMCH1 y C1or226</b>	Wong C. et al.2017 Wen J.2014
<b>Modelo predictor miRNA: 145-5p, 152, 193b-3p, 376a-3p</b>	Wong C. et al.2017 Wen J.2016
<b>MMS19*</b>	Zhang JL. et al. 2015
<b>Ciclina D1</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>VEGF</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>Ki-67</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>COX-2,</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>MT*</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>CCDC25B</b>	Okumura H.et al. 2014
<b>Modelo predictor 32 genes(Siah2)</b>	Wong C. et al.2017

Figura 1: Tabla síntesis estudios/marcadores. \*MT: metalotioneina. \*MMS19: Metalosulfonato de metileno 19.

El objetivo de todos los estudios ha sido la identificación de marcadores moleculares predictores válidos para evaluar la respuesta de la terapia neoadyuvante en el cáncer de esófago epidermoide localmente avanzado. A continuación, se comentan los resultados de los estudios seleccionados.

### P53

Con el creciente entendimiento de la genética en el cáncer, se ha observado que ciertos genes modulan la proliferación tumoral y el metabolismo de los fármacos antitumorales. Una de las moléculas más estudiadas es el gen supresor tumoral p53, el llamado guardián del genoma, ya que se encuentra mutado en más del 50% de los tumores humanos y este codifica para una proteína multifuncional cuya deficiencia contribuye a la inestabilidad genómica, pérdida de control del ciclo celular y la adquisición de reordenamientos cromosómicos que a menudo ocurren durante la progresión del tumor. La p53 es el componente principal del sistema de barrera contra la transformación maligna y actúa mediante la regulación de la apoptosis y como factor transcripcional de reconocimiento de secuencias de ADN<sup>24</sup>.

Una revisión sistemática y una bibliográfica nos muestran evidencia del valor predictivo del p53<sup>25,26</sup>.

En la revisión de **Claudia Wong et al.**<sup>25</sup> un estudio nos hace referencia a este marcador molecular. Zhang SS et al.<sup>27</sup> es un metaanálisis de 28 estudios y un total de 1497 casos. Este estudio examinó la correlación del p53 mediante inmunohistoquímica (IHC) y la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante. El “*wild type p53*” es un factor de transcripción que se une a secuencias de ADN específicas adyacentes a genes sensibles a p53<sup>28</sup>. Se ha demostrado que la expresión negativa de p53, medida mediante IHC, está generalmente asociada a la mutación “*wild type p53*”<sup>26</sup>, y que esta inhibe la proliferación de células transformadas, suprime la transformación celular mediada por oncogenes y elimina el potencial tumorigeno de las líneas celulares derivadas de tumores<sup>28</sup>.

En los estudios de este metaanálisis se recogieron pacientes que iban a recibir tratamiento neoadyuvante con CRT o con quimioterapia (QT). Las respuestas patológicas iban a ser evaluadas respecto a la escala de “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*” (anexo 1). De esta manera, se demostró asociación significativa entre la presencia en las biopsias preoperatorias del gen “*wild-type p53*” con la respuesta patológica completa en CEE tratados con tratamiento neoadyuvante<sup>27</sup>.

En la revisión sistemática realizada por **Hiroshi Okumura et al. 2014** se realizó una búsqueda desde 1980 a 2011 con el objetivo de identificar la respuesta predictora y de pronóstico de la neo-CRT. De entre sus resultados la exclusiva predicción será de nuestro interés, aun si los resultados pronósticos son de gran relevancia serán obviados por no ser el motivo de mi estudio. Los marcadores revisados fueron evaluados todos ellos en biopsias pre-tratamiento neoadyuvante mediante IHC o PCR (*polimerase chain reaction*) y tanto la CRT definitiva como el tipo histológico adenocarcinoma fueron excluidos del estudio. Uno de los marcadores significativos fue el p53, el cual protagonizó 8 de los estudios de cohortes seleccionados de esta revisión<sup>26</sup>.

Es por ello, que respecto al p53, varios estudios demostraron una correlación significativa entre el estado de este gen y la respuesta tumoral<sup>29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36</sup>. De esta manera, se aseveró que la baja expresión de p53 se asocia con buena respuesta tumoral a la neo-CRT y, a su vez, con la presencia del gen “*wild type*”<sup>26</sup>.

El p53R2 es una subunidad de la ribonucleotida reductasa (RiR), cuya función consta en reducir los ribonucleotidos en deoxiribonucleosidos para posibilitar la síntesis y reparación del ADN en la fase S del ciclo celular. Esta p53R2 ha sido identificada como diana del p53,

homologa a la subunidad R2, de la RiR permitiendo la reducción ribonucleotica pertinente para la reparación del ADN<sup>37</sup>.

De este modo, en los estudios anteriores también se determinó que la baja expresión del p53R2 mostró correlación significativa con buena respuesta patológica<sup>26</sup>.

### **ERCC1**

La proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1 (ERCC1) es el principal mecanismo de reparación del ADN. Esta proteína cumple su función formando un complejo ERCC1-XPF que actúa removiendo el daño hallado entre las cadenas de ADN, “*crosslink damage*”<sup>38</sup>.

Disponemos de una revisión sistemática, una revisión bibliográfica y un estudio de cohortes que nos muestran evidencia significativa al respecto.

**Toshiyasu Ojima et al. 2016**<sup>39</sup> es un estudio de cohortes prospectivo que incluye 45 pacientes con CEE localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante quimioterápico entre 2008 y 2012, siendo parte de un ensayo clínico fase II. Se investigó simultáneamente mediante IHC la expresión de ERCC1, BRCA 1 (“*breast cancer 1*”) y timidilato sintetasa en biopsias pre-tratamiento. Se realizó tratamiento neoadyuvante quimioterápico con docetaxel, CDDP y 5-FU, con una dosis de 35 mg/m<sup>2</sup> IV/días 1 y 8, 12 mg/m<sup>2</sup> IV/días 1-5 y 600 mg/m<sup>2</sup> IV/días 1-5, respectivamente. Posteriormente en 4-5 semanas de la última dosis del segundo ciclo quimioterápico se realizó la resección esofágica transtorácica o resección esofágica mínimamente invasiva, para así, evaluar histopatológicamente las muestras quirúrgicas y clasificarlas atendiendo a la proporción tumoral de degeneración o necrosis acorde la “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*” (anexo1). Estos resultados fueron comparados con los niveles de los genes medidos y para identificar los marcadores predictores significativos se realizó un análisis uni y multivariante.

En el análisis univariante la baja expresión de ERCC1 resulto ser estadísticamente significativa (p = 0.017) para una buena respuesta patológica neoadyuvante. Este resultado se confirmó en el análisis multivariante, mostrando asociación significativa a la baja expresión de este biomarcador (p = 0.016, odds ratios (OR) de 7.0 [95 % (IC) 1.2– 40.4]).

La revisión de **Hiroshi Okumura et al. 2014** se basa en el estudio de Kim et al. 2008<sup>40</sup>, el cual contaba con 129 pacientes con CEE a los que se les analizó mediante IHC la expresión de ERCC1 en sus biopsias pre-neoadyuvantes, para aseverar que niveles negativos o bajos de ERCC1 se asocia significativamente con mejor respuesta patológica.

El estudio realizado por **Claudia Wong et al. 2017**, se basa en el estudio de cohortes de Tanaka K et al<sup>41</sup>, compuesto de 11 pacientes. El régimen neoadyuvante consta de CRT (RT+5-FU y CCP) más cirugía. La expresión de ERCC1 fue medida mediante qPCR (*real time polymerase chain reaction*) y la respuesta patológica califica en base a los criterios de la “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*”. Así, se determinó que los pacientes con niveles bajos de ERCC1 tienen una mayor sensibilidad a la quimiorradioterapia basada en platino, consiguiendo mejor respuesta patológica parcial<sup>41</sup>.

### **BRCA1**

BRCA1 es un gen supresor tumoral humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada<sup>39</sup>.

El estudio de **Toshiyasu Ojima et al. 2016**, previamente desarrollado, muestra evidencia sobre este gen<sup>39</sup>. En el análisis univariante se observa una asociación estadísticamente significativa entre la alta expresión de BRCA1 en las biopsias pre-tratamiento ( $p = 0.013$ ) y la buena respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante. En el análisis multivariante estos resultados se confirman con una significación de ( $p = 0.030$ , OR de 10 [95 % (IC) 1.5–66.2]) respecto a la respuesta patológica.

### **MMS19**

Metalosulfonato de metileno 19 (MMS19), parte del complejo de las proteínas hierro-azufre intracelular, es un complejo multiprotéico que participa tanto en la interacción de estas proteínas hierro-azufre con apoproteínas específicas involucradas en el metabolismo del ADN como en la integridad del genoma<sup>42</sup>.

**Jin-Liang Zhang et al. 2015**<sup>43</sup> es un estudio de cohortes prospectivo compuesto por 103 pacientes que se biopsiaron entre Junio del 2008 hasta Mayo del 2013. De estos sólo 49 recibió neo-CRT más cirugía (estadios IIB-III) y como control se biopsiaron 52 muestras de epitelio normal en estos pacientes. Se realizó la medición de la expresión de la proteína MMS19 citoplasmática y nuclear mediante análisis inmunohistoquímicos de las biopsias obtenidas antes de la neoadyuvancia. Para evaluarse, de esta forma, la asociación de estos niveles con la respuesta patológica y la diseminación tumoral. Los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante concomitante de radioterapia (dosis 40 Gy con fotones de 6-8 Mv) con dos ciclos de vinorelbina (VNR) (25 mg/m<sup>2</sup>/días 1,8, 22 y 29) y CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>/días 1 y 22) más cirugía posterior. La respuesta al tratamiento neoadyuvante se realizó histopatológicamente por dos anatomopatólogos, los cuales desconocían la expresión de los resultados, respecto al porcentaje de células de tumor residual estimado. Clasificando la respuesta en grupo de respuesta patológica completa (pCR) (sin células tumorales residuales), grupo de respuesta

mayor (<10% de células tumorales), grupo de respuesta parcial (10-50% de células tumorales) y grupo de respuesta menor (>50% de células tumorales residuales). Los resultados se categorizaron en dos subgrupos en el análisis estadístico; buenos respondedores (pacientes con pCR o respuesta mayor) y malos respondedores (pacientes con respuesta parcial o menor). A continuación, se evaluó la relación entre la presentación de MMS19, las características clinicopatológicas y la respuesta a la neo-CRT usando el test de  $X^2$  y el test de correlación de Spearman.

En el análisis de  $X^2$  se observó una asociación significativa entre los niveles de MMS19 en citoplasma, las metástasis a ganglios locorregionales ( $p < 0.001$ , OR de 11.25, [95% IC 2.31-54.73]) y las metástasis a distancia ( $p=0.002$ , OR de 13.10 [95% IC: 1.67-103.00]), con un coeficiente de correlación de Spearman positivo de 0.35 y de 0.299 respectivamente. La diferencia de expresión de MMS19 entre los pacientes con respuesta patológica y los no respondedores también demostró ser estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ , OR de 11.5 [95%CI: 2.97-44.51])<sup>43</sup>.

En el test de correlación de Spearman, el coeficiente de correlación de los altos niveles de MMS19 citoplasmáticos para con una buena respuesta del tratamiento neoadyuvante resultó ser de 0.539. Sugiriendo que altos niveles de MMS19 están positivamente relacionados con la buena respuesta del tratamiento neoadyuvante. No obstante, los niveles nucleares de MMS19 no mostraron tales resultados<sup>43</sup>.

### **Modelos predictivos basados en miRNAs**

Los microARNs (miRNA) son moléculas de ARN monocatenario transcritas a partir de ADN que no se transcriben en proteínas y capaces de alterar la expresión de otros genes<sup>44</sup>.

La asociación de varios miRNAs ha demostrado evidencia en dos estudios de cohortes y en una revisión sistemática.

**Wen J. et al. 2014**<sup>45</sup> es un estudio de cohortes con tamaño muestral de 60 pacientes, participantes de un ensayo clínico fase III, todos ellos T2-3N1M0. Esta muestra se dividió en dos cohortes con objetivos diferentes.

*-La fase o set de entrenamiento* registraba 28 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante desde Septiembre 2007 a Marzo 2012, de los que se obtuvieron biopsias frescas pre-tratamiento neoadyuvante. Dichas biopsias fueron congeladas a  $-80^{\circ}$  en nitrógeno líquido hasta su futuro aislamiento del ARN.

*-La fase o set de validación* disponía de 32 pacientes, de los que sus biopsias fueron seleccionadas retrospectivamente desde Julio de 2007 hasta Marzo 2013. Estas, para ser

seleccionadas, debían encontrarse conservadas en bloques de parafina y debían estar obtenidas antes de haber realizado el tratamiento neoadyuvante.

Las biopsias pre-tratamiento disponibles para ambas fases se obtuvieron con respectivas muestras epiteliales de esófago normales para realizar el posterior análisis genético.

Se analizó la expresión génica por microarrays en las biopsias de los 28 pacientes de la fase de entrenamiento. Se les realizó tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, el cual consistió en CDDP y VNR concomitante con RT. Posteriormente de haber realizado la neo-CRT y la cirugía, se evaluó histopatológicamente los especímenes de las esofagectomías, por examinadores que desconocían los resultados descritos con anterioridad, para detectar presencia de células cancerígenas y de esta manera clasificar los grupos de pCR o <pCR.

Del análisis por microarrays se obtuvieron genes diferenciales entre los pCR y <pCR, a los cuales se les buscó significación estadística por medio de una t-student para datos no apareados, resultando 178 genes diferentes. Estos resultados del análisis por microarrays se confirmaron por medio de la PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), identificando los genes con diferencia expresiva  $\times 2$  entre los pCR de los <pCR en las mismas secuencias de ARN utilizadas en el análisis por microarrays. Esta confirmación se llevó a cabo usando un test de correlación de Spearman y el resultado fueron 10 genes que cumplían esas características consiguiendo un índice de correlación de 0.837–0.946; LIMCH1, SDPR, C1orf226, SLC9A9, GSTM3 and IGSF10MMP1, MMP9, MMP12 y OASL. Sin embargo, ninguno de estos diez genes por separado era capaz de discriminar los pacientes con pCRs.

Por lo tanto, se decidió elaborar un análisis discriminante lineal de Fisher para crear un modelo clasificatorio de predicción de múltiples miRNAs con los datos de la qPCR.

El modelo predictivo creado a partir de 3 genes del perfil genético realizado (MMP1, LIMCH1 and C1orf226), generó en el set de entrenamiento una sensibilidad (pCRs) del 82%, una especificidad (<pCRs) del 88% con una precisión predictiva global del 86% y un AUC (“*area under the curve*”) del 0.973 ( $p < 0.001$ , [95% (CI) 0.924–1]).

El poder predictivo de este modelo fue posteriormente validado en el segundo set de 32 pacientes. En este, el modelo predictivo mostró una precisión del 81% con un AUC del 0.818 ( $p = 0.003$ , [95% CI 0.658–0.978]). La E fue el 100% y la S del 54%.

Para analizar la significación estadística de las variables con la respuesta patológica se utilizaron la prueba exacta de Fisher y el análisis multivariante.

En el primero, el set de entrenamiento calificó la localización del tumor y la discriminación del modelo predictivo como asociaciones estadísticamente significativas a la respuesta del tratamiento neoadyuvante. En el set de validación, sin embargo, sólo la discriminación del modelo predictivo consiguió generar significación asociativa suficiente.

En el análisis multivariante se determinó que el valor discriminativo del modelo predictivo de los 3 genes, previamente comentado, era el único factor independiente de respuesta en ambos sets; con una significación de ( $p=0.015$ , OR de 15.967 [95% IC 1.728–147.547]) en el set de entrenamiento y ( $p=0.017$ , OR de 1.465 [95% IC 1.070–2.006]) en el de validación, respectivamente<sup>45</sup>.

**Wen J.et al 2016**<sup>46</sup> es un estudio de cohortes con 106 pacientes con CEE, participantes de un ensayo clínico fase III, todos ellos estadios IIB-III. Esta muestra se dividió en dos cohortes con objetivos diferentes.

*-La fase o set de entrenamiento* constaba de 27 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante desde Septiembre 2007 a Marzo 2012, de las que se obtuvieron biopsias frescas pre-tratamiento neoadyuvante. Dichas biopsias fueron congeladas a  $-80^{\circ}$  en nitrógeno líquido hasta su futuro aislamiento del ARN.

*-La fase o set de validación* disponía 79 pacientes, de los que sus biopsias fueron seleccionadas retrospectivamente desde Julio de 2007 hasta Mayo 2015. Estas, para ser seleccionadas, debían encontrarse conservadas en bloques de parafina y debían estar obtenidas antes de haber realizado el tratamiento neoadyuvante.

Al set de entrenamiento se le realizó un perfil de miRNAs por microarrays con pruebas para 1887 genes. Se realizó tratamiento neoadyuvante con radioterapia a 2.0Gy/d en 20 fracciones durante 5días/semana junto con VNR IV ( $25\text{mg}/\text{m}^2$ ) 4 días al mes y CDDP IV ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ ) dos días al mes. Lo siguiente de haber realizado la neo-CRT y la cirugía, se evaluó histopatológicamente los especímenes de las esofagectomías, por examinadores que desconocían los resultados descritos con anterioridad, para detectar presencia de células cancerígenas y de esta manera clasificar los pacientes en grupos: grupos de pCR, grupo de respuesta patológica parcial (1-50% de células tumorales residuales) y los no respondedores (con más del 50% de células tumorales residuales). Los pacientes con pCR y respuesta parcial fueron agrupados en un sólo grupo como respondedores patológicos al tratamiento con intención operatoria.

Tras un primer filtrado de los miRNAs diferenciales entre los pacientes con respuesta patológica y los que no, se obtuvieron 663 miRNAs significativos, a los que se les comprobó la

normalidad con el test de Shapiro-Wilk. Posteriormente, se les aplicó un análisis t-student o un Mann-Whitney para identificar 26 genes con expresión variable de más de 1.5 veces y con una diferencia significativa entre ambos.

Estos resultados del análisis por microarrays se confirmaron por medio de la qPCR, identificando 10 miRNAs con diferencia expresiva x1.5 entre los respondedores y los no respondedores en las mismas secuencias de ARN utilizadas en el análisis por microarrays. Estos miRNAs son; miR-143-3p, miR-143-5p, miR-145-3p, miR-152, miR-193b-3p, miR-218-5p, miR-376a-3p, miR-487b y miR-551b-3p. A estos datos verificados se les aplicaron múltiples algoritmos predictivos (con los 10 o menos combinaciones de miRNA) para conseguir varios modelos predictivos en el set de entrenamiento que con posterioridad serían verificados en el de validación. De las 6 metodologías empleadas para modelos predictivos sólo el análisis de discriminación cuadrático compuesto de los miR-145-5p, miR-152, miR-218-5p, miR-551b-3p y el modelo SVM-RBF “*support vector machine with a radial basis kernel function*” compuesto de los miR-145-5p, miR-152, miR-193b-3p y miR-376a-3p consiguieron una precisión discriminativa en el set de entrenamiento del 100%.

El modelo de SVM-RBF fue corroborado como estadísticamente significativo en el segundo set de 79 casos, mientras que el modelo de análisis discriminativo cuadrático no lo fue. El SVM-RBF tuvo una precisión predictiva global del 87.3%, una S del 83.3% y una E del 88.1% para los no respondedores. Para evaluar el valor predictivo del este modelo se utilizaron las curvas ROC, obteniendo una AUC en la fase de entrenamiento y en la fase de validación de 0.9273 ( $p < 0.001$ , [95% IC 0.7242-1.000]) y de 0.8682 ( $p < 0.001$ , [95% IC 0.7710-0.9653]), respectivamente.

En el análisis multivariante se corroboró que el modelo SVM-RBF fue el único factor independiente clinicopatológico asociado a la respuesta a la neo-CRT, con una significación ( $p = 0.001$ , OR 6.072 [95% IC 2.611-14.124])<sup>46</sup>.

### **Ciclina D1**

La ciclina D1 (CD1), es una proteína que funciona como reguladora de quinasas mediante un complejo llamado Cdk4 o Cdk6 y es necesaria para permitir la transición de la fase del ciclo celular G1/S. La G1 es la primera fase del ciclo celular, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN, creciendo así la célula en tamaño y masa. Es por ello, que este complejo formado por la CD1 y otras tantas molecular, CDKI/ciclinaD1/CDK4/Rb, es uno de los puntos de control de la proliferación celular y las mutaciones, amplificaciones y sobre-expresiones de este gen alteran la progresión del ciclo celular, pudiendo, en algunos tumores, contribuir en el proceso de tumorigenesis<sup>47</sup>.



**Hiroshi Okumura et al. 2014** se basa en dos estudios de cohortes para argumentar a favor de la ciclina D1 como predictor molecular a la neoadyuvancia.

Samejima et al.<sup>48</sup> dispuso de 34 pacientes, en los cuales las biopsias recogidas pre-neoadyuvancia eran estudiadas inmunohistoquímicamente para detectar la asociación de la expresión de ciclina D1, p53 y Ki67 con la respuesta patológica tumoral a la neoadyuvancia.

Brucher et al.<sup>49</sup> estudiaron a 26 pacientes. Se extrajeron biopsias que fueron evaluadas por qPCR para valorar la expresión de TS, la timidilato fosforilasa (TP), la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), el Her-2/neu y la Ciclina D1 como predictores a la respuesta de la terapia neoadyuvante.

Los resultados de estos dos estudios respaldan la correlación significativa entre niveles bajos o negativos de CD1 y la mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante<sup>48,49</sup>.

### **VEGF**

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína señalizadora implicada en la angiogénesis<sup>50</sup>.

**Hiroshi Okumura et al. 2014** se basa en el estudio de cohortes de Shimada et al.<sup>51</sup> para realizar sus conclusiones sobre el VEGF. En este estudio tomaron parte 52 paciente, los cuales se biopsiaron y se estudiaron por IHC para determinar la expresión de p53, TP y VEGF para evaluar su respuesta predictora a la neoadyuvancia. De esta manera, se demostró correlación significativa entre la baja expresión de VEGF y la mejoría de respuesta al tratamiento neoadyuvante<sup>51</sup>.

### **Ki-67**

El Ki67 es una proteína nuclear asociada con la proliferación celular y con la transcripción del ARN ribosomal presente durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular<sup>52</sup>.

**Hiroshi Okumura et al. 2014** se basa en dos estudios de cohortes para avalar sus resultados en cuanto al Ki67. Takeuchi et al.<sup>53</sup> estudió a 41 CEEs, los cuales se biopsiaron antes de recibir neoadyuvancia y se evaluaron inmunohistoquímicamente para analizar la expresión de p53, p16, Ki67y CD1 con su posible predicción del tratamiento neoadyuvante. Kitamura et al., mencionado anteriormente, también presentó resultados significativos para el Ki67. De esta manera, ambos estudios demuestran correlación significativa entre la respuesta tumoral patológica y altos niveles de Ki67<sup>31,53</sup>.

## **COX-2**

La COX-2 es una enzima responsable del mecanismo de respuesta inflamatoria y la responsable de la síntesis de PGI<sub>2</sub>, agente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetar<sup>54</sup>.

**Hiroshi Okumura et al. 2014** se basa en el estudio de cohortes de Takatori et al,<sup>55</sup> compuesto por 29 pacientes cuyas biopsias tomadas pre-neoadyuvancia se analizaron mediante PCR para examinar la correlación entre el mRNA del COX-2 y la respuesta patológica tumoral a la neo-CRT. Se demostró asociación significativa de la baja expresión del mRNA de COX-2 para predecir respuesta tumoral a CRT.

## **MT**

La metalotioneínas (MT) son parte de una familia de metaloproteínas ricas en cisteína caracterizadas por su afinidad a metales pesados y entre muchas de sus funciones se encuentra la participación en la inhibición de la apoptosis<sup>56</sup>.

**Hiroshi Okumura et al. 2014** basa sus afirmaciones sobre el valor de predicción del MT en tres estudios de cohortes anteriormente comentados. Estos estudios demuestran correlación significativa entre la negatividad de MT y mejor respuesta patológica tumoral<sup>30,33,35</sup>.

## **CDC25B**

La fosfatasa 2, inductora de fase M, pertenece a la familia de las fosfatasas CDC25 y es necesaria para que se produzca la entrada en la mitosis mediante la transición G<sub>2</sub>/M del ciclo celular defosforilando directamente la CDK1 y estimular su actividad kinasa<sup>57</sup>.

**Hiroshi Okumura et al. 2014** basa sus resultados sobre el CDC25B en 3 estudios previamente explicados<sup>32,33,35</sup>. En ellos, se demuestra correlación significativa entre la alta expresión de CDC25B y una mejor respuesta tumoral.

## **Perfil genético predictivo de 32 genes (Siah2)**

**Claudia Wong et al. 2017** basa sus resultados sobre un patrón de perfil genético de 32 genes como predictor de la respuesta a la neoadyuvancia en el estudio Duong C et al.<sup>58</sup>. En este estudio de cohortes se mezclan adenocarcinomas con epidermoides, sin embargo, cuando se aplican los resultados a nuestra histología objeto de estudio los resultados son significativos. De un total de 46 CEs se obtuvieron 21 epidermoides, a los cuales se les tomaron biopsias pre-tratamiento neoadyuvante que se analizaron mediante un estudio por microarrays. La neoadyuvancia constó de CRT (CDDP y 5-FU) más cirugía y la respuesta a esta fue evaluada histológicamente, clasificándose a su vez, en pacientes con pCR y <pCR. De esta manera, se lograron identificar 32 genes que formaron un patrón de expresión genético capaz de predecir respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante<sup>58</sup>.

### **Combinación de marcadores**

En la revisión de **Hiroshi Okumura et al. 2014** plantea varios resultados significativos de combinación de marcadores predictores al tratamiento neoadyuvante, secundados por tres estudios explicados con anterioridad<sup>30,31,33</sup>.

Se demostró asociación estadísticamente significativa en la combinación de la baja expresión de p53 y MT con la respuesta patológica tumoral, destacando que la ausencia de sobreexpresión de MT era el mejor indicador de respuesta a la CRT con cisplatino<sup>30</sup>.

También se reveló que la asociación de la baja expresión de p53 bajo con altos niveles de Ki-67 o la combinación de baja p53, con baja MT y alta CDC25B manifestó tener asociación significativa entre el índice de sensibilidad predictivo y la respuesta patológica tumoral a la CRT<sup>31,33</sup>.

## **DISCUSIÓN**

Dado el infausto pronóstico del CEE es necesaria la búsqueda de biomarcadores que mejoren nuestros índices terapéuticos. Alcanzar una adecuada respuesta a la neoadyuvancia es la pieza clave para reportar mejores resultados, sin embargo, sólo aquellos con respuesta histopatológica mayor obtendrán dicho beneficio. La identificación a priori de pacientes no respondedores a tratamiento neoadyuvante, permitirá intensificar tratamientos con esquemas diferentes, suspender tratamientos inefectivos o instituir otros alternativos. De esta manera, se evitaría la toxicidad asociada y la demora en la administración de otras medidas terapéuticas. Hoy en día, no disponemos de métodos predictivos en la práctica clínica, por lo que surge la necesidad de revisar la literatura al respecto. En esta revisión sintetizaremos los posibles factores moleculares candidatos de predecir la respuesta en pacientes tratados con intención preoperatoria. Dado que la respuesta histopatológica ha sido el método de valoración de respuesta con mayor correlación en cuanto al pronóstico de la enfermedad, hemos revisado la bibliografía disponible que incluya este diagnóstico patológico en especímenes de la cirugía.

En la presente revisión, varios marcadores han mostrado asociación significativa.

Uno de los marcadores más estudiados, ha sido el gen de supresión tumoral, p53. La mutación “*wild type p53*” es un marcador de predicción de respuesta patológica completa en CRT basada en platinos<sup>26</sup>. Así como la baja expresión de p53 que se asocia con buena respuesta patológica y a su vez a esta mutación “*wild type*”<sup>25,26</sup>. El p53 presenta mayor fuerza de predicción cuando se asocia a otros marcadores predictores válidos, ya que su compleja

asociación en el desarrollo del cáncer hace más robustos los resultados combinados que su predicción individual. Entre marcadores valorados, el bajo índice de MT/p53 es uno de los que mayor correlación mostró, es decir, que altos niveles de MT junto con bajos de p53 poseen un resultado predictivo significativo. El BRCA1 junto con el p53 también son candidatos a ser utilizados como predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en la futura práctica clínica<sup>26</sup>.

Respecto a las moléculas reparadoras del ADN, los pacientes con bajos niveles de ERCC1 predicen la respuesta en esquemas basados en platinos<sup>25,26,39</sup>. Sobre todo, aquellos con expresión baja de ERCC1 y alta de BRCA, al mejorar notablemente la efectividad de la neoadyuvancia<sup>39</sup>. Sin embargo, la limitación del pequeño tamaño muestral debe ser considerado al interpretar estos hallazgos, por lo que futuros estudios son necesarios para asesorar el valor predictivo de ambos marcadores. Valores bajos del gen de p53R2, diana del p53, también podrían ser útiles en su predicción<sup>26</sup>.

Otro marcador con evidencia, es el MMS19. Su expresión citoplasmática tiene gran potencial como marcador de predicción a la neo-CRT y de afectación locorregional y a distancia<sup>43</sup>. Los resultados de MMS19 nucleares no consiguieron correlación significativa, es posible que la alta cantidad de depósitos citoplasmáticos interfiriesen en su correcta medición.

Otros tantos marcadores han demostrado correlación<sup>26</sup>. Entre ellos, una alta expresión de la molécula participante en la fase G2/M del ciclo celular, CDC25B, predice una buena respuesta<sup>26</sup>. La baja expresión de CD1, MT, VEGF y COX-2 y alta de Ki67 tienen poder predictivo en cuanto a la respuesta positiva neoadyuvante, por lo que podrían ser marcadores útiles en el futuro<sup>26</sup>.

En el campo de la genética predictiva como herramienta terapéutica, gracias a su avance concomitante con el de la biología molecular, se han diseñado modelos predictores compuestos de miRNAs y perfiles genéticos capaces de categorizar a los pacientes o predecir tanto su evolución como su respuesta al tratamiento. Entre los modelos, se incluyen el modelo SVM-RBF de miRNAs (miR-145-5p, miR-152, miR-193b-3p y miR-376a-3p), el modelo de 3 genes MMP1, LIMCH1 y C1orf226 y un modelo compuesto por 32 genes<sup>25,45,46</sup>.

Los marcadores moleculares son más eficientes que los genéticos, por lo que son más factibles para su aplicación en la práctica clínica.

Respecto a la calidad y aplicabilidad de la evidencia científica encontrada sobre nuestro tema objeto de estudio, se deben destacar ciertos puntos a la hora de interpretar los hallazgos descritos. La búsqueda de predictores moleculares es un tema novedoso con datos limitados que

nos permitan inferir aseveraciones o conclusiones adecuadas. Esta limitación de evidencia científica implica que no esté desarrollada de la manera más correcta para conseguir estudios de alta calidad fundamentados en una medicina basada en la mejor evidencia disponible.

La principal limitación respecto a la calidad que hemos encontrado es la heterogeneidad de los estudios. Las discrepancias en los esquemas, así como en la dosis de irradiación y la metodología de evaluación de los marcadores en las biopsias pre-neoadyuvantes fueron evidentes en varios estudios. Sin embargo, la falta más notable de homogeneidad se observó en la valoración de la respuesta patológica de los especímenes de las biopsias post-tratamiento, en la cual los estudios utilizaban diferentes escalas de graduación de respuesta y clasificación de respondedores (anexo 1). Esto conlleva que los resultados de los estudios fuesen o no significativos se viera afectado por la definición de respuesta patológica. Consecuentemente, su fuerza de predicción es proporcionalmente inversa a la laxitud de esta medida. Esta falta de homogeneidad dificulta la inferencia de los resultados a su aplicabilidad clínica y nos insta a validar los hallazgos obtenidos mediante una metodología más estandarizada.

Wen J et al.<sup>45,46</sup> realiza intrínsecamente esta validación, utilizando los mismos criterios durante todo su proceso y minimizando al máximo posible la heterogeneidad, para así, servir de modelo a futuros estudios.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos exponer que varios marcadores moleculares han demostrado capacidad de predecir la respuesta de la neo-CRT, como son el p53, ERCC1, BRCA1, p53R2, CDC25B, MMS19, MT, COX-2, Ki67, CD1, varias combinaciones de miRNAs y perfiles genéticos diferentes. El MMS19 es, además, capaz de identificar patrones de progresión tumoral. Estos hallazgos, actualmente, no son extrapolables a la práctica clínica, sin embargo, abren una puerta de investigación, de la cual se podrían llegar a conseguir resultados que sí lo sean. Para ello, son necesarios estudios homogeneizados de mayor tamaño con criterios estandarizados de medición y de respuesta con los que poder guiar estudios de alta calidad en este campo de investigación.

## ANEXOS

### ANEXO 1.

### ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA TUMORAL DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE.

Grading system	Tumor grading	Features of primary tumor
Mandard (12)	1	Complete response with fibrosis
	2	Scatter viable cells and fibrosis
	3	Increased number of viable cells but fibrosis still predominated
	4	Amount of residual cells outgrowing fibrosis
	5	Absence of regressive change
Schneider (13)	1	>50% vital residual tumor cells (VRTC)
	2	10-50% VRTC
	3	<10% VRTC
	4	0% VRTC
Chirieac (14)	1	0% residual tumor cells
	2	1-50% residual tumor cells
	3	>50% residual tumor cells
Japanese Society of Esophageal Diseases (15)	0	Ineffective
	1	Slightly effective: viable cells more than 1/3 of tumor tissue, but with evidence of degeneration
	1a	Viable cancer cells accounting for 2/3 or more tumor tissue
	1b	Viable cancer cells accounting for 1/3 or more, but less than 2/3, of tumor tissue
	2	Moderately effective: viable cells less than 1/3 tumor tissue and severely degenerated or necrotic
	3	Markedly effective: No viable cell

VRTC, Vital residual tumor cells.

## ANEXO 2.

### GLOSARIO DE SIGLAS

**ADC:** Adenocarcinoma.

**ADN:** Ácido deoxiribonucleico.

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**AJCC:** *American Committee on Cancer.*

**AUC:** *Area Under the Curve.*

**BRCA1:** *Breast Cancer 1.*

**CA:** *Cancer journal for clinicians.*

**CD1:** Ciclina D1.

**CE:** Cáncer de esófago.

**CEBM:** *Centre for Evidence Based Medicine.*

**CEE:** Cáncer epidermoide de esófago.

**CDDP:** Cisplatino.

**CRT:** Quimiorradioterapia.

**DPD:** Dihidropirimidina dehidrogenasa.

**E:** Especificidad.

**ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology.*

**EDA:** Endoscopia Digestiva Alta.

**EEUU:** Estados Unidos.

**ERCC1:** Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1.

**ERGE:** Reflujo gastroesofágico.

**EUS:** Ultrasonografía Endoscópica.

**FDG:** Fluorodesoxiglucosa.

**IHC:** Inmunohistoquímica.

**KPS:** *Karnofsky.*

**MBE:** Medicina Basada en la Evidencia.

**MCE:** Muerte cáncer específica.

**MiRNA:** microARN.

**MMS19:** Metalosulfonato de metileno 19.

**MT:** Metalotioneina.

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network.*

**OR:** *Odds ratios.*

**PAAF:** Punción Aspiración Aguja Fina.

**pCR:** *Pathologic complete response.*

**PCR:** *Polimerase Chain Reaction.*

**PGI2:** Prostaglandina I2/Prostaciclina.

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.

**PET/TC:** Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computarizada.

**PS:** *Performance Status.*

**qPCR:** *Real time Polimerase Chain Reaction.*

**QT:** Quimioterapia.

**RE:** Resección Endoscópica.

**RR:** Riesgo Relativo.

**RiR:** Ribonucleotido reductasa.

**R0:** Resección con márgenes negativos.

**S:** Sensibilidad.

**SCC:** Antígeno de carcinoma de células escamosas.

**SEMS:** Stens autoexpansibles.

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.

**SVM-RBF:** *Support vector machine with a radial basis kernel function.*

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada.

**TP:** Timidilato dehidrogenasa.

**UE:** Unión Europea.

**VEGF:** Factor de crecimiento vascular.



**VNR:** Vinorelbina.

**V/M:** Varón/Mujer.

**5-FU:** 5-Fluorouracilo.

La búsqueda del significado de los términos se ha llevado a cabo en la página web SEDOM<sup>59</sup> de siglas médicas y en la del *National Cancer Institute*<sup>60</sup>.

### ANEXO 3.

#### TABLA RESULTADOS.

ARTÍCULO	MUESTRA	TRATAMIENTO	METODOLOGÍA	BIOMARCADORES	RESULTADOS
<b>T. Ojima 2016</b> C.P.* (2b)*	n=45 8 II, 32 III, 5 IV	QT (DCF*) +Qx*	IHC* “Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system” pR*/pNR* <sup>2</sup>	ERCC1 BRCA1 TS TUBB3	<b>Baja expresión ERCC1 factor independiente de respuesta</b> OR 7.0 [95 % (IC) 1.2– 40.4] <b>Alta expresión BRCA1 factor independiente de respuesta</b> OR 10 [95 % (IC) 1.5–66.2] <b>ERCC bajo/BRCA1 alto 100% pR*<sup>1</sup></b> ERCC1 altos/BRCA1 bajos 14% pR* <sup>1</sup>
<b>J.Wen 2014</b> C.R.* (2b)	n=60, T2-3N1M0. -SE: n=28 -SV: n=32	CRT* (CDDP*+VNR*) +Qx	Microarrays, qPCR* pCR* <sup>3</sup> / $<$ pCR* <sup>4</sup>	miRNA; MMP1, LIMCH1 y C1orf226	<b>Modelo predictivo respuesta (3 genes) factor independiente de respuesta</b> SE: p=0.015, OR 15.967 SV: p=0.017, OR 1.465
<b>J.Wen 2016</b> C.R. (2b)	n=106, IIB-III -SE: n=27 -SV: n=79	CRT (CDDP+VNR) +Qx	Microarrays, qPCR “Escala Chirieac” pR* <sup>5</sup> (pCR+pPR* <sup>6</sup> )/pNR* <sup>7</sup>	miRNA:miR-145-5p, miR-152, miR-193b-3p y miR-376a-3p	<b>Modelo SVM-RBF* factor independiente de respuesta en SV; p=0.001, OR 6.072.</b>
<b>JL. Zhang 2015</b> C.P. (2b)	n=49, IIB-III	CRT (CDDP+VNR) +Qx	IHC “Escala Schneider” Buena pR* <sup>8</sup> (pCR+pMR* <sup>9</sup> )/Mala pR* <sup>10</sup> (pPR* <sup>11</sup> +pmR* <sup>12</sup> )	MMS19	<b>Alta expresión MMS19 citoplasmática factor independiente de respuesta;CC* 0.53</b> <b>Alta expresión MMS19 citoplasmática correlación con afectación ganglionar y a distancia.</b> G.L.*; OR = 11.25; p < 0.001 M.D.*; OR = 13.10, p = 0.002. CC 0.299
<b>C. Wong 2017</b> R.B. (5*)	-Zhang SS: n=1497 MA	CRT/ QT	IHC “Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system”	P53	<b>p53 “wild-type” pCR; RR= 1.01, p = 0.007 y pMR*<sup>13</sup>; RR = 1.13, p = 0.043</b>
(2C.P. +2C.R. + 1 MA*)	-Tanaka K: n=11	CRT (CDDP+5-FU) +Qx	qPCR “Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system”	ERCC1	<b>Niveles bajos de ERCC1 factor independiente de respuesta</b>

	-Duong C: n=26	CRT (CDDP+5-FU) +Qx	Microarrays CR* <sup>14</sup> /ICR* <sup>15</sup>	32 genes predictores (Siah2)	Modelo predictor 32 genes factor independiente de respuesta
<b>H. Okumura 2014 R.S. (2a)</b>		CRT (+/- Qx)	IHC PCR <i>Escalas de respuesta diversas</i>	p53, p53R2, MT, Ki-67, CDC25B, ERCC1, Ciclina D1, VEGF, COX-2	Baja expresión p53, p53R2, ERCC1, CD1, MT, VEGF, COX-2, MT/p53., alta expresión de CDC25B, Ki67 y presencia + gen “wild type” factores independientes de respuesta

\*2a: Nivel de evidencia de una revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad según la CEBM (centre for evidence based medicine).

\*2b: Nivel de evidencia de un estudio de cohortes según la CEBM (centre for evidence based medicine).

\*5\*: Nivel de evidencia de una revisión narrativa o bibliográfica sin metodología de obtención ni de selección de la información según la CEBM (centre for evidence based medicine).

\*C.P.: Cohorte prospectiva. \*C.R.: Cohorte retrospectiva. \*R.B.: Revisión bibliográfica. \*R.S.: Revisión sistemática. \*MA: Metaanálisis.

\*SE: Set de entrenamiento. \*SV: Set de validación.

\*IHC: Inmunohistoquímica. \*qPCR: Reacción de polimerasa en cadena a tiempo real. \*CC: Coeficiente de correlación. \*SVM-RBF: “*support vector machine with a radial basis kernel function*”. \*G.L.: Ganglios locorregionales. \*M.D.: Metástasis a distancia.

\*CRT: Quimiorradioterapia. \*DCF: Docetaxel+Cisplatino+Fluoruracilo. \*CDDP: Cisplatino. \*VNR: Vinorelbina. \*Qx: intervención quirúrgica.

\*<sup>1</sup>pR (respuesta patológica): Grado 3 +2 de “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*” (Anexo 1). \*<sup>2</sup>pNR (respuesta no patológica): Grados 1 y 0 de “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*” (Anexo 1).

\*<sup>3</sup>pCR: Respuesta patológica completa (biopsias sin células tumorales residuales (RTC) microscópicamente estudiadas). \*<sup>4</sup><pCR: Menor de respuesta patológica completa (espécimen de biopsia con presencia de RTC en el tumor primario o ganglios resecaos).

\*<sup>5</sup>pR (respuesta patológica)= (pCR+pPR\*<sup>6</sup>). \*<sup>6</sup>pPR (respuesta patológica parcial): Grado 2 acorde con los criterios “*Escala Chirieac*” (anexo1). \*<sup>7</sup>pNR (respuesta no patológica): Grado 3 acorde con los criterios “*Escala Chirieac*” (anexo1).

\*<sup>8</sup>Buena pR= (pCR+pMR\*<sup>9</sup>). \*<sup>9</sup>pMR (respuesta patológica mayor): Grado 3 de la “*Escala Schneider*” (anexo 1). \*<sup>10</sup>Mala pR=(pPR\*<sup>11</sup>+pmR\*<sup>12</sup>). \*<sup>11</sup>pPR (respuesta patológica parcial): Grado 2 de la “*Escala Schneider*” (anexo 1). \*<sup>12</sup>pmR (respuesta patológica menor): Grado 1 de la “*Escala Schneider*” (anexo 1).

\*<sup>13</sup>pMR (respuesta patológica mayor): grado 3 + grado 2 de la “*Japanese Classification of Esophageal Carcinoma grading system*” (Anexo 1).

\*<sup>14</sup>CR (respuesta completa): Engloba estudio con PET+TC y nuestra medida de respuesta de interés pCR.\*<sup>15</sup>ICR (respuesta incompleta): Engloba estudio con PET+TC y nuestra medida de respuesta de interés <pCR

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Gallego J. SEOM. Cáncer de esófago [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en:

<https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/esofago>

<sup>2</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017 Atlanta, Ga: American Cancer Society; [Internet]. 2017 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/what-is-cancer-of-the-esophagus.html>

<sup>3</sup> Ajani JA, Barthelemy JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 2018 guidelines. J Natl Compr Canc Netw. agosto de 2011;9(8):830-87.

<sup>4</sup> Chabner B, Lynch TJ, Longo DL. Harrison, manual de oncología. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2015.

<sup>5</sup> Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. septiembre de 2016;27(suppl\_5):v50-7.

<sup>6</sup> Mao A. Interventional Therapy of Esophageal Cancer. Gastrointest Tumors. octubre de 2016;3(2):59-68.

<sup>7</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. enero de 2018;68(1):7-30.

<sup>8</sup> Liang H, Fan J-H, Qiao Y-L. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. Cancer Biol Med. febrero de 2017;14(1):33-41.

<sup>9</sup> Gómez GGJH, Arrieta OG. Tratamiento del cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 17 mar. 2016. El Manual Moderno;

<sup>10</sup> Yang CS, Chen X, Tu S. Etiology and Prevention of Esophageal Cancer. Gastrointest Tumors. septiembre de 2016;3(1):3-16.

<sup>11</sup> Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna (19 Ed.) Vol. 2.pdf [Internet]. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.docdroid.net/oEfeQ8W/harrison-principios-de-medicina-interna-19-ed-vol-2.pdf>

<sup>12</sup> National Cancer Institute. Esophageal Cancer Prevention [Internet]. National Cancer Institute. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/types/esophageal/hp/esophageal-prevention-pdq>

<sup>13</sup> Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. Rev Clínica Med Fam. febrero de 2016;9(1):31-42.

<sup>14</sup> Gibson MK. Diagnosis and staging of esophageal cancer. [Internet]. Place of publication not identified: Uptodate, 2012.

<sup>15</sup> Gibson MK. Management of locally advanced unresectable esophageal cancer. [Internet]. Place of publication not identified: Uptodate, 2012.

<sup>16</sup> Colina F, López G, Ibarrola. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma esofágico [Internet]. Revista española de patología, Vol 37, nº4, 2004 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en:

<http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num4/37-4n02.htm>

<sup>17</sup> Gibson MK. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus. [Internet]. Place of publication not identified: Uptodate, 2013.

<sup>18</sup> Swanson S, Gibson MK. Surgical oncologic principles for management of resectable esophageal cancer. [Internet]. Place of publication not identified: Uptodate, 2013.

<sup>19</sup> Quiroga J. Factores pronósticos y predictivos [Internet]. Scribd. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/25612792/FACTORES-PRONOSTICOS-Y-PREDICTIVOS>

<sup>20</sup> Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. J R Soc Med. 2003;96:118-21.

<sup>21</sup> Cabello JB, Maciá L, por CASPe. Guías CASPe de Lectura crítica de la evidencia clínica. [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2015 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/cohortes11.pdf?file=1>

<sup>22</sup> Cabello JB, Maciá L, por CASPe Lectura crítica de la evidencia clínica. [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2015 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_revision.pdf?file=1%26type=node%26id=154](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1%26type=node%26id=154)

<sup>23</sup> Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). [Internet]. Place of publication not identified: Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día - Vol. 2 - Nº. 2 - 2003 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.svpd.org/mbe/niveles-grados.pdf>

<sup>24</sup> Rangel A, PINA Patricia, Salcedo M. Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis [Internet]. Place of publication not identified: Rev. invest. clín.[online]. 2006, vol.58, n.3, pp.254-264. ISSN 0034-8376 [citado 17 de mayo de

2018]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762006000300010&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762006000300010&script=sci_arttext&tlng=pt)

- <sup>25</sup> Wong C, Law S. Predictive factors in the evaluation of treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell cancer. *J Thorac Dis.* julio de 2017;9(S8):S773-80.
- <sup>26</sup> Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Matsumoto M, Owaki T, Ishigami S, et al. Biomarkers for predicting the response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surg Today.* marzo de 2014;44(3):421-8.
- <sup>27</sup> Zhang S-S, Huang Q-Y, Yang H, Xie X, Luo K-J, Wen J, et al. Correlation of p53 Status with the Response to Chemotherapy-Based Treatment in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* julio de 2013;20(7):2419-27.
- <sup>28</sup> Dittmer D, Pati S, Zambetti G, Chu S, Teresky AK, Moore M, et al. Gain of function mutations in p53. *Nat Genet.* mayo de 1993;4(1):42-6.
- <sup>29</sup> Krasna MJ, Mao YS, Sonett JR, Tamura G, Jones R, Suntharalingam M, et al. P53 gene protein overexpression predicts results of trimodality therapy in esophageal cancer patients. *Ann Thorac Surg.* diciembre de 1999;68(6):2021-4; discussion 2024-2025.
- <sup>30</sup> Yamamoto M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Doki Y, Tamura S, Inoue M, et al. Metallothionein expression correlates with the pathological response of patients with esophageal cancer undergoing preoperative chemoradiation therapy. *Oncology.* 1999;56(4):332-7.
- <sup>31</sup> Kitamura K, Saeki H, Kawaguchi H, Araki K, Ohno S, Kuwano H, et al. Immunohistochemical status of the p53 protein and Ki-67 antigen using biopsied specimens can predict a sensitivity to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology.* abril de 2000;47(32):419-23.
- <sup>32</sup> Miyata H, Doki Y, Shiozaki H, Inoue M, Yano M, Fujiwara Y, et al. CDC25B and p53 are independently implicated in radiation sensitivity for human esophageal cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* diciembre de 2000;6(12):4859-65.
- <sup>33</sup> Kishi K, Doki Y, Miyata H, Yano M, Yasuda T, Monden M. Prediction of the response to chemoradiation and prognosis in oesophageal squamous cancer. *Br J Surg.* mayo de 2002;89(5):597-603.
- <sup>34</sup> Okumura H, Natsugoe S, Matsumoto M, Mataka Y, Takatori H, Ishigami S, et al. The predictive value of p53, p53R2, and p21 for the effect of chemoradiation therapy on oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 31 de enero de 2005;92(2):284-9.
- <sup>35</sup> Sunada F, Itabashi M, Ohkura H, Okumura T. p53 negativity, CDC25B positivity, and metallothionein negativity are predictors of a response of esophageal squamous cell carcinoma to chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol WJG.* 28 de septiembre de 2005;11(36):5696-700.

- <sup>36</sup> Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, et al. p53 Mutation status predicts pathological response to chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. marzo de 2010;17(3):804-11.
- <sup>37</sup> Bourdon A, Minai L, Serre V, Jais J-P, Sarzi E, Aubert S, et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet*. junio de 2007;39(6):776-80.
- <sup>38</sup> Friboulet L, Postel-Vinay S, Sourisseau T, Adam J, Stoclin A, Ponsonnailles F, et al. ERCC1 function in nuclear excision and interstrand crosslink repair pathways is mediated exclusively by the ERCC1-202 isoform. *Cell Cycle*. 15 de octubre de 2013;12(20):3298-306.
- <sup>39</sup> Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Nakamura Y, et al. Expression of BRCA1, a factor closely associated with relapse-free survival, in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today*. enero de 2017;47(1):65-73.
- <sup>40</sup> Kim MK, Cho K-J, Kwon GY, Park S-I, Kim YH, Kim JH, et al. Patients with ERCC1-negative locally advanced esophageal cancers may benefit from preoperative chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de julio de 2008;14(13):4225-31.
- <sup>41</sup> Tanaka K, Mohri Y, Ohi M, Yokoe T, Koike Y, Morimoto Y, et al. Excision-repair cross-complementing 1 predicts response to cisplatin-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 1 de noviembre de 2009;2:903-9.
- <sup>42</sup> Stehling O, Vashisht AA, Mascarenhas J, Jonsson ZO, Sharma T, Netz DJA, et al. MMS19 assembles iron-sulfur proteins required for DNA metabolism and genomic integrity. *Science*. 13 de julio de 2012;337(6091):195-9.
- <sup>43</sup> Zhang J-L, Wang H-Y, Yang Q, Lin S-Y, Luo G-Y, Zhang R, et al. Methyl-methanesulfonate sensitivity 19 expression is associated with metastasis and chemoradiotherapy response in esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 14 de abril de 2015;21(14):4240-7.
- <sup>44</sup> Pabón-Martínez YV. MicroRNA (miRNA): A molecular view. *Rev Univ Ind Santander Salud*. diciembre de 2011;43(3):289-97.
- <sup>45</sup> Wen J, Yang H, Liu MZ, Luo KJ, Liu H, Hu Y, et al. Gene expression analysis of pretreatment biopsies predicts the pathological response of esophageal squamous cell carcinomas to neo-chemoradiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2014;25(9):1769-74.
- <sup>46</sup> Wen J, Luo K, Liu H, Liu S, Lin G, Hu Y, et al. MiRNA Expression Analysis of Pretreatment Biopsies Predicts the Pathological Response of Esophageal Squamous Cell Carcinomas to Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg*. mayo de 2016;263(5):942-8.



- <sup>47</sup> BioCancer Research Journal. Ciclina D1 [Internet]. Place of publication not identified: BioCancer research Journal. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/343/3-ciclina-d1>
- <sup>48</sup> Samejima R, Kitajima Y, Yunotani S, Miyazaki K. Cyclin D1 is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* diciembre de 1999;19(6C):5515-21.
- <sup>49</sup> Brücher BLD, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, et al. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* enero de 2009;24(1):69-77.
- <sup>50</sup> Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999 Jan;13(1):9-22.
- <sup>51</sup> Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, Matsubara H, Funami Y, Nabeya Y, et al. Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 12 de febrero de 2002;86(4):552-7.
- <sup>52</sup> Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep.* marzo de 2015;11(3):1566-72.
- <sup>53</sup> Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M. Cell-cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol.* agosto de 2003;10(7):792-800.
- <sup>54</sup> Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002 Aug;68-69:165-75.
- <sup>55</sup> Takatori H, Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Ishigami S, Owaki T, et al. Predictive value of COX-2 for the effect of chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* abril de 2005;13(4):697-701.
- <sup>56</sup> Brabila E, González E. Las metalotioneínas: ¿Cestos de basura o proteínas clave en el metabolismo celular? [Internet]. Place of publication not identified: Elementos nº19, Vol. 3, 1993 [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.elementos.buap.mx/num19/pdf/3.pdf>
- <sup>57</sup> UniProt. CDC25B - M-phase inducer phosphatase 2 - [Internet]. Homo sapiens (Human) - CDC25B gene & protein. Place of publication not identified: [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P30305>

<sup>58</sup> Duong C, Greenawalt DM, Kowalczyk A, Ciavarella ML, Raskutti G, Murray WK, et al. Pretreatment gene expression profiles can be used to predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2007;14(12):3602-9.

<sup>59</sup> Diccionario de Siglas Médicas [Internet], SEDOM. [citado mayo 2018]. Disponible en: <http://www.sedom.es/diccionario/>

<sup>60</sup> Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 20 mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>