

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL SISTEMA DE
CLASIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE
ESÓFAGO, UNIÓN GASTROESOFÁGICA Y
PÁNCREAS

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Anatomía
Patológica para optar al grado y título de Especialista
en Anatomía Patológica

Gabriela Solís Montero

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018

Agradecimientos

A Dios principalmente, por ser mi guía y mi fortaleza, por darme la inteligencia y la perseverancia durante todo este proceso de enseñanza, por los éxitos y los desaciertos y permitirme alcanzar esta meta.

Son muchas las personas que han contribuido durante mi formación y las que de una u otra forma me han apoyado durante estos cuatro años de residencia. Todas ellas contarán con mi recuerdo y agradecimiento permanente.

A mi familia y amigos por su respaldo incondicional, por que creyeron en mí. Especialmente a José Pablo por su acompañamiento, su confianza y por motivarme día a día a superar las dificultades.

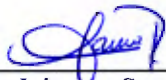
A mi tutor, el Dr. Eduardo Alfaro Alcocer, por su disposición a orientarme, enseñarme y corregirme, así como por su tiempo, confianza y aportes necesarios para culminar este proyecto de tesis satisfactoriamente.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar el grado y título de Especialista en Anatomía Patológica.

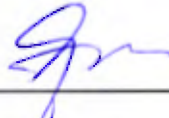
Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano Sistema de Estudios de Posgrado



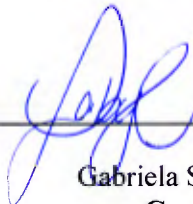
Dr. Eduardo Alfaro Alcocer
Especialista en Anatomía Patológica
Director de Tesis



Dra. Johanna Sauma Rodríguez
Especialista en Anatomía Patológica
Asesora



Dra. Eva Gabriela Moreno Medina
Especialista en Anatomía Patológica
Directora Programa de Posgrado en Anatomía Patológica



Gabriela Solís Montero
Candidata

Tabla de contenidos

AGRADECIMIENTOS	I
HOJA DE APROBACIÓN	II
TABLA DE CONTENIDOS	III
RESUMEN	VII
LISTA DE TABLAS	IX
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XII
INTRODUCCIÓN	XIV
JUSTIFICACIÓN	XVII
OBJETIVOS	XVIII
MARCO TEÓRICO	
I. Sistema de estadificación TNM	1
Ia. Sistema de Estadificación: desde sus inicios hasta la actualidad	1
Ib. Generalidades del Sistema de Estadificación TNM	3
1. Definición	3
2. Categorías	3
2a. T: tumor primario	4
2b. N: ganglios linfáticos regionales	4
2c. M: metástasis a distancia	4
Ic. Estadios	5
Id. Clasificaciones de la estadificación TNM	5

1. Clasificación clínica (cTNM)	6
2. Clasificación patológica (pTNM)	7
2a. pT	7
2b.pN	7
2c.pM	8
3. Clasificación postratamiento o posneoadyuvancia (ycTNM y ypTNM)	8
3a. Clasificación clínica postratamiento (yc)	8
3b. Clasificación patológica postratamiento (yp)	9
4. Clasificación de recurrencia o retratamiento (rTNM)	9
5. Clasificación de autopsia (aTNM)	9
Ie. Reglas generales de estadificación.	10
If. Grupos de estadios pronósticos del AJCC.	13
Ig. Descriptores adicionales	13
1. Tipo histológico	13
2. Grado histológico (G)	14
3. Invasión linfovascular (LVI)	14
4. Tumor residual y márgenes quirúrgicos	14
II. Reporte de patología del cáncer	15

ESÓFAGO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA

I. Generalidades de la anatomía esofágica	18
II. Cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica	22
III. Sistema de estadificación TNM para el cáncer de esófago y unión gastroesofágica.	24
IIIa. Clasificaciones	26
1. Clasificación clínica (c, yc)	27
2. Clasificación patológica (p, yp)	27
IIIb. Categorías de TNM para cáncer de esófago y unión gastroesofágica	28

1. Categorías de tumor primario (T)	28
2. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N)	29
3. Categorías de metástasis a distancia (M)	30
IIIc. Factores pronósticos requeridos para definir los grupos de estadios pronóstico patológico y postneoadyuvancia	31
1. Carcinoma de células escamosas	31
1a. Grado histológico	32
1b. Localización	33
2. Adenocarcinoma	34
2a. Grado histológico	34
3. Carcinoma adenoescamoso	35
4. Otros tipos histológicos	35
III d. Factores adicionales recomendados para la atención clínica.	36
1. Longitud del tumor.	36
2. Invasión linfovascular	36
3. Histoviabilidad	37
4. Márgenes quirúrgicos: categoría R	38
5. Extensión extranodal	39
6. Her2	39
III e. Otros hallazgos adicionales.	39
IV. Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para cáncer de esófago y unión gastroesofágica.	40
V. Supervivencia	45
VI. Reporte del diagnóstico patológico para cáncer de esófago y unión gastroesofágica	45

PÁNCREAS EXOCRINO	
I. Generalidades de la anatomía del páncreas	51
II. Cáncer de páncreas exocrino	52
III. Sistema de estadificación del cáncer de páncreas exocrino	56
IIIa. Reglas de la clasificación.	56
1. Clasificación clínica	56
2. Clasificación patológica	58
IIIb. Categorías	59
1. Categorías del tumor primario (T)	59
2. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N)	61
3. Categorías de metástasis a distancia (M)	63
IIIc. Definiciones del sistema de estadificación TNM del AJCC para cáncer de páncreas exocrino.	64
IIId. Grupos de estadificación pronóstica de la AJCC para cáncer de páncreas exocrino.	65
IIIe. Factores pronósticos recomendados para la atención clínica.	65
1. Compromiso de las arterias viscerales	65
2. Niveles preoperatorios de CA 19-9	66
3. Integridad de la resección	66
4. Regresión del tumor después de la terapia neoadyuvante	67
5. Características histológicas	67
IIIf. Grado histológico (G)	68
IIIg. Tipo histopatológico	70
IV. Reporte del diagnóstico patológico para cáncer de páncreas exocrino.	72
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFÍA	78

Resumen

El siguiente trabajo consiste en una revisión bibliográfica de la última actualización del sistema de estadiaje TNM para el cáncer de esófago, unión gastroesofágica y páncreas exocrino.

El Manual de Estadificación del AJCC se ha convertido en el punto de referencia para clasificar y estadificar a los pacientes con cáncer, con base en la determinación de la extensión del cáncer en el momento del diagnóstico. Muchos consideran que el principal aporte del sistema TNM es la clasificación estandarizada para evaluar el cáncer a nivel poblacional en términos de la extensión de la enfermedad, tanto en la presentación inicial como después del tratamiento quirúrgico y el impacto global de las mejoras en el tratamiento del cáncer.

La revisión tiene como principal punto de referencia la Octava Edición de '*AJCC Cancer Staging Manual*' vigente a partir del 1 de enero del 2018 y la revisión de artículos científicos afines relacionados con dicho sistema de clasificación y las neoplasias previamente mencionadas.

La actualización del sistema de estadificación implica un proceso riguroso llevado a cabo por un panel de expertos para cada sistema según el sitio de la enfermedad. Este grupo de expertos está conformado por profesionales de diferentes especialidades médicas y diversas nacionalidades que revisan, reestructuran, investigan y validan los datos del sistema actual; utilizando como base los datos clínicos y patológicos recientemente adquiridos, junto con una mejor comprensión de la biología del cáncer y otros factores que inciden el pronóstico.

Mejorar los estándares mediante los cuales se actualiza el sistema de estadificación es un proceso dinámico, continuo e interminable. La octava edición del Manual de Estadificación del Cáncer pretende la construcción de un puente desde un enfoque basado en la población a uno más personalizado en el escenario de una era de oncología molecular de precisión.

Se han introducido cambios en la estadificación del cáncer de esófago y unión esófago gástrica con respecto a la relación entre el tumor y la unión gastroesofágica (UGE), el tipo histológico, el grado histológico, la extensión microscópica y la clasificación del estadio patológico. En el sistema de estadificación del páncreas exocrino se realizaron modificaciones dando lugar a nuevas definiciones para las clasificaciones T y N. Estos cambios se han centrado en mejorar la reproducibilidad de la categoría T y se agrega una categoría N2. Dichos cambios mejoraron la discriminación en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecao y permite una mejor estratificación del pronóstico.

El conocimiento por parte del médico patólogo y la puesta en práctica de dichas actualizaciones aplicadas a la práctica diaria es un pilar fundamental para la clasificación y la estadificación adecuadas que inciden directamente en el pronóstico del paciente y en la elección de la estrategia terapéutica.

Lista de tablas

Tabla #1. Categorías de tumor residual (R)	15
Tabla #2. Segmentos anatómicos del esófago y división endoscópica	18
Tabla #3. Relaciones anatómicas de los segmentos del esófago	20
Tabla #4 Cadenas linfáticas implicadas en el drenaje linfático del esófago por regiones anatómicas	21
Tabla #5. Categorías de T para cáncer de esófago y unión gastroesofágica	28
Tabla #6. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N) para cáncer de esófago y unión gastroesofágica	30
Tabla #7. Definición de los grados histológicos para el carcinoma de células escamosas de esófago	32
Tabla #8. Criterios anatómicos para definir localización del cáncer de esófago	34
Tabla #9. Definición de grados histológicos para adenocarcinoma de esófago y unión cardioesofágica	35
Tabla #10. Sistema de gradación de la OMS para carcinomas neuroendocrinos	36
Tabla #11. Clasificación del grado de regresión tumoral. Sistema modificado de Ryan	37
Tabla #12. Categorías del margen quirúrgico (R)	38
Tabla #13. Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para pTNM de adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica	41
Tabla #14 .Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para pTNM de carcinoma de células escamosas de esófago	43

Tabla # 15. Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para ypTNM de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica	44
Tabla # 16. Categorías de tumor primario (T) para cáncer de páncreas exocrino	64
Tabla # 17. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N) para cáncer de páncreas exocrino	64
Tabla # 18. Categorías de metástasis a distancia (M) para cáncer de páncreas exocrino	65
Tabla # 19. Grupos de estadificación pronóstica de la AJCC para cáncer de páncreas exocrino	65
Tabla #20. Definición de los grados histológicos para el adenocarcinoma ductal de páncreas	69
Tabla #21. Sistema de gradación de Klöppel para pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas	69

Lista de figuras

Figura #1 Segmentos anatómicos del esófago y división endoscópica	19
Figura # 2 Categorías T, N y M para cáncer de esófago y unión gastroesofágica	26
Figura # 3. Relaciones anatómicas del páncreas	51
Figura # 4. Drenaje linfático del páncreas	52
Figura # 5. Localización de los tumores de páncreas según división anatómica	55

Abreviaturas y acrónimos

AJCC	American Joint Committee for Cancer
CAP	College of American Pathologists
EUS	Ultrasonido endoscópico
FNA	Aspiración con aguja fina
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
LVI	Invasión linfovascular
OMS	Organización Mundial para la Salud
PanIN	Neoplasia intraepitelial pancreática
RM	Resonancia Magnética
SEER	Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
UGE	Unión gastroesofágica
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer

“La estadificación del cáncer no es una ciencia exacta. A medida que se disponga de nueva información sobre la etiología y diversos métodos de diagnóstico y tratamiento, la clasificación y la estadificación del cáncer cambiarán”.

American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. *Manual for Staging of Cancer*. Chicago, IL: American Joint Committee; 1977.

Introducción

La tarea inmediata del clínico al abordar a un paciente con diagnóstico nuevo de cáncer, es tomar una decisión sobre el pronóstico y el tratamiento más eficaz. Estas decisiones requieren, entre otras cosas, una evaluación objetiva de la extensión anatómica de la enfermedad y la herramienta que permite cumplir con este objetivo es la utilización de un sistema de clasificación aplicable a casi todos los sitios anatómicos, además del trabajo en conjunto de profesionales de diferentes especialidades médicas entre las que figura el médico patólogo.

La práctica de clasificar los casos de cáncer en grupos según su extensión anatómica, surgió al observar que las tasas de supervivencia eran más altas para los casos en que la enfermedad estaba localizada en comparación con aquellos en los que la enfermedad se había extendido más allá del órgano en el que se originó. Además esta práctica es fundamental para la atención del paciente, la investigación y el control del cáncer.

Desde mitad del siglo pasado, la comunidad médica se ha preocupado por contar con un sistema estandarizado que permita la clasificación del cáncer en grupos según la extensión anatómica del tumor primario, la ausencia o presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y la ausencia o presencia de metástasis a distancia. Considerando desde un inicio que este sistema es dinámico y cambiaría periódicamente en respuesta a los avances en la investigación del cáncer. Actualmente, la estadificación se dirige hacia una medicina de precisión fundamentada en características moleculares de la enfermedad, permitiendo el desarrollo y la aplicación de tratamientos cada vez más específicos.

El sistema de estadificación TNM es una forma de anotación abreviada que permite describir la extensión de un tumor maligno en un momento dado durante la evolución de la enfermedad, que refleja no sólo la tasa de crecimiento y extensión de la neoplasia, sino también el tipo de tumor y la relación huésped-tumor. La información recopilada por este

sistema ayuda al clínico en la elección y planificación del abordaje terapéutico, brinda información sobre el pronóstico de supervivencia, ayuda a evaluar los resultados del tratamiento instaurado, constituye una herramienta valiosa para comparar grupos de casos similares o diferentes y en particular con respecto a los resultados de diferentes procedimientos terapéuticos, contribuyendo a la continua investigación del cáncer, apoyando las actividades directas relacionadas con la atención del paciente, el desarrollo y la implementación de guías de práctica clínica y el registro de cáncer con fines de vigilancia y la planificación de programas para la atención de la enfermedad.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC), junto con la Union for International Cancer Control (UICC) y organizaciones internacionales afines, bajo acuerdo internacional realizan un esfuerzo por actualizar el sistema de clasificación y estadificación proporcionando un método que permita transmitir la información referente a la extensión de la enfermedad sin ambigüedades.

La actualización más reciente del sistema TNM es la octava edición de “*AJCC cancer staging manual*” publicada octubre del 2016. Constituye un compendio de toda la información actual disponible a ese momento sobre la estadificación de los cánceres en adultos en todos los sitios anatómicos clínicamente importantes. Si bien es cierto, mantiene el sólido principio de clasificación del cáncer utilizando el concepto anatómico de extensión de enfermedad tumoral, ganglios linfáticos y metástasis (TNM), incorpora biomarcadores moleculares para una estadificación más precisa de la enfermedad creando un "enfoque personalizado", útil para guiar una terapia de precisión a un nivel más individualizado. Además, conserva su papel fundamental en la definición del pronóstico.

En esta última actualización del sistema, para la estadificación del cáncer de esófago y unión esofagogástrica se proponen nuevos paradigmas con respecto a la definición de la ubicación anatómica de los carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas, principalmente en aquellos que involucran la unión gastroesofágica y se incorporaron nuevos subgrupos en la clasificación patológica de la extensión del tumor primario.

Uno de los cambios más importantes en la estadificación del cáncer de esófago y unión gastroesofágica es la inclusión de grupos de pacientes que han recibido neoadyuvancia permitiendo crear clasificaciones post tratamiento previo a la resección quirúrgica, lo que permite la comparación de los resultados entre los pacientes tratados con cirugía y los tratados previamente con quimioterapia y/o radioterapia.

Tanto para los carcinomas de células escamosas como para los adenocarcinomas, los grupos de estadificación pronósticos cTNM se basan en el TNM determinado clínicamente y los grupos pronósticos de estadificación patológica pos tratamiento están basados en pacientes que han recibido tratamiento preoperatorio y resección quirúrgica.

En cuanto al cáncer de páncreas se han definido criterios más exactos para definir la categoría T al eliminar el criterio de tumor “ que se extiende más allá” que resultó ser impreciso y difícil de reproducir entre patólogos dadas las características anatómicas propias del páncreas y condiciones propias del cáncer. Además, hubo cambios en la categoría N, se dividió N1 en dos subcategorías con una clara definición para cada una, basado en su importancia para el pronóstico.

Las modificaciones realizadas a los sistemas de estadificación para el cáncer de esófago, unión gastroesofágica y páncreas se hace basados en la evidencia obtenida a través de numerosos estudios, y que están necesariamente relacionados con el pronóstico y la supervivencia de los pacientes según los grupos de estadificación pronóstica del AJCC.

Es trascendental el conocimiento de estos cambios y aplicarlos en beneficio del paciente con el fin último de proporcionarle al paciente con cáncer una vida de calidad en la medida de lo posible.

Justificación

La estadificación del cáncer apegada a las actualizaciones basadas en la evidencia, según las normas internacionales y como establecidas en el sistema de estadiaje del cáncer de TNM, tiene implicaciones importantes en el pronóstico de supervivencia y en el abordaje terapéutico del paciente.

Una parte vital del proceso de estadificación está a cargo del médico patólogo, razón por la cual mantenerse actualizado y en capacidad de brindar un informe preciso que reúna todas las características anatómicas, morfológicas, histológicas y biológicas relevantes. Además debe , considerar que para algunos tipos de cáncer la determinación de otros factores, como son las características bioquímicas, moleculares, genéticas, inmunológicas o funcionales se han convertido en elementos importantes o esenciales para complementar la clasificación del mismo.

Es por esto que considero conveniente realizar una revisión bibliográfica de las actualizaciones de la clasificación patológica y de estadificación del cáncer de esófago, unión esofagogástrica y páncreas, e integrarlas a la propuesta de un reporte sinóptico aplicable a la práctica diaria en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México y con ello facilitar la comunicación del diagnóstico y clasificación patológica al médico tratante.

Objetivos

General

Realizar una revisión bibliográfica de los conceptos generales del sistema de estadificación TNM para el cáncer y en específico del sistema de estadificación del cáncer de esófago, unión gástricoesofágica y páncreas basada en la octava edición de *Cancer Manual Staging* de la American Joint Committee on Cancer publicada en octubre del 2016.

Específicos

1. Definir los cambios en la estadificación TNM para el cáncer de esófago y unión gástricoesofágica según la octava edición del AJCC Cancer Staging Manual .
2. Definir los cambios en la estadificación TNM para el cáncer de páncreas exocrino según la octava edición del AJCC Cancer Staging Manual.
3. Proponer un reporte sinóptico para cáncer de esófago y unión gástricoesofágica aplicable a la práctica en el diagnóstico de esta neoplasia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México.
4. Proponer un reporte sinóptico para cáncer de páncreas aplicable a la práctica en el diagnóstico de esta neoplasia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México.

Marco teórico

I. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM

Ia. Sistema de Estadificación del cáncer: desde sus inicios hasta la actualidad.

La clasificación TNM de cáncer fue desarrollada entre 1943 y 1952 por el Dr. Pierre Denoix, médico cirujano en el Instituto Gustave-Roussy. Posteriormente la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) estableció un Comité Especial de Clasificación de Estadíaje Clínico bajo el liderazgo del Dr. Denoix . Dicho comité y su descendiente directo, el Proyecto de Factores de Pronóstico TNM de la UICC, continuaron desarrollando la Clasificación TNM.¹

En 1968 se publicó por primera vez el “Livre de Poche”, un libro de bolsillo que representó la primera edición de la Clasificación TNM propuesta por la UICC. En 1974 y 1982 aparecieron respectivamente la segunda y tercera edición. Al mismo tiempo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) desarrolló la Clasificación FIGO para tumores malignos ginecológicos, y un poco más tarde, el American Joint Committee for Cancer comenzó a publicar definiciones separadas de categorías TNM. Finalmente, en 1987 se unificaron las clasificaciones TNM de la UICC y el AJCC . Actualmente, un acuerdo entre ambas instituciones y la FIGO garantiza la compatibilidad de las clasificaciones de estadificación para las neoplasias malignas ginecológicas, así como otros cánceres asegurando que sea un lenguaje común que todos los clínicos del mundo puedan utilizar.^{2,3}

El sistema de estadificación TNM es el más usado en el mundo y el más útil desde el punto de vista clínico. Clasifica los cánceres por el tamaño y la extensión del tumor primario (T), el compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M), los cuales junto con el comportamiento del tumor y factores relacionados con el paciente, constituyen un pilar clave para definir el pronóstico y en la elección del tratamiento apropiado.

Además, es una herramienta útil para :

- Obtener experiencia y evaluar los resultados de los tratamientos seleccionados para grupos con un determinado estadio facilitando la base de las pautas de tratamiento según la extensión de la enfermedad;
- Constituye un criterio de inclusión y exclusión para los ensayos clínicos;
- Es un apoyo para la investigación clínica;
- Facilita el intercambio y la comparación de información entre centros de tratamiento;
- Provee un enfoque coherente para la clasificación del cáncer proporcionando un método de comunicación claro de la experiencia clínica sin ambigüedades.⁴

Dada la constante evolución de la medicina en todos los ámbitos, la adquisición de nuevos datos clínicos y patológicos, una mejor comprensión de la biología del cáncer y la influencia de factores que afectan el pronóstico, el AJCC y la UICC en asociación con otras instituciones internacionales afines y la participación de grupos de expertos que analizan y validan la información disponible basada en la evidencia y con el respaldo de niveles de evidencia establecidos, realizan revisiones del sistema periódicamente en lapsos de 5 a 7 años. La última actualización fue publicada en octubre del 2016, a través de la octava edición del *Cancer Staging Manual*, la cual se aplica a pacientes con cáncer diagnosticados a partir del 1 de enero de 2018.⁴

Si bien el patólogo proporciona información relacionada con T, N y M, se requiere la síntesis de los hallazgos clínicos, el examen físico, los estudios de imagen, y de los hallazgos quirúrgicos para estadificar al paciente de manera tal que le proporcione al clínico la información sobre el pronóstico que le sirva de base para elegir el tratamiento. Generalmente es el médico tratante el único que tiene acceso a todos estos datos de forma integral en el expediente del paciente, y por lo tanto es el adecuado para asignar la estadificación final.

Tradicionalmente la estadificación del cáncer se ha basado únicamente en la extensión anatómica de la enfermedad, y continua siendo el enfoque principal de la octava edición. Sin embargo, un número cada vez mayor de factores no anatómicos relacionados con el cáncer y el huésped proporcionan información pronóstica crítica y pueden facilitar el uso

de terapias específicas. Entre los factores que influyen en el resultado del paciente y / o la respuesta al tratamiento se encuentran la extensión anatómica clínica y patológica de la enfermedad; la duración informada de los signos o síntomas; el sexo, la edad y el estado de salud del paciente; el tipo de tumor y grado; y propiedades biológicas específicas del cáncer y el huésped.⁴

Es importante reconocer que incluso con estos avances, la extensión anatómica de la enfermedad sigue siendo fundamental para definir el pronóstico, permite comparar a los pacientes con regímenes terapéuticos similares y la comparación en las poblaciones de pacientes para quienes no se pueden obtener nuevos factores de pronóstico debido al costo, la experiencia disponible, los sistemas de informes y / u otras cuestiones logísticas.

Ib. Sistema de estadificación TNM

1. Definición

El estadio TNM para cada tipo de cáncer se define por:

- el tamaño y /o extensión contigua del tumor primario (T),
- la presencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales, (N).
- la ausencia o presencia de metástasis a distancia en sitios y /u órganos fuera del área del tumor local y ganglios linfáticos definidos para cada sitio de cáncer (M).

2. Categorías

La asignación de las categorías T, N y M sigue las reglas generales, las cuales se aplican a todos los sitios de cáncer con relativamente pocas excepciones. No debe utilizarse el término estadio para describir las categorías T, N o M individuales.

Algunos sitios de enfermedad tienen subcategorías diseñadas para facilitar el reporte de información más detallada e información de pronóstico más específica.

Los criterios para T, N y M se definen por separado para los cánceres en diferentes ubicaciones anatómicas y / o para diferentes tipos histológicos.

Para cada categoría T, N y M hay un conjunto de subcategorías, definidas con mayor frecuencia por un número (por ejemplo, T1, N2); las cuales se detallarán en específico para los carcinomas de esófago, unión esófago gástrica y neoplasias de páncreas. En este apartado se describirá la definición para cada uno de ellos y sus conceptos básicos.

2a. T: Tumor primario.

Las categorías de tumores primarios tienen criterios específicos para describir la existencia, el tamaño o la extensión del tumor. Las reglas que definen la extensión contigua se definen específicamente para cada sitio de cáncer.

2b. N: Ganglios linfáticos regionales.

La clasificación del compromiso de los ganglios linfáticos regionales depende de su existencia y extensión. Se define para cada sitio de cáncer:

- ausencia o presencia de cáncer en el (los) ganglio (s) regional (es), y/o
- número de ganglios regionales positivos, y / o
- participación de grupos ganglionares regionales específicos, y / o
- tamaño de la metástasis o extensión nodal a través de la cápsula del ganglio regional, y / o
- metástasis en tránsito y satélite, como manifestación únicas de enfermedad regional intralinfática no ganglionar, que generalmente se encuentra entre el sitio del tumor primario y el drenaje de las cadenas ganglionares .

2c. M: Metástasis a distancia.

Se define por la ausencia o presencia de metástasis a distancia en sitios y / u órganos fuera del área del tumor local y nodos regionales como se establece para cada sitio de cáncer.

A menos que haya evidencia clínica o patológica de metástasis a distancia, el paciente se clasifica como M0 clínico y se denota como cM0. Una historia clínica adecuada y un examen físico necesarios para asignar un cM0.

Debe procurarse siempre la determinación de la categoría M para asignar un grupo de estadio. Los patólogos no deben informar una categoría M a menos que sea apropiado para

la muestra evaluada. Debe documentarse la metástasis a distancia como pM1 sólo si están presentes en la (s) muestra (s) proporcionadas al patólogo. Si el patólogo no revisa e informa sobre una muestra metastásica, o si se realiza una biopsia de una posible metástasis a distancia y la biopsia no muestra cáncer, no debe haber ninguna mención de la categoría M en el informe de patología o se designa la categoría M como "no aplicable".

El término MX no debe utilizarse en el informe de patología. Si mediante la biopsia no se demuestra la presencia de metástasis a distancia, el médico tratante asigna la clasificación cM0, tomando en cuenta el examen físico y las imágenes. No existe una clasificación pM0.

I.c Estadios

El término estadio se debe usar solo para describir la información resultante de las designaciones de las categorías T, N y M combinadas con cualquier factor pronóstico relevante para la enfermedad específica.

La descripción de los factores anatómicos es específica para cada sitio de la enfermedad, teniendo en cuenta el comportamiento y la historia natural de cada tipo de cáncer.

Antes de definir categorización de T, N y M para generar grupos de estadio pronóstico, es importante delinear los puntos temporales, denominados clasificaciones, en los que se recopila y reporta la información de estadificación.

I.d Clasificaciones de la estadificación TNM.

La estadificación se define en diferentes momentos en la evolución de la enfermedad, la clasificación se basa en la determinación de ese momento preciso en el continuo del tiempo de la atención del paciente .

Las categorías T, N y M se asignan para una clasificación particular: clínica, patológica, pos tratamiento, recurrencia y autopsia, utilizando la información obtenida durante el período de tiempo determinado.

Se utiliza un prefijo en minúscula para designar el punto temporal en el continuo del abordaje del paciente cuando se asigna el estadio, de la siguiente forma:

c: clasificación clínica,

p: clasificación patológica,

yc: clasificación clínica pos tratamiento neoadyuvante (radioterapia o sistémico),

yp: clasificación patológica pos tratamiento neoadyuvante (radiación o sistémico),

r: clasificación de recurrencia o retratamiento,

a: clasificación de autopsia.

Entre estas clasificaciones, las dos predominantes son la clasificación clínica y la clasificación patológica. La descripción detallada de las reglas que rigen la asignación de las categorías y subcategorías de las clasificaciones clínica, pos tratamiento, de recurrencia y de autopsia están fuera de los objetivos de esta revisión bibliográfica, por lo que se hará una mención de los conceptos básicos.

1. Clasificación clínica (cTNM).

Se basa en la información recopilada en la historia clínica, síntomas, exploración física, estudios de imágenes, endoscopia o exploración quirúrgica sin resección, biopsia del sitio primario, biopsia o escisión de un solo nodo regional o ganglios centinela, muestreo de ganglios regionales con T clínica, o biopsia de un sitio metastásico distante, obtenida desde la fecha del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento primario.

La información que generan los estudios de imágenes proporcionan información clave para asignar las categorías, por lo que se pueden utilizar para la estadificación clínica y además, son invaluable para guiar biopsias y resecciones quirúrgicas.

La importancia de esta clasificación radica en que:

- es esencial para seleccionar la terapia inicial,
- es crítico para la comparación entre cohortes de pacientes cuando algunos se someten a cirugía como componente del tratamiento inicial y otros no.

2. Clasificación patológica (pTNM).

Es la clasificación de T, N y M que se realiza después del tratamiento quirúrgico. El marco de tiempo está definido en las reglas que rigen la estadificación y está basada en una síntesis de la información del estadio clínico y complementada y/o modificada por los hallazgos quirúrgicos y la evaluación patológica de la (s) muestra (s) resecada (s). Esta clasificación es aplicable cuando la cirugía se realiza antes del inicio de la radiación adyuvante o la terapia sistémica y en ausencia de progresión del cáncer.

La resección quirúrgica requerida para la asignación de esta clasificación es específica para cada sitio de la enfermedad, y abarca desde la resección del tumor hasta la resección completa del órgano y generalmente incluye la resección de al menos algunos de los ganglios linfáticos regionales. El propósito de la clasificación patológica es proporcionar datos precisos y objetivos adicionales para el pronóstico, los resultados y para guiar la terapia posterior.

2a. pT

Se determina de manera óptima en la resección de una sola muestra, pero si se reseca en varios especímenes parciales en el mismo acto quirúrgico o por separado, se debe hacer una estimación razonable del tamaño y la extensión y puede definirse con base en la mejor combinación de hallazgos macroscópicos y microscópicos, o incluso puede ayudarse de la reconstrucción del tumor por imágenes radiológicas o con la colaboración del cirujano.

2b. pN

Para asignar una categoría de pN, debe haber confirmación histológica de la presencia o ausencia de cáncer en al menos un ganglio linfático y la evaluación patológica del tumor primario (pT), excepto en casos de un primario desconocido (T0).

La evaluación microscópica de un ganglio linfático regional incluye: citología FNA, biopsia central, biopsia incisional, biopsia por escisión, biopsia ganglio centinela, y disección de ganglios linfáticos regionales.

Muchos sitios de cáncer tienen recomendaciones específicas con respecto al número mínimo de ganglios linfáticos que se deben extraer durante la disección de los ganglios linfáticos para proporcionar información de pronóstico óptimo. Sin embargo, la categorización patológica se aplica incluso en casos en los que se resecan menos del número recomendado de ganglios linfáticos. La biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa de un ganglio linfático satisfacen el requisito de que al menos un nodo regional sea examinado microscópicamente.

2c. pM

Cualquiera de las categorías M (cM0, cM1 o pM1) puede usarse con la agrupación de estadio patológico. *Los términos pM0 y MX no son categorías válidas en el sistema TNM.*

Sin metástasis a distancia: si no hay síntomas o signos de metástasis a distancia, el caso se clasifica clínicamente como cM0, con base en la historia clínica, examen físico y estudios de imágenes realizados. No se requieren estudios de imagen para asignar cM0.

Los pacientes con evidencia clínica de metástasis a distancia por antecedentes, examen físico, estudios de imagen o procedimientos invasivos, pero sin evidencia microscópica de las presuntas metástasis a distancia, se clasifican como clínicamente M1 (cM1). Y, si hay evidencia microscópica por citología de biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia incisional, biopsia escisional o resección que confirma la enfermedad metastásica a distancia se clasifican como M1 (pM1).

3. Clasificación pos tratamiento o pos neoadyuvancia (ycTNM y ypTNM):

Es la clasificación de T, N y M después del tratamiento sistémico o de radiación previsto como terapia definitiva, o después de la terapia neoadyuvante seguida de cirugía. Se denota mediante el uso de un prefijo yc o yp minúscula, respectivamente.

3a. Clasificación clínica postratamiento (yc)

Corresponde a la información recopilada mediante las reglas y los métodos de clasificación clínica después de la terapia sistémica y / o con radiación neoadyuvante, y antes de la resección quirúrgica o si no se realiza ninguna cirugía.

Se basa en la historia clínica y el examen físico y cualquier estudio de imágenes. Los estudios de imágenes pueden considerarse una práctica estándar, pero no se requieren.

3b. Clasificación patológica y (yp)

Se trata de la información regenerada utilizando reglas y métodos de clasificación patológica después de la terapia sistémica y / o por radiación neoadyuvante, y después de la resección quirúrgica. Se basa en la información sobre el estadio clínico y se complementa o modifica por los hallazgos quirúrgicos y la evaluación patológica de la muestra resecada.

La categoría M para la clasificación de terapia post neoadyuvante sigue siendo la misma asignada en el estadio clínico antes del inicio de la terapia neoadyuvante.

4. Clasificación de recurrencia o retratamiento (rTNM):

Se asigna si un cáncer recurre después de un intervalo durante el cual el paciente ha sido considerado libre de cáncer (intervalo libre de enfermedad), o si el cáncer avanza y el paciente nunca ha estado libre de enfermedad. Se apoya en toda la información disponible en el momento de la recurrencia o retratamiento para determinar el estadio rTNM, incluida la información clínica y patológica. No es necesaria la confirmación con la biopsia pero se recomienda si es clínicamente factible.

Se establece según el momento en el que se evalúe al paciente: clínica (rc) fundamentada en la historia clínica, el examen físico y cualquier estudio de imagen; y la patológica (rp) que utiliza clasificación r clínica y complementada y/o modificada por hallazgos quirúrgicos, y la evaluación patológica de la muestra resecada.

5. Clasificación de autopsia (aTNM)

Se asigna al cáncer no sospechado o evidente antes de la muerte y que constituye un hallazgo incidental en la necropsia.

Ie. Reglas generales de estadificación.

Estas reglas aplican para las categorías T, N y M para todos los sitios anatómicos y clasificaciones.

1. Confirmación microscópica: es necesaria para la clasificación TNM, incluyendo la clasificación clínica (con raras excepciones).

2. Marco de tiempo para determinar el estadio clínico (o ventana de estadificación): corresponde al tiempo que se dispone para reunir la información sobre la extensión del cáncer y comprende desde la fecha de diagnóstico previo al inicio del tratamiento primario, o la decisión de vigilar al paciente, o que reciba atención de apoyo o hasta uno de los siguientes puntos de tiempo (el que sea más corto):

- dentro de 4 meses después del diagnóstico,
- a la fecha de la progresión del cáncer. Si el cáncer progresa antes del final de la ventana de 4 meses los datos sobre la extensión del cáncer solo se incluyen antes de la fecha de progresión observada.

3. Marco de tiempo para determinar el estadio patológico (o ventana de preparación): es la información recolectada desde la fecha del diagnóstico, que incluye datos de estadificación clínica, información de resección quirúrgica y examen de las muestras resecadas si la cirugía se realiza antes del inicio de la radioterapia y / o terapia sistémica, o hasta:

- dentro de 4 meses después del diagnóstico,
- la fecha de la progresión del cáncer si el cáncer avanza antes del final de la ventana de 4 meses; los datos sobre la extensión del cáncer se incluyen solo antes de la fecha de la progresión observada e incluyen cualquier información obtenida sobre la extensión del cáncer hasta la finalización de la cirugía definitiva como parte del tratamiento primario si esa cirugía se produce más allá de 4 meses después del diagnóstico y el cáncer no ha progresado claramente durante la ventana de tiempo.

4. Marco de tiempo para la estadificación post terapia neoadyuvante : tiempo comprendido después de completar la terapia neoadyuvante, los pacientes deben clasificarse como:

- yc: clasificación clínica pos tratamiento (tiempo comprendido después de completar la terapia neoadyuvante)

- yp: clasificación patológica pos tratamiento (después de completar la terapia neoadyuvante y seguida de cirugía).

5. Progresión de la enfermedad: si hay una progresión documentada del cáncer antes del tratamiento o la cirugía, solo la información obtenida antes de la progresión se utiliza para la estadificación clínica y patológica.

La progresión no incluye el crecimiento durante el tiempo necesario para el diagnóstico, sino un cambio importante en el estado clínico. La determinación de la progresión se basa en el criterio del médico tratante y puede resultar en un cambio importante en el plan de tratamiento.

6. Si las categorías T, N o M y / o grupos de estadio son inciertas, las reglas para la toma de decisiones clínicas son : si no se dispone de información para la documentación de una subcategoría, se debe asignar la categoría principal. Si la información específica para asignar el grupo de estadio no está disponible (incluidas las subcategorías o las categorías de factores pronósticos), el grupo de estadio no debe asignarse, pero debe documentarse como desconocido.

7. La información de la categoría del factor pronóstico no está disponible: entonces la categoría utilizada para asignar el grupo de estadios es:

- X o se define utilizando el criterio clínico.

8. Grado: el sistema de clasificación histológica recomendado para cada sitio de enfermedad y / o tipo de cáncer es específica y debe ser utilizado por el patólogo para asignar el grado.

9. Tumores primarios sincrónicos en un solo órgano:

Ocurren en el mismo órgano y se definen por una fecha de diagnóstico menor o igual a 4 meses de diferencia, o en el momento de la cirugía para el primer cáncer si esa cirugía forma parte de la terapia.

- Se clasifica y se asigna la estadificación según el tumor con la categoría T más alta,
- Se usa el sufijo (m), para referirse a que se trata de tumores múltiples, por ejemplo : pT3 (m) N0 M0 . Este sufijo se aplica a múltiples cánceres invasores, no es aplicable para múltiples focos de cáncer in situ o para un cáncer mixto invasivo e in situ.
- Si el número de tumores sincrónicos es importante, una designación alternativa aceptable es especificar el número de tumores. Por ejemplo, pT3 (4) N0 M0 que indica cuatro tumores primarios sincrónicos.

10. Tumores primarios sincrónicos en órganos pares: los cánceres que ocurren al mismo tiempo en cada uno de los órganos pares se clasifican como cánceres separados. La excepción es para los tumores de tiroides, hígado y ovario, la multiplicidad es un criterio de categoría T, por lo que los tumores sincrónicos múltiples no se clasifican de forma independiente.

11. Tumor primario metacrónico: los cánceres primarios, secundarios o subsecuentes que ocurren en el mismo órgano o en órganos diferentes que se diagnostican con más de 4 meses de diferencia entre sí. Se clasifican de forma independiente.

Un segundo cáncer diagnosticado en el mismo órgano que ocurre después del tratamiento del cáncer original se clasifican como nuevo y no se clasifica utilizando el prefijo y.

12. Primario desconocido o sin evidencia de tumor primario: si no hay evidencia de un tumor primario, o el sitio del tumor primario es desconocido, la estadificación puede basarse en la sospecha clínica del sitio del órgano del tumor primario, con el tumor clasificado como T0.

13. Fecha de diagnóstico: es importante documentar la fecha del diagnóstico, ya que esta información se utiliza para los cálculos de supervivencia y los períodos de tiempo para la estadificación. Es la fecha en que un médico determina que el paciente tiene cáncer, puede ser la fecha de una biopsia de diagnóstico u otra confirmación microscópica o de evidencia clara en la obtención de imágenes.

If. Grupos de estadios pronósticos del AJCC

Se determinan para cada una de las clasificaciones: grupo de estadio clínico y grupo de estadio patológico y se basan en combinaciones de T, N, M y factores de pronóstico relevantes y específicos para ciertos tipos de cáncer. Definen grupos de pacientes con resultados similares, ayudan a definir el pronóstico y el tratamiento apropiado, permiten comparar grupos similares de pacientes entre instituciones . Se determinan para cada una de las clasificaciones: grupo de estadio clínico y grupo de estadio patológico

El grado del tumor, la edad al momento del diagnóstico, el tipo histológico, la tasa mitótica, los marcadores tumorales séricos, los receptores hormonales, los factores hereditarios, el antígeno prostático específico y la puntuación de Gleason constituyen factores pronósticos que son específicos para cada sitio de enfermedad y no son aplicables a todas las localizaciones anatómicas.

Se indican mediante números romanos de I a IV en orden creciente en relación a la extensión de la enfermedad y generalmente con un pronóstico general que empeora. El estadio I generalmente comprende cánceres más pequeños o menos invasivos en profundidad y sin enfermedad en ganglios linfáticos regionales; los estadios II y III definen a los pacientes con aumento del tumor o con extensión ganglionar, y el estadio IV identifica a los que presentan metástasis a distancia (M1) en el momento del diagnóstico.

Los subgrupos de la etapa I a la etapa IV se indican con letras mayúsculas, por ejemplo, A, B o C, de acuerdo con las definiciones de agrupación del estadio del sitio del cáncer y se usan para expandir las agrupaciones principales y proporcionar información de pronóstico más específica.

Ig. Descriptores adicionales

1. Tipo histopatológico.

Se determina mediante una evaluación microscópica según la cual un tumor se clasifica de acuerdo con el tipo de tejido normal o tipo de célula que más se parece. Para la tipificación

histopatológica se utiliza la Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

2. Grado histológico (G)

Se usa en algunos tipos de cáncer, es una evaluación cualitativa del grado de diferenciación del tumor. Puede reflejar hasta qué punto un tumor se parece al tejido normal en ese sitio. Puede proporcionar información importante sobre el riesgo de metástasis y pronóstico del cáncer. El esquema más común utiliza grados numéricos desde los bien diferenciados (grado 1) hasta los menos diferenciados (grado 3 ó 4).

Si hay evidencia de más de un grado o nivel de diferenciación del tumor, se registra el grado más alto, asumiendo que el sistema de clasificación recomendado se usó tanto para la biopsia como para la resección.

3. Invasión linfovascular (LVI por sus siglas en inglés)

Se refiere a la presencia de células malignas dentro de un espacio revestido de endotelio, y se relaciona con la capacidad del cáncer para metastatizar. Incluye invasión linfática, invasión vascular o invasión linfático-vascular. Por convención de AJCC / UICC, la LVI no afecta la categoría T a menos que se incluya específicamente en la definición de una categoría T.

4. Tumor residual y márgenes quirúrgicos

Se describe con el prefijo R mayúscula y puede complementar las clasificaciones cTNM y pTNM para categorizar la ausencia o presencia tumoral residual después del tratamiento.

Es importante tener en cuenta que la designación R no está incorporada en el estadificación TNM, sin embargo, pueden proporcionar información importante que afecta el tratamiento y pronóstico subsecuentes.

El tumor residual puede persistir en el sitio primario y / o en los sitios regionales de la enfermedad después del tratamiento como resultado de una resección incompleta por que el

tumor puede extenderse más allá del margen de resección o por que la extensión sobrepasa la posibilidad de resección.

En la siguiente tabla se detalla las categorías de R.

Tabla #1. Categorías de tumor residual (R).

R	Definición de R
RX	No se puede evaluar la presencia de tumor residual.
R0	No hay tumor residual.
R1	Tumor residual microscópico.
R2	Tumor residual macroscópico en el sitio primario del cáncer o en sitios nodales regionales

Tomada de Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.

II. REPORTE DE PATOLOGÍA DEL CÁNCER

El informe de patología quirúrgica debe describir de manera amplia pero lo más concisa posible, todas las características importantes macroscópicas y microscópicas de un caso que sean de importancia para el clínico. El patólogo debe evitar una jerga histológica innecesaria que no tenga consecuencias clínicas y concentrarse en los aspectos que inciden en la terapia y el pronóstico. Ackerman y Rosai citan al patólogo Richard Reed quien publicó el libro *New concepts in surgical pathology of the skin* en 1976:

*“...La capacidad de integrar resultados microscópicos en una interpretación significativa es la característica distintiva de un patólogo y es el arte de la patología”.*⁵

El tratamiento del cáncer se ha vuelto cada vez más complejo a lo largo de las últimas dos décadas y las decisiones terapéuticas se toman con base a los aportes de un equipo multidisciplinario que incluye cirujanos, oncólogos, radiólogos y patólogos. El informe de patología sobre un cáncer específico proporciona información crítica relacionada con el

diagnóstico y el pronóstico, que en última instancia dictan el tratamiento. Es por esto que los informes de patología han evolucionado y deben caracterizarse por cuatro elementos esenciales : puntualidad, exactitud, integridad y utilidad.⁶

Hay un amplio espectro de formatos para reportar los resultados del análisis patológicos, tradicionalmente se ha usado un formato narrativo simple basado en un campo de datos de un solo texto sin datos obligatorios científicamente validados según lo define el CAP y que está conformado por tres secciones: la descripción macroscópica, los hallazgos histológicos y la conclusión. Sin embargo, este sistema es propenso a la mala interpretación y no siempre contiene toda la información necesaria. Para subsanar estas fallas y en respuesta a la demanda de información cada vez más específica, ha habido una evolución en los reportes, adoptando un formato estructurado y apoyado en una lista de verificación o plantillas estandarizadas que sirven como guías para asegurar el registro de todos los parámetros obligatorios.^{6,7}

En la actualidad , el informe de patología quirúrgica no solo documenta la presencia y la tipificación precisa del cáncer, sino que también contiene información relacionada con el grado histológico del tumor, el tamaño, la extensión local, el estado de los márgenes junto con otros resultados morfológicos y complementarios como los descriptores adicionales específicos según la localización y tipo de cáncer . La entrega de esta información al clínico se fundamenta en el requerimiento de contar con información de valor pronóstico relacionada con el diagnóstico.⁷

La introducción del uso de reportes sinópticos es reciente, emplean un lenguaje estandarizado, permiten una representación esquemática de la información que proporcionan y dan una visión general bien estructurada de los parámetros obligatorios en el reporte de patología, lo que facilita el uso y la accesibilidad de la información y minimiza la omisión de datos críticos necesarios para la toma de decisiones clínicas. Son intuitivamente más fáciles de interpretar que los narrativos, minimizando el riesgo de mala interpretación y error clínico. Además, pueden ahorrar tiempo, ya que los factores diagnósticos importantes se presentan en una lista con encabezados y respuestas de escogencia múltiple.⁷

La forma en que se consigna la información en un reporte sinóptico facilita la utilización por otras instancias además del médico tratante, como departamentos de registro de tumores, epidemiólogos, entre otros.

Existen organizaciones involucradas en el desarrollo de estándares de contenido y listas de verificación para los reportes de patología de los diferentes tipos de cáncer, entre ellas el Colegio Americano de Patólogos a través del Comité de cáncer que ha elaborado más de 70 listas de verificación específicas que cubren más de 40 tipos de tumores. Estas listas se mantienen actualizadas gracias a la colaboración de paneles de expertos que incluyen los cambios del sistema de estadificación TNM y nuevos factores morfológicos basados en la evidencia junto con marcadores tumorales en tipos de cáncer seleccionados.

Desde la década de 1990 se han realizado varios estudios para analizar el impacto de la implementación de los reportes sinópticos, Hammond et al, lograron demostrar que las tasas de integridad de los informes de patología del cáncer mejoraron y como resultado hubo menos llamadas telefónicas al departamento de patología para solicitar aclaraciones del diagnóstico o la información pronóstica de casos individuales ^{6,8}

La implementación de los reportes sinópticos de cáncer en los servicios de Anatomía Patológica aumenta la calidad, integridad y coherencia de los informes, lo cual facilita la síntesis de información que junto con los datos clínicos y estudios de imágenes conducen a la estadificación final por parte del médico tratante, quien al concluir el proceso para cada etapa es quien dispone de toda la información requerida para este fin. ⁷

Esófago y UGE

I.GENERALIDADES DE LA ANATOMÍA ESOFÁGICA.

El esófago es un conducto muscular recubierto de mucosa , en el adulto promedio mide de 25 a 30 cm y atraviesa tres compartimentos anatómicos: cervical, torácico y abdominal. A su vez el segmento torácico se divide arbitrariamente en tres tercios iguales: superior, medio e inferior.

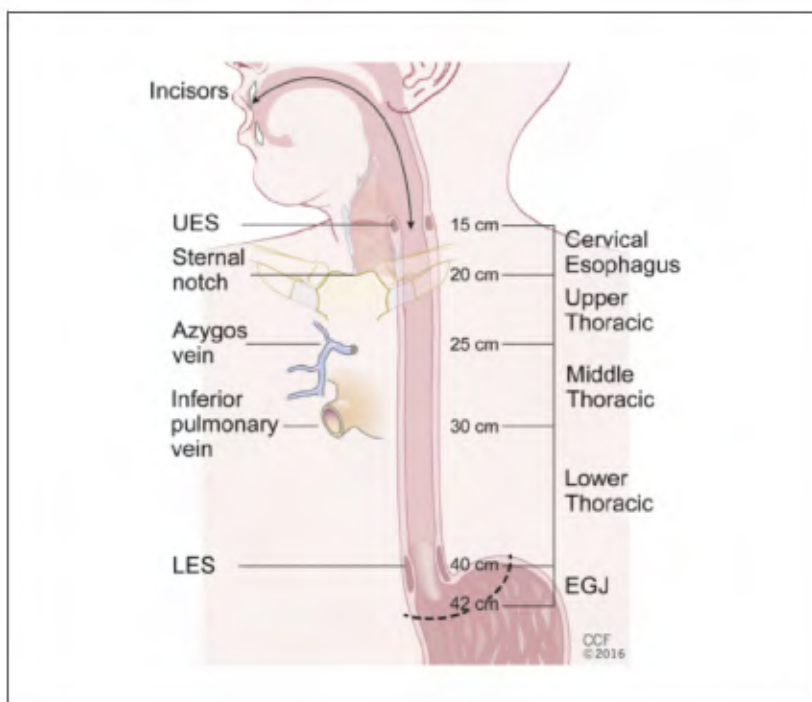
Existe una división endoscópica del esófago según la distancia desde los incisivos superiores en segmentos. La cual toma en cuenta cierta variabilidad dependiente del hábito corporal, el género y la edad del paciente⁹ , los cuales se detallan en la tabla #2 y figura #1.

Tabla #2 . Segmentos anatómicos del esófago y división endoscópica.

Nombre Anatómico	Nombre Esofágico	Límites anatómicos	Esofagectomía Típica (cm)
Cervical	Superior	Hipofaringe a escotadura esternal	15 a <20
Torácico	Superior	Escotadura esternal a vena ácigos	20 a <25
	Medio	Borde inferior de la vena ácigos a vena pulmonar inferior	25 a <30
	Inferior	Borde inferior de la vena pulmonar inferior a unión gastroesofágica	30 a <40
Abdominal	Inferior	Unión gastroesofágica a 2 cm por debajo de la unión gastroesofágica	40 a < 45
	Unión gastroesofágica/ cardias	Unión gastroesofágica a 2 cm por de bajo de la unión gastroesofágica.	40 a <45

Tomada de Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.

Figura #1 . Segmentos anatómicos del esófago y división endoscópica.



Tomado de : Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH and Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. Journal of Thoracic Oncology. 2017; 12(1):36-42.*

La pared consta de tres capas: mucosa, submucosa y muscular propia. La mucosa está revestida por un epitelio plano estratificado no queratinizado y consta de una lámina propia, muscular de la mucosa y una membrana basal que separa el epitelio del resto de los componentes de la pared. La submucosa no tiene puntos de referencia pero se divide en tercio interno, medio y externo. El esófago está desprovisto de serosa, lo recubre un tejido conectivo periesofágico que recibe el nombre de adventicia y está dispuesta directamente sobre la muscular propia.

Su trayecto y ubicación anatómica determinan importantes relaciones anatómicas, que varían según el segmento que corresponda y de trascendencia en patología quirúrgica, ya que la importancia clínica de la localización anatómica de un cáncer de esófago radica en las estructuras anatómicas relacionadas con cada segmento más que con su ubicación en el esófago.⁹. En la tabla 3 se resumen las relaciones anatómicas más importantes.

Tabla #3. Relaciones anatómicas de los segmentos del esófago.

Nombre Anatómico	Nombre Esofágico	Relaciones Anatómicas
Cervical	Superior	Tráquea, arterias carótidas y vértebras.
Torácico	Superior	Tráquea, arco aórtico, los grandes vasos y las vértebras.
	Medio	Carina, hilio pulmonar, aorta torácica descendente y las vértebras.
	Inferior	Pericardio, la aorta torácica descendente y las vértebras.
Abdominal	Inferior	Transcavidad de los epiplones y el lóbulo izquierdo del
	UGE/ cardias	hígado.

Las rutas de drenaje linfático son complejas y presentan algunas particularidades que necesariamente deben de ser tomadas en cuenta para una correcta valoración diagnóstica y para la toma de decisiones referente al abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de esófago.

Los ganglios linfáticos regionales para todas las ubicaciones en el esófago se extienden desde los ganglios cervicales periesofágicos hasta los ganglios linfáticos celíacos . Están implicadas cadenas linfáticas de tres regiones anatómicas: el cuello, el tórax y el abdomen, que se resumen en la tabla 4. Se organizan en estaciones de acuerdo a su localización y relación con estructuras anatómicas definidas . En la séptima edición del AJCC Cancer Staging Manual se proponía un mapa de la localización de los nódulos linfáticos que resultó controversial por que incluía estaciones de ganglios linfáticos pulmonares, algunos de los cuales no son ganglios linfáticos regionales del esófago, por lo que en la octava edición se propone un nuevo mapa.¹⁰

Hay dos rutas de drenaje: una en la capa submucosa, con una extensa red intramural de canales que se extiende longitudinalmente de forma ininterrumpida desde la hipofaringe hasta el estómago, drena en los ganglios del mediastino superior y desde ahí a los ganglios supraclaviculares y ganglios del área perigástrica . Esta disposición anatómica permite metástasis linfáticas perpendiculares a la profundidad de invasión tumoral. Más del 43% de

las disecciones en autopsias demuestran un drenaje directo del plexo submucoso hacia el ducto torácico, condición que también facilita las metástasis.

La segunda ruta se encuentra en la capa muscular propia, como una red de vasos linfáticos más limitada que drenan de forma segmentaria en los ganglios periesofágicos.

Hay una comunicación restringida entre ambas redes y en términos generales, los dos tercios superiores drenan en sentido craneal y el tercio inferior lo hace en sentido caudal.¹¹

Tabla # 4. Cadenas linfáticas implicadas en el drenaje linfático del esófago por regiones anatómicas.

Región anatómica	Cadenas linfáticas
Cuello	Cadenas supraclaviculares
Tórax	Mediastino anterior: cadenas paratraqueales superior, derecha e izquierda, paratraqueales inferiores derecha e izquierda, cadenas prevascular y prevertebral.
	Aórticas: cadena subaórtica y paraórtica
	Mediastino inferior: cadena subcarinal, paraesofágica media, paraesofágica inferior, del ligamento pulmonar e hilar derecha e izquierda
Abdominal Superior	Cadenas paracardial, gástrica izquierda, hepática común y celiaca

Tomada de Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.

II. CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA.

El cáncer de esófago suele diagnosticarse en estadios avanzados y es uno de los cánceres más letales en todo el mundo debido a su comportamiento agresivo, lo que en parte se explica por la ausencia de serosa que permite su rápida propagación a estructuras vecinas del mediastino, y una extensa red de drenaje linfático que facilita la diseminación tumoral incluso en estadios tempranos.

A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, ocupa el sexto lugar de causa de muerte por cáncer en todo el mundo y el pronóstico sigue siendo pobre con una supervivencia a 5 años inferior al 20%.^{12,13}

En Costa Rica para el año 2014 el cáncer de esófago no se encuentra entre las diez neoplasias más frecuentes que afectan a la población en general. Se diagnosticaron 4850 tumores malignos en la población masculina, de los cuales 28 correspondieron a neoplasias localizadas en el esófago, para una tasa de 1.16 por cada 100 000 varones . El grupo etario en el que mayor número de casos se diagnosticaron fue en la población mayor de 75 años. En las mujeres se diagnosticaron en total 6056 neoplasias malignas, 6 de las cuales se localizaron en dicho órgano, con una tasa de 0.25 por cada 100 000 mujeres y cuatro de estos casos se presentaron en mujeres mayores de 70 años.(Fuente: Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores).

El cáncer de esófago se presenta principalmente en una de dos formas, los que surgen del revestimiento epitelial escamoso estratificado y los adenocarcinomas que afectan a las células glandulares columnares que reemplazan el epitelio escamoso. Un porcentaje mucho menor corresponde a otros tipos de neoplasias malignas que pueden desarrollarse en el esófago como neoplasias neuroendocrinas, melanomas, leiomiomas, linfomas y metástasis.¹⁴

El tipo histológico predominante de cáncer de esófago en todo el mundo es el carcinoma de células escamosas, cuya incidencia aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima década de la vida ¹²

Aproximadamente tres cuartas partes de todos los adenocarcinomas se encuentran en el esófago distal, mientras que los carcinomas de células escamosas se distribuyen más uniformemente entre el tercio medio y el tercio inferior. El esófago cervical es un sitio infrecuente de enfermedad.

La historia natural del carcinoma de células escamosas y los adenocarcinomas difieren sustancialmente. Para los carcinomas de células escamosas se considera un modelo de transición del epitelio escamoso sometido a cambios inflamatorios que progresan a displasia y al cambio in situ maligno.¹² Mientras que la mayoría de los adenocarcinomas surgen en el epitelio metaplásico de un esófago de Barret que reemplaza el epitelio escamoso durante la esofagitis por reflujo y puede progresar a displasia.¹⁵

III.SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA.

Previo a la séptima edición de AJCC Cancer Staging Manual, el segmento comprendido entre los 5 cm del esófago distal y los 5 cm proximales del estómago era un área de discordia y el cáncer que se originaba en este segmento se clasificaba de manera variable como tumores gástricos o esofágicos, según la orientación del médico tratante.

En la década de 1980, en un intento por promover la homogeneidad diagnóstica, Siewert y colaboradores describieron un sistema de clasificación de tres categorías para el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE), basado en la relación entre el origen del tumor y la unión gastroesofágica encontrada en la endoscopia previa a la resección .

Esta clasificación permitía una evaluación preoperatoria unificada y ayudaba a decidir el tipo de intervención quirúrgica . Sin embargo, la unión gastroesofágica no siempre es fácil de localizar con precisión en la endoscopia, radiológicamente o por evaluación laparoscópica, y esto sumado a la divergencia demostrada entre observadores y a la presencia de condiciones como esófago de Barret, hernia hiatal o el mismo tumor que pueden distorsionar los hallazgos anatómicos. Por lo tanto las decisiones basadas en este sistema de clasificación para decidir el manejo quirúrgico supone el riesgo de una resección incompleta a través de una linfadenectomía inadecuada si el tumor se clasifica incorrectamente.¹⁶

En la séptima edición de AJCC Cancer Staging Manual se consideró que el cáncer originado en el esófago torácico inferior, unión gastroesofágica o dentro de los 5 cm proximales del estómago y que se extiende a la unión gastroesofágica o al esófago se estadificaban según la clasificación para adenocarcinoma de esófago y todos aquellos tumores originados en el estómago a más de 5 cm distales a la unión gastroesofágica u originados dentro de los 5 cm proximales del estómago pero sin extensión a la unión gastroesofágica o esófago eran clasificados dentro del sistema de estadificación para cáncer gástrico.¹⁷

La octava edición del AJCC Cancer Staging Manual, está cimentada sobre la séptima edición y una base de datos expandida de Worldwide Esophageal Cancer Collaboration, que no sólo implica un incremento sustancial en el número de pacientes incluidos sino también en las variables consideradas.

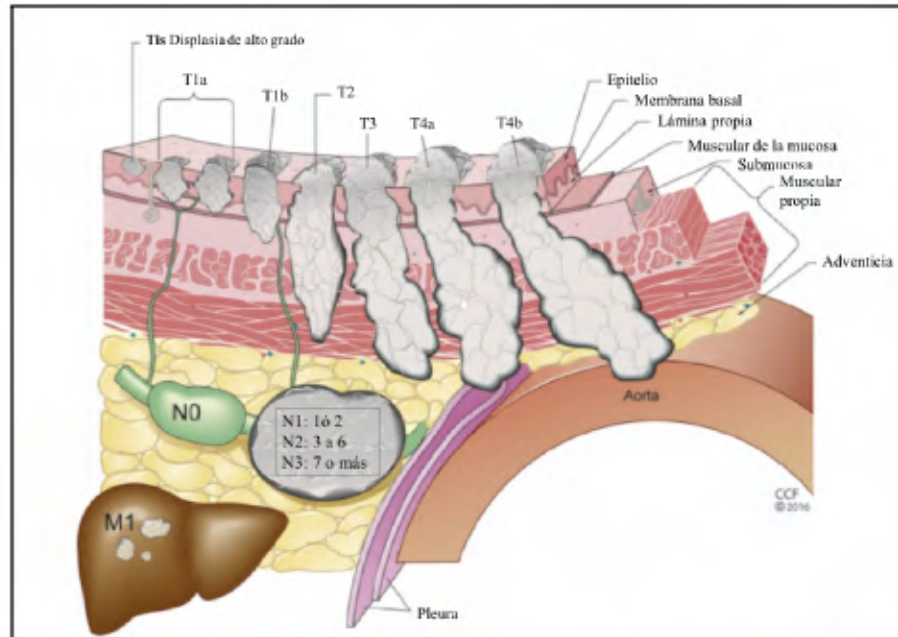
A lo que en ediciones previas se les reconoce como clasificaciones, ahora se les llama categorías y subcategorías. Las categorías anatómicas se mantienen sin variación con respecto a la edición anterior e incluye:

- el tumor primario (T),
- nódulos linfáticos regionales (N) y
- las metástasis a distancia (M).

Además, se revisan las pautas para la clasificación de los cánceres que involucran unión gastroesofágica. El Upper Gastrointestinal Expert Panel decide considerar que los cánceres con su centro de origen localizado a menos de 2 cm por debajo de la unión cardioesofágica deben clasificarse según el sistema de estadificación para cáncer de esófago. Pero, si el origen del tumor se encuentra a más de 2 cm de la unión gastroesofágica, incluso si ésta se encuentra comprometida debe estadificarse como cáncer de estómago.⁹ Establecen estos parámetros como un marcador de posición hasta que el análisis genómico completo pudiera identificar la célula de origen en lugar de las ubicaciones de medición arbitrarias.¹⁰

Las categorías TNM y subcategorías se representan en la siguiente figura. Se definen como lo establecido en las reglas generales del sistema TNM del AJCC descritas previamente. Sin embargo, con respecto a la edición anterior, pT1 se ha subcategorizado pT1a y pT1b y se incorporaron a los grupos de estadificación de pronóstico.

Figura #2. Categorías T, N y M para cáncer de esófago y unión gastroesofágica



Tomada de Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH and Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. Journal of Thoracic Oncology. 2017; 12(1):36-42.*

IIIa. Clasificaciones

Con respecto a las clasificaciones en la octava edición se incluyen pacientes que han sido tratados con neoadyuvancia y /o tratamiento adyuvante pos operatorio, permitiendo definir estadios ycTNM y ypTNM, lo cual es un aporte de suma importancia dada la tendencia actual de tratar el cáncer de esófago localmente avanzado con terapia neoadyuvante. El resultado del análisis de este conjunto de datos evidenció diferencias significativas en los resultados cuando se comparan grupos con estadios equivalentes de pacientes que recibieron neoadyuvancia o que fueron tratados solamente con cirugía, conduciendo a la necesidad de construir grupos de estadio diferentes para ypTNM.

En la octava edición, se asignan las clasificaciones clínica y patológica por separado para los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas. De igual manera para la clasificación posneoadyuvancia solo que los grupos pronósticos de estadificación clínica y patológica son iguales.

1. Clasificación clínica (c, yc)

Esta clasificación se ajusta a las pautas descritas previamente, se basa en la historia clínica y el examen físico del paciente. Síntomas como disfagia y pérdida de peso podrían estar en relación al menos con una enfermedad localmente avanzada, mientras que linfadenopatías palpables o masas subcutáneas pueden conducir al diagnóstico de cáncer apoyado en estudios de imágenes, citología por aspiración o biopsia.

Los estudios de imágenes y la endoscopía son herramientas críticas en la clasificación clínica ya que permiten :

- determinar la proximidad del tumor a otras estructuras,
- determinar el compromiso de nódulos linfáticos regionales (cN),
- estimar la extensión de los tumores de la unión esofagogástrica hacia el estómago,
- describir el cáncer primario en términos de la ubicación en la zona cervical, esófago torácico superior, torácico medio, y torácico inferior, así como su orientación a otras estructuras.
- determinar metástasis a distancia.

Pese a los valiosos aportes que los estudios de imágenes le confieren a la estadificación clínica, las modalidades utilizadas son a menudo inexactas , lo que resulta en sub o sobrestimación del estadio y pueden conducir a tratamientos subóptimos y producir disparidad al comparar la supervivencia de pacientes con estadificación clínica versus la de pacientes con estadios patológicos equivalentes.

2. Clasificación patológica (p, yp)

La estadificación patológica requiere un examen cuidadoso de la muestra macroscópica en términos de tamaño del tumor, forma, configuración, ubicación, distancia de los márgenes (proximal, distal y radial / circunferencial) y disección ganglionar. La correlación con los datos clínicos es crítica para definir la modalidad de tratamiento a seguir o bien para la determinación de la profundidad final en pacientes que han sido sometidos a resección endoscópica previa.

IIIb. Categorías de TNM para cáncer de esófago y unión gastroesofágica.

1. Categorías de tumor primario (T)

Corresponde a la extensión del cáncer en la pared del esófago y a las estructuras en íntima proximidad con este. A la invasión de estas estructuras se les asigna una subcategoría específica.

Los criterios de cada categoría para el tumor primario se detallan en la tabla #5.

Tabla #5. Categorías de T para cáncer de esófago y unión gastroesofágica

Categoría T	Criterio
TX	El tumor no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Displasia de alto grado, (células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal)
T1	El tumor invade la lámina propia, la muscular de la mucosa o la submucosa T1a : el tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa. T1b : el tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes T4a : el tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo T4b : el tumor invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, el cuerpo vertebral o la vía aérea.

Tomada de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. *Esophagus and esophagogastric junction*. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

Los casos que presentan esófago de Barret con displasia de alto grado se consideran como carcinoma in situ y se debe ser cauteloso con los cambios histológicos de la muscular de la

mucosa que puede inducir a confusión con la muscular propia así como la diferencias en la conformación de estas dos capas en la región cervical y en el esófago distal.

2. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N)

Se ha demostrado que el número total de ganglios linfáticos que contienen metástasis (ganglios positivos) es un factor pronóstico importante para el cáncer de esófago y en general, cuantos más ganglios linfáticos resecados mayor será la supervivencia, resultado de una mejor categorización de N o del efecto terapéutico de la linfadenectomía.¹⁸

Según la revisión de la información analizada por el panel de expertos, la idoneidad de la una linfadenectomía depende de la categorización de T. Se establece que para una mayor sensibilidad en la detección de metástasis y para maximizar la supervivencia deben resecarse¹⁰:

- 10 ganglios linfáticos para pT1,
- 20 ganglios linfáticos para pT2,
- 30 nodos o más para pT3 y pT4.

Otros autores han sugerido que una linfadenectomía adecuada requiere la resección de 12 a 23 nodos.^{19,20}

Lo recomendado es la resección de la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos regionales, procurando la extensión necesaria de la resección de los ganglios linfáticos para determinar con precisión el pN y maximizar la supervivencia sin incrementar innecesariamente la morbilidad de la linfadenectomía radical.¹⁰

El número de ganglios linfáticos obtenidos y la estadificación dependen de la cantidad de tejido ganglionar resecado por el cirujano y del manejo de la muestra por parte del personal de patología. El tejido blando periesofágico se debe revisar meticulosamente para maximizar la disección de los ganglios linfáticos.

La neoadyuvancia produce cambios morfológicos e histológicos como atrofia, fibrosis y depleción linfocítica dificultando el reconocimiento macroscópico de los ganglios linfáticos, en este caso se recomienda una evaluación microscópica minuciosa del tejido adiposo periesofágico para reconocer el mayor número de ganglios posible. Estos cambios histológicos o los lagos de mucina en los que no se identifican células tumorales residuales deben de considerarse como negativos. Se puede recurrir a técnicas de inmunohistoquímica como citoqueratina AE1/AE3 para identificar células tumorales residuales aisladas, sin embargo, debe considerarse la posibilidad de falsos positivos por lo que los resultados obtenidos deben interpretarse junto con los hallazgos morfológicos.¹⁰

Se recomienda especificar en el reporte de patología las características de la muestra recibida para determinar pN; si se trata de una muestra fragmentada que imposibilita o dificulta la cuantificación precisa del número de ganglios linfáticos o bien, si se trata de una muestra en que dicha cuantificación sí es posible.

Tabla # 6. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N) para cáncer de esófago y unión gastroesofágica.

Categoría N	Criterio
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en tres a seis ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales

Tomada de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

3. Categorías de metástasis a distancia (M)

La categorización de las metástasis a distancia para la estadificación patológica puede ser cM0, cM1 o pM1.

Las metástasis a distancia identificadas en estudios de imágenes o durante la cirugía, a los cuales no se les realizó una biopsia se le asigna cM1. La evidencia histológica de metástasis

a distancia se clasifica como pM1. En la estadificación de la terapia postneoadyuvante (yp), la categoría M se identifica durante la estadificación clínica y no se modifica según la respuesta a la terapia, a menos que se cambie de cM0 a pM1.¹⁰

IIIc. Factores pronósticos requeridos para definir los grupos de estadios pronóstico patológico y postneoadyuvancia.

El tipo de célula que conforma el cáncer es un factor pronóstico importante para todos los grupos de estadificación en el cáncer de esófago. Los análisis de alteraciones genómicas recientes demostraron que los adenocarcinomas gastroesofágicos pueden clasificarse molecularmente en diferentes subgrupos; y que el carcinoma de células escamosas y los adenocarcinomas de esófago y UGE son genómicamente distintos.¹⁰

El análisis de los datos también indica que la supervivencia por grupos de estadificación es claramente diferente para el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, requiriendo un sistema de gradación histológica por separado. En ambos tipos de cáncer la gradación general es asignada con base en el foco de más alto grado histológico dentro de la muestra y se debe hacer todo lo posible para evitar el uso de "indiferenciado" como un grado histológico y en caso de no poder definirse de otra forma, el cáncer se debe clasificar como un carcinoma de células escamosas G3.¹⁰

1. Carcinoma de células escamosas

Es una neoplasia que surge del epitelio escamoso esofágico, penetra en la membrana basal epitelial e infiltra la lámina propia o capas más profundas de la pared esofágica. Se caracteriza por una cantidad variable de queratinización, que se visualiza en forma de citoplasma opaco eosinófilo denso. Las lesiones de mayor grado muestran un aumento de la atipia citológica y una cantidad progresivamente decreciente de nidos con queratinización. El grado histológico y la ubicación son necesarios para estadificar el cáncer de células escamosas esofágico.

1a. Grado histológico (G)

Es importante hacer todo lo posible para clasificar los tumores en muestras preoperatorias, ya que este puede ser el único material disponible para la estadificación de cTNM, pTNM y ypTNM.

Los cambios relacionados con la terapia a menudo impiden una gradación precisa de los tumores, especialmente en los casos en que las células tumorales residuales se dispersan como células atípicas únicas dentro de la pared esofágica. En esta situación, el cáncer puede cambiar a un carcinoma pobremente diferenciado.²²

Las definiciones de los grados histológicos para el carcinoma de células escamosas se detalla en la tabla # 7.

Tabla #7. Definición de los grados histológicos para el carcinoma de células escamosas de esófago

Grado histológico	Definición
GX	No puede ser evaluado
G1	Carcinoma de células escamosas bien diferenciado. Se caracteriza por la presencia de una queratinización prominente en forma de perlas escamosas y un componente menor de las células de tipo basal no queratinizantes. Las células tumorales están dispuestas en láminas, y con recuentos mitóticos bajos en comparación con los de los tumores moderadamente y pobremente diferenciado
G2	Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Es el tipo histológico más común, con características histológicas variables, que van desde las lesiones hiperqueratósicas a las que no tienen queratinización. Generalmente la formación de perlas escamosas es ausente. Sin embargo, no se establecen criterios histológicos definidos por lo que la clasificación se ve afectada por la variabilidad interobservador.

G3	<p>Carcinoma de células escamosas poco diferenciado.</p> <p>Consiste predominantemente en células de tipo basal que forman nidos grandes y pequeños con necrosis central frecuente. Los nidos consisten en láminas o arreglos en forma de pavimento de células tumorales, y ocasionalmente están marcados por pequeñas cantidades de células paraqueratósicas o queratinizantes.</p>
-----------	--

Tomada de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

1b. Localización (L)

La unión esofagogástrica se define como la unión del esófago tubular y el estómago, independientemente del tipo de revestimiento epitelial del esófago en ese punto. El patólogo puede enfrentarse a varias dificultades para definir la localización exacta del tumor en las piezas de resección esofágica. Una de ellas es que la unión esofagogástrica macroscópica no corresponde a la unión de la mucosa escamosa esofágica y la mucosa columnar debido al compromiso del esófago distal por una metaplasia glandular. Y la otra es que las divisiones anatómicas del esófago están definidas por límites anatómicos y relaciones con otras estructuras.¹⁰

La localización del cáncer de esófago se define por la posición del centro de origen del tumor y se determina según las divisiones anatómicas descritas previamente. Dicha localización en los casos de cáncer de células escamosas particularmente para el estadio T3, sin compromiso ganglionar ni metástasis y según el grado histológico, define el grupo de estadio pronóstico IIA o IIB con una implicación pronóstica diferente²⁴.

Tabla #8 . Criterios anatómicos para definir la localización del cáncer de esófago

Categoría L	Criterio
X	Localización desconocida.
Superior	Del esófago cervical al borde inferior de la vena ácigos.
Medio	Del borde inferior de la vena ácigos al borde inferior de la vena pulmonar inferior.
Inferior	Del borde inferior de la vena pulmonar inferior al estómago, incluyendo la unión esofagogástrica.

Tomada de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

Los cánceres localizados en el esófago cervical se clasifican como cáncer de esofágico torácico superior y los ubicados en el esófago abdominal se consideran como cáncer esofágico torácico inferior.²⁴

2. Adenocarcinoma

Es una neoplasia compuesta de estructuras glandulares atípicas en las cuales las células epiteliales atraviesan la membrana basal de las glándulas e infiltran la lámina propia circundante o la muscular de la mucosa (adenocarcinoma intramucoso). El adenocarcinoma invasor se define como la infiltración de glándulas neoplásicas en la submucosa o a capas más profundas de la pared esofágica.

2a. Grado histológico (G)

Se basa en la proporción de tumor que está compuesto por glándulas, y se detalla en la siguiente tabla²⁶.

Tabla #9. Definición de los grados histológicos para el adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica

Grado histológico	Definición
GX	No puede ser evaluado
G1	Adenocarcinoma bien diferenciado. En estos tumores, > 95% del tumor está compuesto de glándulas bien formadas
G2	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Constituye la mayoría de los adenocarcinomas. De 50 a 95% del tumor presenta formación de glándulas.
G3	Adenocarcinoma poco diferenciado. Sólo menos del 50% del tumor muestra formación de glándulas, están compuestos predominantemente de nidos y láminas de células neoplásicas.

Tomada de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

En muestras de biopsia de tumores bien diferenciados, el componente infiltrante puede ser difícil de reconocer como invasor. La clasificación de los cánceres en las muestras de biopsia sigue las pautas antes mencionadas que se aplican a las muestras de resección. La calificación general se asigna en función de los focos con la gradación más alta dentro de la muestra.

3. Carcinoma adenoescamoso

Es una neoplasia compuesta por elementos de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, que permanecen claramente distinguibles dentro del tumor. Estos se deben estadificar como cánceres de células escamosas. ¹⁰

4. Otros tipos histológicos

Raramente se encuentran otros subtipos como el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide, que se parecen a sus contrapartes que surgen en la glándula salival.

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y de células grandes se consideran tumores de alto grado y son extremadamente raros, por lo que no se justifica un sistema de estadificación por separado. Se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para su gradación.^{10,26}

Tabla #10. Sistema de Gradación de OMS para carcinomas neuroendocrinos

Grado	Criterios
1	< 2 mitosis por 10 campos de alto poder , Ki 67: < o igual 2
2	2-20 mitosis por 10 campos de alto poder, Ki 67: 3-20%
3	>20 mitosis por 10 campos de alto poder, Ki 67: >20%

Tomado de Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND. *WHO Classification of tumours of digestive System*. 4th edition Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.

IIIId. Factores adicionales recomendados para la atención clínica.

1. Longitud del tumor

La longitud del tumor puede ser un punto de referencia para la presencia o ausencia de enfermedad ganglionar en el cáncer de esófago de etapa temprana a etapa intermedia. La naturaleza longitudinal del plexo linfático submucoso facilita la presencia de lesiones discontinuas. Si se encuentran múltiples lesiones discretas, la longitud del tumor se mide desde el punto más caudal hasta la parte inferior más distal tomando en consideración dichas lesiones . En este caso se utiliza el sufijo “m” que indica que se trata de lesiones múltiples.

2. Invasión linfovascular

Es un importante predictor de resultados. Se debe documentar la presencia o ausencia de invasión linfovascular en las biopsias preoperatorias y en las muestras de resección. Siempre que sea posible, la invasión de los vasos linfáticos debe informarse por separado de la invasión vascular, ya que esto puede implicar una diferencia en el pronóstico.

3. Histoviabilidad

La clasificación de la regresión del tumor en respuesta a la quimioterapia se basa en la estimación del porcentaje de tejido tumoral residual en relación con el lecho del tumor identificable en el sitio primario.

La terapia neoadyuvante induce un espectro de cambios dentro del tumor y tejido no neoplásico del esófago. Las células cancerosas residuales a menudo están presentes sólo en forma de pequeños nidos o como células individuales dispersas dentro de la pared esofágica mezcladas con fibrosis y elastosis. La fibrosis provoca una destrucción significativa de los límites histológicos y dificulta la evaluación precisa de la profundidad de la invasión.²²

El CAP recomienda el sistema modificado de Ryan, (tabla #11), que se ha demostrado que proporciona una buena reproducibilidad entre observadores, sin embargo esto no excluye el uso de otros sistemas para la evaluación de la respuesta del tumor.²⁵

Tabla #11 Clasificación del grado de regresión tumoral. Sistema modificado de Ryan

Descripción	Grado de regresión tumoral
No hay células tumorales viables	0 (respuesta completa).
Células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales	1 (respuesta casi completa)
Cáncer residual con evidente regresión tumoral, pero más que células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales	2 (respuesta parcial)
Cáncer residual extenso sin regresión tumoral evidente	3 (sin respuesta)

Tomada de Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Spinger- Verlag; 2010.

El AJCC menciona el sistema de clasificación de Mandard publicado en 1994, para estimar la regresión tumoral en carcinomas de células escamosas del esófago después del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia.¹⁰

4. Márgenes quirúrgicos: categoría R

La evaluación de los márgenes quirúrgicos sólo aplica a los especímenes resecados quirúrgicamente y determinan si el tumor se ha extirpado completamente.¹⁰

Incluyen los márgenes proximal, distal y radial. El margen radial representa el margen de tejido blando adventicio más cercano a la penetración más profunda del tumor y la presencia de células tumorales constituye un margen positivo.²⁵

Dependiendo de la cercanía del tumor al margen, se selecciona la forma en que se orientan los cortes que demostrarán más claramente el estado del margen. Se pueden obtener de dos formas:

- en secciones frontales paralelas al margen (rasurado) o,
- secciones longitudinales perpendiculares al margen.

La distancia desde el borde del tumor hasta el (los) margen (s) de resección más cercano (s) se debe medir si todos los márgenes no están involucrados por el carcinoma invasor. Los márgenes de resección proximal y distal deben evaluarse para el esófago de Barrett y para la displasia escamosa y glandular si no están implicados por un carcinoma invasor.¹⁰

Tabla # 12. Categorías de Márgenes quirúrgicos (R)

R	Definición
R0	No hay evidencia de tumor residual.
R1	Hay presencia de tumor microscópico en los márgenes.
R2	Hay tumor macroscópicamente visible en los márgenes.

Tomada de Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH and Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. Journal of Thoracic Oncology. 2017; 12(1):36-42.*

Los tumores sometidos a resección endoscópica deben evaluarse en el margen más profundo (vertical); los márgenes laterales generalmente no son útiles en casos de resección de la mucosa por partes y no deben considerarse en la designación R. Los márgenes laterales pueden considerarse importantes en los casos en que se haya realizado una disección endoscópica de la submucosa, y existe una muestra de resección completa.

5. Extensión extranodal

La extensión extraganglionar, o invasión extracapsular de ganglios linfáticos es la extensión de las células tumorales a través de la cápsula del ganglio linfático hacia el tejido blando periganglionar. Se encuentra más frecuentemente en pacientes con adenocarcinoma con ganglios positivos que en aquellos con carcinoma de células escamosas con ganglios positivos.

Este hallazgo puede identificar una subgrupo de pacientes con ganglios positivos con un pronóstico particularmente precario

6. Her2

Aplica únicamente para adenocarcinoma. La sobreexpresión de Her2 en una muestra tumoral de adenocarcinoma dirige la elección de la terapia sistémica para pacientes con enfermedad avanzada e incurable, pero aún no se ha validado como un biomarcador pronóstico. (AJCC Nivel de evidencia: II, la evidencia disponible se obtiene de al menos un estudio grande, bien diseñado y bien realizado en poblaciones de pacientes apropiadas con puntos finales apropiados y con validación externa.)¹⁰

Actualmente no hay biomarcadores séricos validados que definan la estadificación o la terapia para el carcinoma de células escamosas del esófago.

IIIe. Otros hallazgos adicionales.

La mayoría de los adenocarcinomas esofágicos se desarrollan en el entorno del esófago de Barrett, que se define como la alteración del revestimiento mucoso del esófago desde el epitelio escamoso normal al epitelio columnar metaplásico en respuesta al reflujo esofagogástrico. Aunque en algunos casos el epitelio columnar puede parecerse a una mucosa gástrica, solo se considera que el epitelio columnar especializado con células caliciformes tiene un riesgo significativo de cáncer y está designado como esófago de Barrett para fines de diagnóstico en los Estados Unidos.²⁵

IV. GRUPOS DE ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL AJCC PARA CÁNCER DE ESÓFAGO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA.

Con base en la categorías TNM y la gradación histológica se definen los grupos de estadificación pronóstica para el adenocarcinoma y para los carcinomas de células escamosas además se toma en cuenta la localización anatómica del tumor. Estos grupos se establecen para las clasificaciones clínica, patológica y posneoadyuvancia.

En la octava edición del Manual de Estadificación del Cáncer, los grupos de estadio pronóstico en cáncer no se basan en un aumento progresivo de T seguido por el número de ganglios linfáticos involucrados, ya que la anatomía linfática del esófago da la posibilidad de metástasis a los ganglios linfáticos regionales en cánceres superficiales y tener un pronóstico similar a aquellos cánceres sin compromiso de ganglios linfáticos (pN0) pero con mayor profundidad de invasión (mayores a pT1), y bajo el mismo concepto cánceres mayores que pT1 con pocos ganglios linfáticos regionales pueden tener un pronóstico similar al cáncer pT1 con mayor número de ganglios linfáticos positivos. De igual manera, la supervivencia y el pronóstico de los pacientes que reciben neoadyuvancia para tumores sin compromiso de nódulos linfáticos (ypN0) y con compromiso de ganglios linfáticos (ypN+) son peores en comparación con los grupos de pacientes equivalentes que fueron sometidos solamente a esofagectomía sin compromiso de ganglios linfáticos (pN0) y con compromiso de ganglios linfáticos (pN+) respectivamente. Por lo tanto, se necesitan grupos de estadificación separados para las clasificaciones p y yp, que permitan definir a los pacientes con mayor precisión dentro de cada algoritmo de tratamiento. Desde esta perspectiva basada en la interacción de factores pronósticos importantes el sistema de estadificación impresiona ser menos ordenado pero biológicamente fundamentado.¹⁰

Para los adenocarcinomas, los cambios en los grupos de pronóstico de estadio patológico más relevantes consisten en la subcategorización de T1 que combinado con el grado histológico genera tres subgrupos: IA (pT1aN0MoG1), IB (pT1aN0M0G2 y pT1bN0M0G1-

2) y IC (pT1N0M0G3 y pT2N0M0G1-2), en lugar de los dos propuestos en la séptima edición.

Los grupos de estadio patológico pronóstico fueron subcategorizados considerando que los cánceres localmente más avanzados tienen una supervivencia similar a la de los cánceres con metástasis en sitios distantes (M1). El subgrupo IVA conformado por pT4aN2M0, pT4bN0-2M0 y pT(cualquiera)N3M0, combinados con cualquier grado histológico. Los cánceres con metástasis a distancia quedan restringidos para el grupo IVB¹⁰.

A continuación se detallan los grupos de estadificación pronóstica patológica para los adenocarcinomas.

Tabla #13. Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para pTNM de Adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica.

pT	pN	M	G	Grupo de estadiaje
Tis	N0	M0	N/A	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	GX	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-2	IB
T1b	N0	M0	GX	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	GX	IIA
T1	N1	M0	Cualquier	IIB
T3	N0	M0	Cualquier	IIB
T1	N2	M0	Cualquier	IIIA
T2	N1	M0	Cualquier	IIIA
T2	N2	M0	Cualquier	IIIB

T3	N1-2	M0	Cualquier	IIIB
T4a	N0-1	M0	Cualquier	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquier	IVA
T4b	N0-2	M0	Cualquier	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquier	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier	IVB

Tomado de Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

Para los carcinomas de células escamosas de esófago no hay cambio en el número neto de subgrupos de estadificación, pero si hay una reorganización. Los pronósticos de estadificación patológica para carcinoma de células escamosas son:

- Grupo 0 se restringe a las displasias de alto grado (pTis)
- Grupo I combinado con el grado histológico da lugar a dos subgrupos: IA que corresponde a los cánceres pT1aN0M0G1 y el subgrupo IB que está conformado por cánceres pT1aN0M0G2-3, pT1bN0M0G1-3, pT1bN0M0 y pT2N0M0G1.
- Grupo IIA comprende los cánceres pT2N0M0G2-3, pT3N0M0 del esófago torácico inferior y pT3N0M0G1 del esófago torácico medio e inferior.
- Grupo IIB comprende cánceres pT3N0M0G2-3 del esófago torácico medio y superior y pT1N1M0.

Los grupos pronóstico de estadio patológico III y IV son idénticos para el carcinoma y el adenocarcinoma. (rice et al)En la tabla #14 se detallan las categorías de los estadios patológicos y los grupos pronóstico con base en estos para los carcinomas de células escamosas de esófago.

Tabla #14 Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para pTNM de carcinoma de células escamosas de esófago

pT	pN	M	G	Localización	Grupo de estadiaje
Tis	N0	M0	N/A	Cualquier	0
T1a	N0	M0	G1	Cualquier	IA
T1a	N0	M0	G2-3	Cualquier	IB
T1a	N0	M0	GX	Cualquier	IA
T1b	N0	M0	G1-3	Cualquier	IB
T1b	N0	M0	GX	Cualquier	IB
T2	N0	M0	G1	Cualquier	IB
T2	N0	M0	G2-3	Cualquier	IIA
T2	N0	M0	GX	Cualquier	IIA
T3	N0	M0	G1-3	Inferior	IIA
T3	N0	M0	G1	Superior / Medio	IIA
T3	N0	M0	G2-3	Superior/ Medio	IIB
T3	N0	M0	GX	Inferior/ Superior/ Medio	IIB
T3	N0	M0	Cualquier	Localización X	IIB
T1	N1	M0	Cualquier	Cualquier	IIB
T1	N2	M0	Cualquier	Cualquier	IIIA
T2	N1	M0	Cualquier	Cualquier	IIIA
T2	N2	M0	Cualquier	Cualquier	IIIB
T3	N1-2	M0	Cualquier	Cualquier	IIIB
T4a	N0-1	M0	Cualquier	Cualquier	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquier	Cualquier	IVA
T4b	N0-2	M0	Cualquier	Cualquier	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquier	Cualquier	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier	Cualquier	IVB

Tomada de : Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. *Esophagus and esophagogastric junction*. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

Una novedad en la octava edición del AJCC Cancer Staging Manual, es la estadificación de pacientes con cánceres de esófago que se han sometido a terapia postneoadyuvante y posteriormente a resección quirúrgica.

Los grupos son idénticos a los propuestos para los carcinomas de células escamosas y no se considera la gradación en la estadificación patológica posneoadyuvancia para definir los grupos. (rice)

Tabla #15. Grupos de estadificación pronóstica del AJCC para ypTNM de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica

ypT	ypN	M	Grupo de estadiaje
T0-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-2	M0	IVA
T4a	NX	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Tomada de : Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. *Esophagus and esophagogastric junction*. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202)

V. SUPERVIVENCIA

El propósito de la estadificación del cáncer es vincular los grupos de datos sobre el cáncer (TNM) con el pronóstico.

El análisis de los datos relacionados con la supervivencia de 22 654 pacientes con cáncer de esófago de origen epitelial tratados en 33 centros de los 6 continentes hicieron evidente la necesidad de establecer grupos separados para el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, con excepción de la clasificación yp.

En general, los datos de supervivencia indicaron que los grupos estadísticos no pudieron compartirse entre la clasificación clínica (cTNM), clasificación patológica (pTNM) y la clasificación patológica postneoadyuvante (ypTNM).

En general, los datos de supervivencia de las clasificaciones clínica (cTNM), patológica (pTNM) y posneoadyuvancia (ypTNM) son diferentes estadísticamente.

El adenocarcinoma de esófago tiene mejor supervivencia comparado con el carcinoma de células escamosas; y si se compara la supervivencia entre los grupos de estadificación patológica postneoadyuvancia con los grupos de cáncer en estadios tempranas que no recibieron tratamiento.

VII. Reporte del diagnóstico patológico para cáncer de esófago y unión gastroesofágica

La implementación del uso de reportes sinópticos para informar al clínico sobre el diagnóstico de cáncer mejora la calidad e integridad de los informes, como se expuso anteriormente. En vista de los beneficios que aporta esta práctica es que considero provechoso la implementación de esta modalidad de reporte en el servicio de Anatomía Patológica, basado en el sistema de estadificación del cáncer del TNM y que se ajuste a las necesidades del servicio .

Además, contar con un archivo físico o digital de estos reportes sinópticos podría constituir una base de datos para investigaciones futuras sobre el cáncer de esófago en la población que atiende este centro hospitalario.

El Colegio Americano de Patólogos se ha dado a la tarea de elaborar protocolos para la evaluación de especímenes de cáncer, entre ellos el de esófago. Constituyen una guía práctica para el patólogo, que asegura el registro de toda la información requerida por el clínico, minimizando la omisión y las malas interpretaciones que podrían tener repercusiones negativas en la toma de decisiones oportunas y óptimas de las conductas terapéuticas.

En los casos de carcinoma de esófago, el protocolo aplica para especímenes de resección por esofagectomía y esófago gastrectomía y para tumores epiteliales incluidos todos los carcinomas y tumores neuroendocrinos bien diferenciados, y los tumores epiteliales de la unión gastroesofágica. Se excluyen aquellos tumores cuyo origen se localiza a más de 2 cm de la unión gastroesofágica, tumores con su origen dentro de 2 cm del estómago proximal pero que no involucra la unión gastroesofágica, los linfomas, los tumores del estroma gastrointestinal y los sarcomas.

El reporte sinóptico debe cumplir con un formato específico y debe constar de :

- Elemento de datos seguido de su respuesta. Un formato sin este esquema "Elementos de los datos: respuesta" emparejados no se considera sinóptico.

- El elemento de datos debe estar representado en el informe tal como aparece en el resumen del caso. La respuesta para cualquier elemento de datos puede modificarse con respecto a las enumeradas en el resumen del caso, incluyendo "No se puede determinar", si corresponde.

- Cada par de parámetros de diagnóstico (Elemento de datos: Respuesta) se enumera en una línea separada o en un formato tabular para lograr la separación visual. Las siguientes excepciones pueden aparecer en una línea: el sitio anatómico o espécimen, lateralidad y procedimiento; elementos de la clasificación de estadificación patológica (pTNM) y

márgenes negativos, siempre que todos los márgenes negativos se enumeren específicamente cuando corresponda

- La parte sinóptica del informe puede aparecer en la sección de diagnóstico del informe de patología, al final del informe o en una sección separada, pero todos los elementos de datos: respuestas deben enumerarse juntas en una ubicación

Las organizaciones y los patólogos pueden optar por enumerar los elementos requeridos en cualquier orden, usar métodos adicionales para mejorar o lograr la separación visual, o agregar elementos opcionales dentro del informe sinóptico. El informe puede tener elementos requeridos en un formato de resumen en otra parte del informe, pero no como reemplazo del informe sinóptico, es decir, todos los elementos requeridos deben estar en la parte sinóptica del informe en el formato definido anteriormente.²⁴

Basada en el reporte sinóptico aprobado por el Colegio Americano de Patólogos para el carcinoma de esófago, propongo la implementación del siguiente reporte.

REPORTE SINÓPTICO DE CÁNCER DE ESÓFAGO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL MÉXICO. CCSS

Número de biopsia: _____ Fecha de procedimiento: _____

NOMBRE _____ # DE IDENTIFICACIÓN _____

EDAD: _____ años _____ F _____ M Fecha de diagnóstico: _____

1. Procedimiento

- Resección endoscópica
- Esofagectomía
- Esófago-gastrectomía
- Otro : _____
- No especificado

2. Localización del tumor (seleccione todos los que correspondan)

- Esófago cervical (proximal)
- Esófago medio (torácico superior)
- Esófago medio (torácico medio)
- Esófago medio, no especificado de otra manera
- Esófago distal (esófago torácico bajo)
- Unión gastroesofágica (UGE)
- Estómago / cardias
- Otra especificar: _____

3. Relación del tumor con la unión gastroesofágica:

- El tumor está localizado enteramente dentro del esófago tubular y no involucra la unión gastroesofágica
- El origen del tumor se encuentra en el esófago distal e involucra la unión gastroesofágica.
- El origen del tumor se encuentra en la unión gastroesofágica.
- El origen del tumor está a 2 cm o menos en el estómago proximal o cardias e involucra la UGE.
- No especificado
- No puede ser evaluado

4. Tamaño del tumor

Dimensión mayor : _____ cm Dimensiones adicionales: _____ x _____ cm

No se puede determinar (explicar): _____

5. Tipo histológico

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma | <input type="checkbox"/> Carcinoma verrucoso (escamoso) |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma adenoide quístico | <input type="checkbox"/> Carcinoma indiferenciado. |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma mucoepidermoide | <input type="checkbox"/> Carcinoma neuroendocrino de células grandes |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma adenoneuroendocrino mixto | <input type="checkbox"/> Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma indiferenciado con componente glandular | <input type="checkbox"/> Carcinoma neuroendocrino (pobremente diferenciado) |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma de células escamosas | <input type="checkbox"/> G1: Tumor neuroendocrino bien diferenciado |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma basaloide de células escamosas | <input type="checkbox"/> G2: Tumor neuroendocrino bien diferenciado |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma adenoescamoso | <input type="checkbox"/> G3: Tumor neuroendocrino bien diferenciado |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma de células fusiformes (escamoso) | <input type="checkbox"/> Carcinoma, no se puede determinar el tipo. |
| <input type="checkbox"/> Otro tipo histológico no listado (especifique): _____ | |

6. Grado histológico (G)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> G1: bien diferenciado | <input type="checkbox"/> G3: indiferenciado |
| <input type="checkbox"/> G2: moderadamente diferenciado | <input type="checkbox"/> GX: no puede ser evaluado |

Para muestras de esofagectomía y esofagogastrectomía únicamente

Margen proximal

- No puede ser evaluado
Carcinoma invasor presente Sí No
Displasia presente Sí No
 Displasia escamosa de bajo grado
 Displasia escamosa de alto grado
 Displasia glandular de bajo grado
 Displasia glandular de alto grado
 Esófago de Barrett sin displasia

Margen distal

- No puede ser evaluado
Carcinoma invasor presente Sí No
Displasia presente Sí No
 Displasia escamosa de bajo grado
 Displasia escamosa de alto grado
 Displasia glandular de bajo grado
 Displasia glandular de alto grado
 Esófago de Barrett sin displasia

Margen radial

- No puede ser evaluado
Carcinoma invasor Sí No

Para muestras de resección endoscópica solamente

Margen mucoso (laterales)

- No puede ser evaluado
Carcinoma invasor presente Sí No
Displasia presente Sí No
 Displasia escamosa de bajo grado
 Displasia escamosa de alto grado
 Displasia glandular de bajo grado
 Displasia glandular de alto grado
 Esófago de Barrett sin displasia

Margen Profundo

- No puede ser evaluado
Carcinoma invasor presente Sí No

7. Efecto del tratamiento neoadyuvante. Sistema modificado de Ryan.

- Grado 0: respuesta completa: no hay células tumorales viables
 Grado 1: respuesta casi completa: células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales
 Grado 2: respuesta parcial: cáncer residual con regresión tumoral evidente, con más que células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales .
 Grado 3: sin respuesta: cáncer residual extenso sin regresión tumoral evidente.
 No se puede determinar

8. Invasión linfovascular

- No identificada
 Presente
 No puede ser determinada

9. Invasión perineural

- No identificada
 Presente
 No puede ser determinada

10. Ganglios linfáticos regionales

- Número total de ganglios linfáticos examinados: _____
 El número no se puede determinar (explicar): _____
Número de ganglios linfáticos positivos: _____
 El número no se puede determinar (explicar): _____

11. Clasificación del estadio patológico (pTNM, AJCC 8ª edición)

- m (tumores primarios múltiples) r (recurrencia) y (postratamiento neoadyuvante)

Tumor primario (pT)

- pTX: el tumor no puede ser evaluado
 pT0: No hay evidencia de tumor primario
 pTis: displasia de alto grado, (células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal)
 pT1: el tumor invade la lámina propia, la muscular de la mucosa o la submucosa
 pT1a: el tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa.
 pT1b: el tumor invade la submucosa
 pT2: el tumor invade la muscular propia

- pT3: el tumor invade la adventicia
- pT4: el tumor invade las estructuras adyacentes
- pT4a: el tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
- pT4b: el tumor invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, el cuerpo vertebral o la vía aérea.

Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNX: no se pueden evaluar
- pN0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- pN1: metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales
- pN2: metástasis en tres a seis ganglios linfáticos regionales
- pN3: metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (pM)

- pM1: metástasis a distancia
- Especifique sitio (s), si se conoce: _____

12. Hallazgos patológicos adicionales (seleccione todos los que correspondan)

- No se identificó ninguno.
- Metaplasia intestinal (esófago de Barrett)
- Displasia escamosa de bajo grado
- Displasia escamosa de alto grado
- Displasia glandular de bajo grado
- Displasia glandular de alto grado
- Esofagitis (tipo): _____
- Gastritis (tipo): _____
- Otro (especifique): _____

Diagnóstico:

Médico Asistente en Anatomía Patológica

Médico Residente en Anatomía Patológica

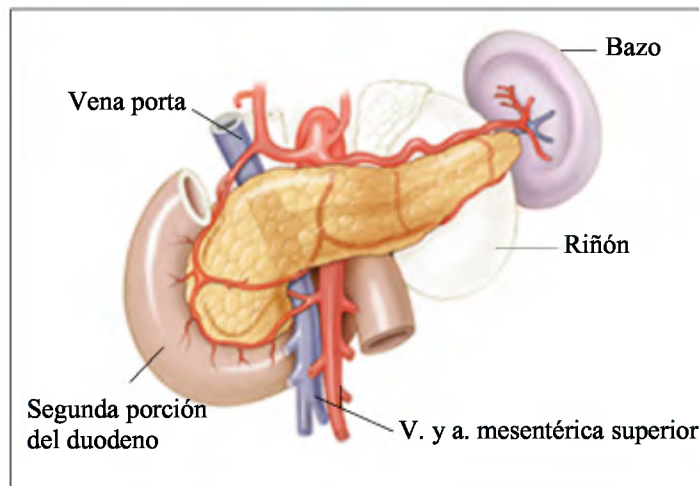
Páncreas exocrino

I. GENERALIDADES DE LA ANATOMÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es un órgano lobulado ubicado en el retroperitoneo, donde se extiende transversalmente a través del abdomen posterior desde el asa en c de la segunda porción del duodeno hasta el hilio esplénico. En el adulto mide de 15 a 20 cm de longitud.²⁷

La patología dentro del páncreas se localiza típicamente en tres regiones: la cabeza, el cuello y la cola. En términos generales la superficie anterior del cuerpo está en contacto con la pared posterior del estómago y posteriormente se extiende hasta la vena cava inferior, la vena mesentérica superior, la vena esplénica y el riñón izquierdo. El proceso uncinado de la cabeza puede extenderse hacia la vena y arteria mesentérica superior. (Figura # 3).

Figura #3. Relaciones anatómicas del páncreas

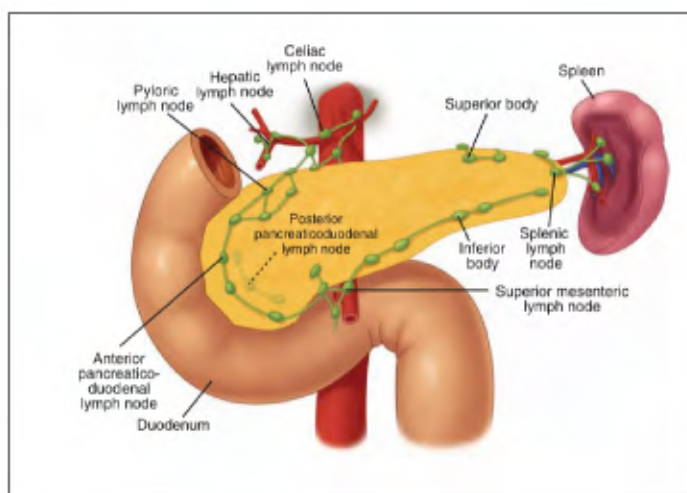


El drenaje linfático del páncreas es difuso y extenso, se da por medio de redes linfáticas perilobulares que drenan en redes superficiales, siendo que el drenaje linfático de la cabeza y el cuello lo hacen hacia ganglios mesentéricos y el cuerpo junto con la cola lo realizan a los ganglios esplénicos. Esta red profusa proporciona una salida a las células tumorales que surgen del páncreas contribuyendo al hecho de que el cáncer pancreático a menudo presenta

ganglios linfáticos positivos y una alta incidencia de recurrencia local después de la resección.²⁷

En la figura #4 se representan los ganglios linfáticos que conforman el sistema de drenaje; además se encuentran ganglios linfáticos a lo largo del conducto biliar distal, donde la vena mesentérica pasa por debajo del cuello del páncreas, a lo largo de la arteria hepática, de la vena esplénica y la arteria esplénica.

Figura #4. Drenaje linfático del páncreas



Tomado de Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB and Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 th edition. Mc Graw Hill. 2015

II. CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO.

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de mortalidad atribuible al cáncer en los países desarrollados. Dado su mal pronóstico, la tasa de incidencia y mortalidad son similares. La mayoría se localiza en la cabeza del páncreas; tiene un ligero predominio en el sexo masculino y en pacientes con edad comprendida entre los 60 – 80 años. Generalmente son esporádicos y sólo un 10% se asocian a síndromes hereditarios.²⁸

A diferencia de lo descrito en la literatura, la incidencia del cáncer de páncreas en Costa Rica es más frecuente en mujeres. En esta población para el año 2015, se registra una tasa

de incidencia de 5.27 por cada 100 000 féminas, mientras que en la población masculina alcanzó cifras de 4.39 por cada 100 000 varones. En ambos grupos, esta neoplasia afecta con más frecuencia a la población de 75 años o más y en ninguno de los dos grupos figura entre los tumores malignos más frecuentes.

En cuanto a la mortalidad para el mismo año, se registraron en total 2576 muertes por tumores malignos en hombres, de las cuales 107 corresponden a cáncer de páncreas, siendo el grupo etario de 75 años y más el que mayor número de casos registró (42 muertes) y en la población femenina se registraron en total 2091 muertes por tumores malignos, 126 de éstas corresponden a cáncer de páncreas, con afección del mismo grupo etario que para los varones. Para los hombres ocupa el séptimo lugar como causa de mortalidad por tumores malignos y en las mujeres el sexto. .(Fuente: Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores).

La localización retroperitoneal del páncreas tiende a producir síntomas vagos a menudo pasados por alto por el paciente y el personal de salud, conduciendo a un retraso o a un diagnóstico errado. Con frecuencia se diagnostica cuando aparecen síntomas y signos clínicos prominentes. En el momento del diagnóstico, más del 50% de los pacientes tienen evidencia de enfermedad metastásica .²⁸

El desarrollo del carcinoma de páncreas está relacionado con un estado de inflamación crónica y resistencia a la insulina. Hay factores de riesgo ambientales y personales bien establecidos que incluyen la edad avanzada, el tabaquismo, la exposición al cigarrillo de forma pasiva, la obesidad, los síndromes de cáncer familiar hereditario, la herencia judía ashkenazi, la pancreatitis crónica, factores dietéticos, la diabetes, exposición a carcinógenos ambientales y ocupacionales y el consumo de alcohol.²⁹

Más del 90% de los tumores pancreáticos corresponden al adenocarcinoma ductal de páncreas, menos del 5% son tumores neuroendocrinos y el resto de los tipos son mucho menos frecuentes.²⁸

Según los datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) del 2005 a 2011, la supervivencia global a 5 años es de 7.2%, 27.1% para enfermedad localizada, 10,7% para enfermedad regional y 2,4% para enfermedad metastásica.³¹

La resección quirúrgica sigue siendo la única terapia potencialmente curativa para los pacientes con cáncer de páncreas. Sin embargo, sólo el 20% de los pacientes son candidatos para este procedimiento quirúrgico e incluso en este subconjunto de pacientes que se someten a una resección exitosa y una terapia adyuvante, la tasa de supervivencia a los 5 años es solo del 20%, con un tiempo de supervivencia promedio de 25 a 30 meses.³⁰

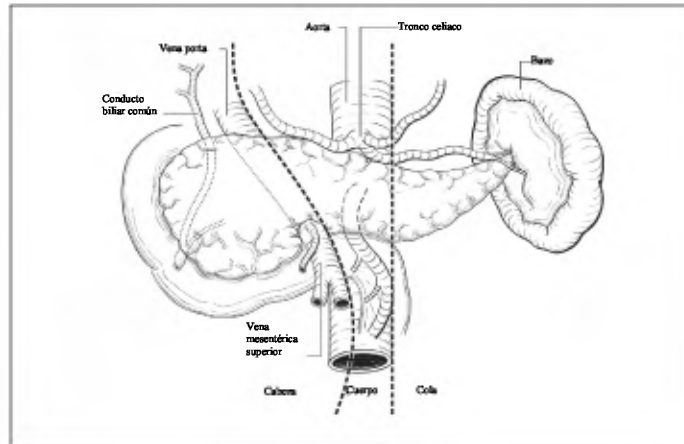
Una mejor supervivencia depende de la posibilidad de resecar o no la neoplasia al momento del diagnóstico. Para los tumores resecables, la cirugía ofrece los mayores beneficios en cuanto a sobrevida. En los tumores localmente avanzados, la quimioterapia o radioterapia solas o en conjunto son alternativas terapéuticas. De ahí la importancia de no solo detectar y caracterizar la neoplasia, sino también de la adecuada estadificación.

Los tumores del páncreas exocrino se clasifican de acuerdo a áreas anatómicas definidas:

- Tumores de la cabeza del páncreas son aquellos que surgen a la derecha de la confluencia de la vena porta y la vena mesentérica superior , el 60 al 70% de los adenocarcinomas se ubican en este segmento del páncreas.
- Tumores del cuerpo se originan entre el borde izquierdo de la vena mesentérica superior y el borde izquierdo de la aorta.
- Tumores de la cola son los que surgen entre el borde izquierdo de la aorta y el hilio esplénico (Figura # 5).

El 20 al 25% de los adenocarcinomas comprometen el cuerpo y la cola y el 10–20% afectan de manera difusa al páncreas.³¹

Figura #5. Localización de los tumores de páncreas según división anatómica



Tomada de Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.

La resección ganglionar peripancreática requerida para la adecuada estadificación del cáncer de cabeza y cuello de páncreas incluye: nódulos linfáticos localizados a lo largo del conducto biliar común, la arteria hepática común, la vena porta, pilóricos, los arcos pancreatoduodenales posterior y anterior, a lo largo de la vena mesentérica superior y los ubicados en la pared lateral de la arteria mesentérica superior. Para los tumores originados en el cuerpo y la cola se debe reseccionar los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria hepática común, del tronco celiaco, arteria esplénica y el hilio esplénico.

Los ganglios linfáticos pancreáticos también se comunican con los ganglios linfáticos en el mesocolon transversal y el mesenterio del yeyuno proximal. Los tumores en el cuerpo y la cola del páncreas a menudo metastatizan a los ganglios linfáticos a lo largo de la vena esplénica y en el hilio del bazo.

Más de la mitad de los pacientes con cáncer pancreático tienen metástasis a distancia en el momento de la presentación. Los sitios más comúnmente implicados son hígado, cavidad peritoneal y pulmones. Metástasis a otros sitios como cerebro, hueso, ombligo, piel y tracto gastrointestinal son infrecuentes.³¹

III. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

La estadificación es el proceso mediante el cual se define la extensión del cáncer presente en un paciente determinado. Para el cáncer de páncreas exocrino, la estadificación puede realizarse clínica, radiológica y / o patológicamente. La determinación del estadio en el momento del diagnóstico es un factor crítico para decidir la estrategia de tratamiento, por que permite definir la resecabilidad del tumor, siendo éste el único tratamiento potencialmente curativo.

En la octava edición del AJCC Cancer Staging Manual, se realizaron modificaciones importantes en el sistema de estadificación para el cáncer de páncreas exocrino, lo que dio como resultado nuevas definiciones para las clasificaciones T y N. Estos cambios se han centrado en mejorar la reproducibilidad de la etapa T, al eliminar la “ invasión extrapancreática” como criterio para la estadificación disminuyendo el porcentaje de tumores designados como T3. Además , se agrega una categoría N2 similar a otros sitios de enfermedades gastrointestinales. Un estudio multiinstitucional de 2318 pacientes que se sometieron a resección de adenocarcinoma ductal de páncreas R0, evaluó estos cambios y encontró que mejoró la discriminación en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecado, permite una mejor estratificación del pronóstico, principalmente debido a la categoría N y mejoró la reproducibilidad de la estadificación. Hallazgos sobre los cuales validan los cambios propuestos, al encontrar que los puntos de corte propuestos para la etapa T y la etapa N son estadísticamente válidos.³²

IIIa. Reglas para la clasificación.

1. Clasificación Clínica

La información necesaria para esta clasificación se puede obtener a partir de un examen físico y estudios de imágenes radiológicas tridimensionales, obtenidas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La ecografía endoscópica también

proporciona información útil para la estadificación clínica y es el procedimiento de elección para realizar una biopsia de páncreas por aspiración con aguja fina (FNA)³¹.

Si se obtienen los hallazgos clínicos y radiográficos apropiados, no es necesaria la biopsia preoperatoria antes de la resección, pero se debe obtener una muestra de biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS) para confirmar el diagnóstico en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante. La laparoscopia en pacientes con enfermedad localizada potencialmente resecable puede ser una herramienta para excluir metástasis peritoneales y pequeñas metástasis en la superficie hepática.³¹

Estudios de imágenes.

La asignación de una estrategia terapéutica específica en los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas se fundamenta en tomar una decisión informada basada en todos los hallazgos de los estudios de imágenes, los cuales son útiles para evaluar la presencia de metástasis peritoneales o hepáticas; la permeabilidad de la vena mesentérica superior y la vena porta; la relación de estos vasos y sus ramas tributarias con el tumor y la relación del tumor con la arteria mesentérica superior, el tronco celíaco y la arteria hepática, aspectos que determinan la resecabilidad del tumor.

Además, deben aportar información de otros elementos fundamentales como el tamaño del tumor, la localización dentro del páncreas, la extensión más allá del mismo con o sin contacto con las vasos sanguíneos adyacentes.

Dependiendo de los hallazgos en los estudios de imágenes, los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas se dividen en 4 grupos³³:

1. Tumor resecable.
2. Tumor con resecabilidad limítrofe.
3. Tumor localmente avanzado (irresecable).
4. Tumor metastásico.

Los tumores con resecabilidad limítrofe son aquellos que tienen contacto con la arteria mesentérica superior sin comprometer más de 180° la circunferencia del vaso y puede tener contacto con un segmento corto de la arteria hepática sin extensión al tronco celiaco (octava edición). Los tumores localmente avanzados que infiltran la pared de los vasos sanguíneos cercanos y /o otros tejidos y los metastásicos no son candidatos a resección quirúrgica.

La evaluación de la categoría N, es un desafío para todas las modalidades de estudios de imágenes, ya que todos están limitados con respecto a la detección de enfermedad metastásica microscópica en los ganglios linfáticos. Sin embargo, es importante identificar la ubicación de los ganglios visiblemente sospechosos.³¹

La resonancia magnética o la tomografía computarizada con cortes transversales por contraste o multifásica, suelen ser los exámenes preferidos para evaluar el estadio de los cánceres de páncreas³¹. La elección del estudio idóneo depende de factores técnicos de cada centro hospitalario y de condiciones propias del paciente. Las indicaciones, y sensibilidad de estos estudios está fuera de los objetivos de esta revisión.

2. Clasificación Patológica

La estadificación patológica se realiza después de la resección quirúrgica del tumor primario y se basa en determinar la extensión anatómica de la enfermedad, ya sea que el tumor primario se haya eliminado o no por completo. Si un tumor no se reseca por completo por alguna razón (por ejemplo, cuando no es técnicamente factible); pero con el espécimen obtenido se pueden confirmar microscópicamente las categorías T y N más altas, o la categoría M1; entonces los criterios para la clasificación patológica y la estadificación se han cumplido satisfactoriamente sin la eliminación total del cáncer primario.²⁵

Las resecciones parciales (pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal) y las resecciones completas permiten la evaluación del tumor y los ganglios linfáticos regionales. En los especímenes obtenidos por pancreatoduodenectomías se deben evaluar el margen proximal (gástrico o duodenal), el margen duodenal distal, el margen del conducto biliar, el

margen del parénquima pancreático (incluye el conducto pancreático) y el margen del proceso uncinado o retroperitoneal.³¹

Debido a que sólo una escasa porción de tejido conectivo separa el proceso uncinado de la arteria mesentérica superior, el plexo neural y el drenaje linfático alrededor del tronco celíaco, este margen tiene el mayor riesgo de enfermedad residual en los tumores que afectan la cabeza pancreática. Es por esta razón que se recomienda entintar el margen retroperitoneal durante el procesamiento del espécimen y realizar cortes perpendiculares al mismo; esto permite cuantificar mediante la valoración histológica la distancia más corta a la cual se encuentra el tumor del margen y asegurar la ausencia de compromiso de este margen por la neoplasia.³⁴

IIIb. Categorías

1. Categorías del tumor primario (T)

Las definiciones para las subcategorías de T de la séptima edición del AJCC han sido sometidas a discusión y críticas por diferentes autores. Saka et al encontraron que el 95.5% de 223 pacientes que se sometieron a pancreato duodenectomía por cáncer tenían un tumor pT3 (diseminación del tumor más allá del páncreas, incluyendo el tejido blando peripancreático, conducto biliar común o duodeno), mientras que solo el 4,5% tenía tumores pT1 / pT2. Estos hallazgos se atribuyen a que el páncreas es relativamente delgado; no tiene cápsula; la mayoría de los carcinomas tienen áreas que se extienden hacia la superficie del mismo; el tejido blando que recubre la superficie externa del páncreas a menudo produce invaginaciones profundas entre los lóbulos en todo el páncreas y que la pancreatitis crónica asociada con el carcinoma invasor puede borrar el borde entre el parénquima pancreático y el tejido blando extrapancreático. Esto puede hacer que la interpretación de "extensión más allá del páncreas" sea difícil de definir histopatológicamente y se ha pensado que es potencialmente inconsistente entre patólogos (no reproducible).³²

Adicionalmente en ese escenario, se encontró que la categoría T no tuvo ninguna correlación con la supervivencia. Por lo tanto, Saka et al, propusieron un protocolo basado en el tamaño

del tumor, con los mismos parámetros adoptados por la European NeuroEndocrine Tumor Society para la estadificación T de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pT1: ≤ 2 cm; pT2: > 2 cm y < 4 cm; pT3: ≥ 4 cm de tamaño). Este protocolo revisado fue evaluado en un cohorte de 757 adenocarcinomas ductales pancreáticos que mostraron una distribución más homogénea de casos entre los diferentes estadios pT (pT1: 20%; pT2: 56%; pT3: 24%) y una fuerte correlación entre el estadio tumoral y la supervivencia.

La octava edición del AJCC, define que en ausencia de compromiso arterial (tronco celiaco, arteria mesentérica superior y arteria hepática común), los criterios para definir la categoría T se basan en el tamaño del tumor, independientemente de la invasión de órganos o venas adyacentes.

Varios estudios han demostrado que el tamaño del tumor es un factor pronóstico significativo para los pacientes que se someten a una resección quirúrgica por adenocarcinoma pancreático. Uno de estos estudios en que se evaluaron 616 pacientes sometidos a una resección quirúrgica por esta neoplasia demostró que un tamaño del tumor menor a 3 cm tuvo el mayor impacto en la supervivencia general. Además, la resección de tumores de menos de 3 cm tenía más probabilidades de lograr un margen de resección R0, lo que influyó aún más en la supervivencia general.^{30,36}

En los carcinomas invasores asociados con neoplasia mucinosa intraductal, neoplasia tubulopapilar intraductal y neoplasia quística mucinosa, la categoría T se determina por el tamaño del componente invasor. En este contexto, el carcinoma generalmente es pequeño y de buen pronóstico; se les denomina como “*carcinomas mínimamente invasores*”. Además, se incorpora al sistema, la subcategorización de T en T1a, T1b y T1c que proporcionan criterios objetivos para la categorización de estos carcinomas.

La categoría T4 se define por el compromiso de la arteria mesentérica superior, el tronco celiaco y/o la arteria hepática común, que hace que el tumor sea irresecable, hallazgos que se determinan mediante los estudios de imágenes, por lo tanto esta categoría no se define en la evaluación patológica de las muestras de resección quirúrgica.

Crippa S, Partelli S y Falconi M; se refieren a una limitación importante en la categoría T4. Ellos alertan sobre la falta de función pronóstica para la infiltración microscópicamente confirmada de la vena mesentérica superior y la vena porta; ya que este hallazgo se asocia con una recidiva temprana y una supervivencia reducida . Ya desde la clasificación TNM 2010 para el adenocarcinoma ductal pancreático identificaba como T4 aquellos tumores que comprometían el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior y en la octava edición se agrega el compromiso de la arteria hepática común. Sin embargo, a la infiltración de la vena porta y/o la vena mesentérica superior no se le asigna ninguna subcategoría específica . Los autores del estudio plantean que sería deseable integrar la presencia de invasión venosa directa en el sistema de estadificación futuro para estratificar mejor la etapa pT4, agregando la infiltración vascular venosa como un nuevo parámetro de pronóstico para la categoría T4; teniendo en cuenta su función pronóstica, se podría reclasificar el estadio pT4 como " pT4a " cuando existe infiltración venosa patológicamente confirmada, y como " 'pT4b' 'para infiltración arterial.³⁷

Finalmente, los cambios en la categoría T permiten una mejor reproducibilidad entre radiólogos y patólogos para definir la estadificación clínica y patológica precisa del tumor respectivamente.³⁰

Según los estudios de validación realizados por Sivesh y Stobel, este nuevo sistema permite una estratificación más adecuada de los tumores resecables. Por ejemplo, las tasas de supervivencia para pacientes con tumores en estadio 2A y 2B son similares hasta los 20 meses. En ese momento, las curvas divergen, lo que indica un posible efecto retardado de la enfermedad ganglionar en la supervivencia. A medida que se evalúan nuevos enfoques neoadyuvantes y adyuvantes, la capacidad de estratificar a los pacientes más eficientemente puede resultar cada vez más útil. ^{30,38}

2. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N)

El estado de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico reconocido de supervivencia general después de la resección quirúrgica. El compromiso ganglionar, independientemente de la extensión directa o las metástasis a los ganglios peripancreáticos se ha asociado con resultados desfavorables en múltiples estudios. Por lo tanto, es importante identificar y

evaluar adecuadamente la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos regionales en la muestra, ya que la precisión pronóstica depende de la cantidad total de nódulos linfáticos evaluados.^{30,38}

En la séptima edición del AJCC Cancer Staging Manual, la categoría N distingue solo entre ganglios negativos (N0) y ganglios positivos (N1). Sin embargo, esta clasificación es inexacta y no predice con precisión el pronóstico. Se han hecho grandes estudios basados en datos de SEER para investigar el número requerido de ganglios linfáticos para determinar una estadificación adecuada o el valor pronóstico del número de ganglios linfáticos comprometidos y la proporción de ganglios positivos en relación con el número de ganglios valorados. Estos estudios reportaron diferentes números que varían entre 0-16 ganglios como el número recomendado. Se demostró mediante linfadenectomía estándar y un análisis patológico adecuado que el número de ganglios linfáticos positivos obtenidos es superior para la predicción de la supervivencia que la proporción de ganglios linfáticos positivos versus los negativos en disecciones ganglionares con mayor cantidad de ganglios linfáticos. Además, Strobel et al identificaron diferentes categorías de ganglios linfáticos positivos (1, 2-3, 4-7 y más de 8 ganglios linfáticos), observando que la supervivencia media disminuye significativamente al aumentar el número de ganglios comprometidos.^{30,39}

El AJCC en la octava edición se recomienda la evaluación de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para clasificar con precisión los tumores. Se ha pasado de un sistema binario N0/N1 a uno basado en el grado de afectación nodal, incorporando una subcategoría más. De esta manera si hay de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales positivos se asigna a la subcategoría N1 y 4 o más ganglios positivos a N2; esto ayuda a orientar el pronóstico de los pacientes según el grado de propagación de la enfermedad. Además, Strobel et al, demostraron que mejora la precisión pronóstica de los adenocarcinomas ductales de páncreas resecables con nódulos positivos.^{30,39}

Otro punto que se ha discutido, es que diferentes autores han encontrado que las metástasis en los ganglios linfáticos de la cadena paraaórtica / interaortocava (estación 16) se asocian con un pronóstico muy desfavorable, y algunos propusieron que estos ganglios linfáticos

comprometidos deberían considerarse como enfermedad M1. Strobel et al , evidenciaron en su estudio que los ganglios linfáticos de la estación 16 o en las estaciones peripancreáticas (estación 12/17) comprometidos, probablemente tengan una importancia pronóstica diferente. Tal vez en las siguientes revisiones del sistema de estadificación, se incluyan diferentes categorías de N, teniendo en cuenta el número de ganglios linfáticos positivos.³⁸

3. Categorías de metástasis a distancia (M)

La siembra del peritoneo, así como el fluido peritoneal con evidencia microscópica de carcinoma, se considera M1. Los pacientes sometidos a resección quirúrgica por adenocarcinoma no metastásico localizado del páncreas tienen una tasa de supervivencia a largo plazo de aproximadamente el 27% y una supervivencia media de 12 a 20 meses. Los pacientes con tumores resecables que muestran compromiso de los ganglios linfáticos regionales y sin metástasis a distancia tienen una supervivencia de 5 años de aproximadamente el 11% y una supervivencia media de 6 a 10 meses. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia corta de 3 a 6 meses, la cual depende de la extensión de la enfermedad y la respuesta a la terapia sistémica.³¹

IIIc. Definiciones del sistema de estadificación TNM del AJCC para cáncer de páncreas exocrino.

Tabla # 16. Categorías de tumor primario (T) para cáncer de páncreas exocrino.

Categoría T	Criterio
TX	El tumor no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado (PanIn-3), neoplasia papilar mucinosa intraductal con displasia de alto grado, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de alto grado, neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado.
T1	Tumor de ≤ 2 cm de diámetro mayor. T1a : tumor ≤ 0.5 cm de diámetro mayor. T1b : tumor >0.5 cm y < 1 cm de diámetro mayor. T1c : tumor de 1-2 cm de diámetro mayor.
T2	Tumor > 2 cm y ≤ 4 cm de diámetro mayor.
T3	Tumor > 4 cm de diámetro mayor.
T4	Tumor que compromete el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior, y/o la arteria hepática común, sin importar el tamaño.

Tomada de Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. Pancreatic adenocarcinoma. In: Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed, New York: Springer; 2017:337-347.

Tabla # 17. Categorías de ganglios linfáticos regionales (N) para cáncer de páncreas exocrino

Categoría N	Criterio
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	Ganglios linfáticos regionales sin metástasis.
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Tomada de Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. Pancreatic adenocarcinoma. In: Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed, New York: Springer; 2017:337-347.

Tabla # 18. Categorías metástasis a distancia (M) para cáncer de páncreas exocrino

Categoría N	Criterio
M0	Sin metástasis a distancia..
M1	Metástasis a distancia presente.

Tomada de Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. Pancreatic adenocarcinoma. In: Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed, New York: Springer; 2017:337-347.

IIIId. Grupos de estadificación pronóstica de la AJCC para cáncer de páncreas exocrino.

Tabla # 19. Grupos de estadificación pronóstica de la AJCC para cáncer de páncreas exocrino

pT	pN	M	G	Grupo de estadiaje
Tis	N0	M0	N/A	0
T1	N0	M0	G1	IA
T1	N1	M0	GX	IIB
T1	N2	M0	G2	III
T2	N0	M0	G1-2	IB
T2	N1	M0	GX	IIB
T2	N2	M0	G3	III
T3	N0	M0	G1-2	IIA
T3	N1	M0	G3	IIIB
T3	N2	M0	GX	III
T4	Cualquier N	M0	Cualquier	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier	IV

Tomada de Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. Pancreatic adenocarcinoma. In: Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed, New York: Springer; 2017:337-347.

IIIe. Factores pronósticos recomendados para la atención clínica

1. Compromiso de las arterias viscerales

La resección de los cánceres de páncreas que implican reconstrucción arterial están asociadas con una alta tasa de morbilidad y mortalidad en comparación con las resecciones

sin compromiso vascular. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo es mejor que la de pacientes con compromiso arterial similar que no se someten a resección. Por lo tanto, la afectación de la arteria celíaca y / o mesentérica superior sigue siendo, una contraindicación relativa para la resección, pero si se considera la cirugía con resección arterial y reconstrucción esta debe realizarse en centros de expertos.³¹

2. Niveles preoperatorios de CA 19-9

Es el biomarcador de cáncer pancreático más ampliamente validado con múltiples aplicaciones clínicas. Los niveles séricos de CA 19-9 tienen una sensibilidad y especificidad del 79-81% y del 82-90% respectivamente para el diagnóstico de cáncer pancreático en pacientes sintomáticos; pero no son útiles como marcadores de detección debido a un valor predictivo positivo bajo (0.5-0.9%). Los niveles séricos preoperatorios de CA 19-9 brindan información pronóstica útil ya que los pacientes con niveles normales (<37 U / mL) tienen una supervivencia media más larga (32-36 meses) que los pacientes con niveles elevados (> 37 U / mL) (12-15 meses). Un nivel sérico de CA 19-9 de <100 U / mL implica una enfermedad probablemente resecable, mientras que niveles >100 U / mL sugieren tumores irresecables o enfermedad metastásica.

La normalización o una disminución en $\geq 20-50\%$ de los niveles iniciales séricos de CA 19-9 después de la resección quirúrgica o la quimioterapia se asocian con una supervivencia prolongada , si se compara con el paciente sin disminución de los niveles séricos de CA 19-9 . Las limitaciones importantes para la evaluación del nivel sérico de CA 19-9 en el cáncer de páncreas incluyen sensibilidad deficiente, resultados falsos negativos en el fenotipo negativo de Lewis (5-10%) y aumento de la falsa positividad en presencia de ictericia obstructiva (10-60%).⁴⁰

3. Integridad de la resección

El margen uncinado como se describió previamente, es el que tiene mayor riesgo de presentar enfermedad residual para los tumores que afectan la cabeza del páncreas. El margen se considera positivo si el tumor se encuentra en contacto con el margen o dentro de 1 mm próximo al margen. La resección incompleta con un margen uncinado positivo no

proporciona ninguna ventaja de supervivencia si se compara con la quimiorradiación sin cirugía.³¹

Aunque el estado de los márgenes no es parte del sistema de estadificación TNM, tienen importancia pronóstica y se recomienda incluirlo en el reporte de patología, con base en la siguiente clasificación:

R0: resección completa con márgenes de resección macroscópica y microscópicamente negativos.

R1: margen de resección macroscópicamente negativo pero microscópicamente positivo.

R2: márgenes de resección macroscópica y microscópicamente positivos.

Las superficies anterior y posterior del páncreas y el surco vascular correspondientes a las venas mesentéricas superiores y venas porta no se consideran márgenes de resección verdaderos por CAP o AJCC, sin embargo pueden tener una importancia pronóstica, y se recomienda que esta información se incluya en el informe de patología.³¹

4. Regresión del tumor después de la terapia neoadyuvante.

Para evaluar la respuesta del tumor a la quimioterapia y / o radioterapia preoperatorias, se han propuesto varios esquemas de clasificación para la extensión del tumor residual en muestras de pancreatometomía después del tratamiento. El College of American Pathologists sugiere un sistema de clasificación de cuatro niveles (esquema Ryan modificado) similar al del recto.

5. Características histológicas

Las características histológicas tienen menos impacto en el resultado que la estadificación. Varios parámetros histológicos, como el alto grado (poco diferenciado), la invasión perineural, la invasión linfovascular y la afectación de los vasos musculares, han demostrado afectar de manera adversa la supervivencia y deben contemplarse en los informes de patología.³¹

La invasión perineural y linfovascular también son importantes factores pronósticos después de la terapia neoadyuvante.

III.f. Grado histológico (G)

En el adenocarcinoma ductal pancreático el grado tumoral se ha identificado como un indicador pronóstico independiente significativo de la supervivencia general después de la resección, en el cual el grado 3 se considera como un factor de pronóstico desfavorable. Esto es probable porque los tumores menos diferenciados poseen una biología más agresiva lo que lleva a metástasis locales y distantes más tempranas. A pesar de esta asociación robusta de grado tumoral con supervivencia, el impacto del grado está ausente en el sistema de estadificación.⁴¹

Los pacientes con carcinoma de páncreas demuestran una supervivencia variable dentro de cada estadio del sistema de estadificación del AJCC, lo cual está asociado al grado tumoral, en donde un grado más alto le confiere peor pronóstico.

Matthew y colaboradores , analizaron 256 pacientes de una sola institución que se sometieron a resección por adenocarcinoma ductal de páncreas. Evaluaron el impacto del grado tumoral como un factor pronóstico significativo e independiente para la supervivencia después de la resección quirúrgica. Demostraron que el grado del tumor tiene un mayor impacto en la supervivencia que otros factores más conocidos, como el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos, que forman la base del sistema de estadificación actual. Con base en estos resultados ellos plantean que la incorporación del grado en el sistema de estadificación AJCC mejoraría la capacidad del sistema para proporcionar un pronóstico más preciso que refleje la biología agresiva de los tumores de alto grado. Además, estos hallazgos no solo permiten una información más precisa del paciente con respecto al pronóstico y posiblemente las decisiones de terapia adyuvante, sino que también puede tener implicaciones significativas para la estratificación del paciente en el futuro.

A pesar de su ausencia en el sistema de estadificación del AJCC, el CAP lo integra a los protocolos de manejo de los especímenes de carcinoma de páncreas y en sus reportes sinópticos.^{25,41}

Se ha propuesto el siguiente sistema de gradación:

Tabla #20. Definición de los grados histológicos para el adenocarcinoma de ductal de páncreas.

Grado	Definición
GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado: más del 95% del tumor está compuesto por glándulas
G2	Moderadamente diferenciado: Entre el 50-95% del tumor está conformado por glándulas
G3	Pobrementemente diferenciado: 49% o menos del tumor está compuesto por glándulas

Tomada de CAP

La Organización Mundial de la Salud recomienda el esquema de clasificación de Klöeppel, basado en la diferenciación glandular, producción de mucina, mitosis y pleomorfismo nuclear. (Tabla #21).

Tabla #21. Sistema de gradación de Klöeppel para pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas

Grado tumoral	Diferenciación glandular	Producción de mucina	Mitosis/ 10 CAP	Características nucleares
G1	Bien diferenciado.	Intensa	5	Leve pleomorfismo, polaridad conservada
G2	Moderadamente diferenciado	Irregular	6-10	Moderado pleomorfismo
G3	Pobrementemente diferenciado.	Ausente	>10	Marcado pleomorfismo e incremento del tamaño.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of digestive system. 4th ed. 2010. IARC Press, Lyon.
CAP: campo de alto poder.

No se han demostrado diferencias en el valor predictivo en las comparaciones entre el sistema de clasificación de Klöppel y el sistema de clasificación basado solo en la diferenciación glandular.²⁵

Ciertos subtipos histológicos, como el carcinoma de células acinares, el cistoadenocarcinoma de células acinares, el cistoadenocarcinoma seroso y las neoplasias pseudopapilares sólidas, no tienen un grado asignado. Por convención, a los carcinomas de células en anillo de sello se les asigna grado 3. Los carcinomas indiferenciados que carecen de características morfológicas o inmunohistoquímicas de diferenciación glandular, escamosa o neuroendocrina. Este esquema de clasificación no es aplicable a los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados.²⁵

IIIg. Tipo histopatológico

El adenocarcinoma ductal infiltrante del páncreas se caracteriza por glándulas neoplásicas invasivas, reacción desmoplásica e invasión perineural y vascular frecuente. Los carcinomas de células acinares representan menos del 2% de todos los cánceres pancreáticos y están compuestos de células con diferenciación acinar. Los carcinomas invasivos asociados con neoplasias mucinosas papilares intraductales varían desde adenocarcinomas ductales hasta carcinomas coloides.³¹

El CAP utiliza el sistema de clasificación de los tumores epiteliales malignos del páncreas exocrino de la Organización Mundial de la Salud.

IV. Reporte de carcinoma de páncreas exocrino

Para el cáncer de páncreas exocrino el CAP propone un reporte sinóptico que aplica para especímenes de pancreatectomía parcial o total, y pancreatoduodenectomía (resección de Whipple). Se puede utilizar en adenocarcinomas y en carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas o grandes (pobrementemente diferenciados). Excluye las neoplasias papilares

mucinosas intraductales y la neoplasia quística mucinosa que no asocia un componente de carcinoma invasor. También excluye los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, tumores del ámpula de Vater, linfomas y sarcomas.

Las lesiones no invasoras del epitelio ductal a menudo se encuentran en el parénquima pancreático que rodea el adenocarcinoma ductal. Estas lesiones se conocen como neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN). Se clasifican en :

- PanIN de bajo grado: Incluye epitelio mucinoso plano sin displasia (PanIN-1A), epitelio mucinoso papilar sin displasia (PanIN-1B) y epitelio mucinoso plano o papilar con displasia leve a moderada con irregularidad nuclear leve a moderada, hiperchromasia y pérdida de polaridad (PanIN-2)

- PanIN de alto grado : corresponde al carcinoma in situ, caracterizado por epitelio mucinoso plano o papilar con displasia severa (marcada irregularidad nuclear, hiperchromasia y pérdida de polaridad), a menudo con un patrón cribriforme y brotes de células no cohesivas.

El CAP recomienda que se registre en el informe de patología si hay PanIN de alto grado en los márgenes de resección de una neoplasia maligna que se ha resecado por completo, aunque en este contexto, la importancia biológica sigue sin estar clara.²⁵

Tomando en consideración todos los aspectos descritos en esta revisión bibliográfica con respecto a los reportes de diagnóstico de cáncer, los factores de importancia clínica y pronóstica para el cáncer de páncreas y las pautas para elaborar un reporte sinóptico para esta neoplasia en particular, presento a continuación la propuesta de reporte sinóptico para esta enfermedad a considerar su aplicación en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital México.

REPORTE SINÓPTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL MÉXICO. CCSS

Número de biopsia: _____ Fecha de procedimiento: _____

NOMBRE _____ # DE IDENTIFICACIÓN _____

EDAD: _____ años _____ F _____ M Fecha de diagnóstico: _____

1. Procedimiento:

- Biopsia por escisión (enucleación)
- Pancreaticoduodenectomía (resección de Whipple),
- Pancreatectomía total
- Pancreatectomía parcial, cuerpo pancreático
- Pancreatectomía parcial, cola pancreática
- Otra especificar: _____
- No especificado

2. Localización del tumor

- Cabeza
- Proceso uncinado
- Cuerpo
- Cola
- Otro (especifique): _____
- No se puede determinar
- No especificado

3. Tamaño del tumor

- Dimensión mayor: _____ cm
 No se puede determinar (explicar): _____

4. Tipo histológico

- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma coloide
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con un carcinoma invasivo asociado.
- Neoplasia tubulopapilar intraductal con un carcinoma invasor asociado
- Neoplasia quística mucinosa con un carcinoma invasivo asociado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino (poco diferenciado)
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes similares a osteoclastos

- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes similares a osteoclastos
- Carcinoma de células acinares
- Cistoadenocarcinoma de células acinares
- Cistoadenocarcinoma seroso
- Carcinoma mixto acinar-ductal
- Carcinoma ductal neuroendocrino mixto
- Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino
- Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino-ductal
- Neoplasia sólida pseudopapilar
- Carcinoma hepatoide
- Carcinoma medular
- Otro tipo histológico (especifique): _____

5. Grado histológico (para carcinoma ductal)

- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: poco diferenciado
- Otro (especifique): _____
- GX: No se puede evaluar

6. Extensión del tumor

- No hay evidencia de tumor primario
- Sin invasión (carcinoma in situ / displasia de alto grado, incluye PanIN)
- El tumor se limita al páncreas
- El tumor invade la ampolla de Vater o el esfínter de Oddi
- El tumor invade la pared duodenal.
- El tumor invade los tejidos blandos peripancreáticos

7. Márgenes

- Todos los márgenes son negativos por carcinoma invasor y PanIN
- Distancia del carcinoma invasivo al margen más cercano : _____ cm

8. Efecto del tratamiento neoadyuvante. Sistema modificado de Ryan.

- Grado 0: respuesta completa: no hay células tumorales viables
- Grado 1: respuesta casi completa: células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales
- Grado 2: respuesta parcial: cáncer residual con regresión tumoral evidente, con más que células individuales o pequeños grupos aislados de células tumorales .
- Grado 3: sin respuesta: cáncer residual extenso sin regresión tumoral evidente.
- No se puede determinar

9. Invasión linfovascular

Ausente Presente

10. Invasión perineural

Ausente Presente

11. Ganglios linfáticos regionales

Total _____

Número de ganglios positivos _____

12. Clasificación del estadio patológico (pTNM)

m (múltiples tumores) r (recurrencia) y (postneoadyuvancia)

Tumor primario (pT):

- pTX: Tumor primario no puede ser evaluado
- pT0: No hay evidencia de tumor primario
- pTis: Carcinoma in situ (esto incluye neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado (PanIN-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de alto grado, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de alto grado y neoplasia quística mucinosa con displasia quística)
- pT1: Tumor de ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
- pT1a: Tumor de ≤ 0.5 cm en su mayor dimensión.
- pT1b: Tumor > 0.5 cm y < 1 cm en su mayor dimensión.
- pT1c: Tumor 1–2 cm en su mayor dimensión.
- pT2: Tumor > 2 cm y ≤ 4 cm en su dimensión mayor
- pT3: Tumor > 4 cm en su mayor dimensión.
- pT4: El tumor involucra el tronco celíaco, la a. mesentérica superior y / o la a. hepática común.

Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- pN0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- pN1: Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales
- pN2: Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (pM)

pM1: metástasis a distancia Especifique localización: _____

13. Hallazgos patológicos adicionales .

- Neoplasia intraepitelial pancreática (alto grado)
- Pancreatitis crónica
- Pancreatitis aguda
- Otro (especifique): _____

Comentarios:

Médico Asistente en Anatomía Patológica

Médico Residente en Anatomía Patológica

Conclusiones

La actualización del sistema de estadificación implica un proceso riguroso llevado a cabo por un panel de expertos para cada sistema según el sitio de la enfermedad; el cual revisa, reestructura, investiga y valida los datos del sistema actual, utilizando como base los datos clínicos y patológicos recientemente adquiridos, junto con una mejor comprensión de la biología del cáncer y otros factores que inciden en el pronóstico.

La estadificación del cáncer incide directamente en el pronóstico de supervivencia del paciente y en la elección de la estrategia terapéutica. Además, colabora a la investigación; el desarrollo y la implementación de guías de práctica clínica y el registro de cáncer con fines de vigilancia y la planificación de programas para la atención de la enfermedad.

Los cambios en el sistema de estadificación del cáncer de esófago y unión gastroesofágica más relevantes son:

- La definición de los parámetros anatómicos para considerar un cáncer como de la unión gastroesofágica; de manera tal que aquellas neoplasias con su centro de origen localizado dentro de los 2 cm del estómago proximal son estadificados como cáncer de esófago y excluye a aquellos con su centro de origen localizado más allá de los 2 cm del estómago proximal aunque comprometan la unión gastroesofágica.
- La categoría T1 ahora consta de dos subcategorías T1a y T1b, produciendo subgrupos de pronóstico para la estadificación patológica IA y IB para el carcinoma de células escamosas y IA, IB y IC para el adenocarcinoma.
- pT2 y pT3 se consideran por separado para asignar a un grupo de estadificación pronóstica, esto es un reflejo de la tendencia de estadificaciones cada vez más precisas basadas en las características biológicas del tumor, relacionadas con el pronóstico y dirigidas a terapias cada vez más personalizadas y menos poblacionales .

-Se eliminó la localización como el criterio para definir los grupos de estadificación pronóstica patológica asociados a la categoría T2 en los carcinomas de células escamosas.

- Se considera la invasión directa al peritoneo como parte de los criterios que definen la categoría T4.

- La idoneidad de la linfadenectomía en cáncer de esófago y unión gastroesofágica depende de la categorización de T. Se establece que para maximizar la supervivencia deben researse 10 ganglios linfáticos para pT1; 20 ganglios linfáticos para pT2 y 30 nodos o más para pT3 y pT4.

- Se asignan las clasificaciones clínica y patológica por separado para los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas.

- Uno de los cambios más importantes es la inclusión de grupos de pacientes que han recibido neoadyuvancia permitiendo crear clasificaciones post tratamiento previo a la resección quirúrgica, facilitando la comparación de los resultados entre los pacientes tratados con cirugía únicamente y los tratados previamente con quimioterapia y/o radioterapia, conduciendo a la necesidad de crear grupos de estadificación pronóstica diferentes para ypTNM.

- Se define un solo grupo de estadificación pronóstica ypTNM para pacientes con adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas que recibieron neoadyuvancia y luego fueron sometidos a resección quirúrgica.

En el sistema de estadificación del páncreas exocrino se realizaron modificaciones que dieron como resultado nuevas definiciones para las clasificaciones T y N. Estos cambios se han centrado en mejorar la reproducibilidad de la etapa T y se agregó una categoría N2 similar a otros sitios de enfermedades gastrointestinales. Dichos cambios mejoraron la discriminación en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas reseado, y permiten una mejor estratificación del pronóstico, principalmente debido a la categoría N. Las modificaciones son:

-La categoría T se basa en el tamaño del tumor, independientemente de la invasión de órganos o vasos sanguíneos adyacentes y en ausencia de compromiso arterial y es considerado como un factor pronóstico significativo para los pacientes que se someten a una resección quirúrgica al incidir en la supervivencia general.

- T1 se subcategoriza en T1a, T1b y T1c; estos corresponden a pequeños tumores invasores que han sido caracterizados como “ mínimamente invasores” y tienen mejor pronóstico.

- El criterio “ tumores con extensión más allá del páncreas” fue eliminado de la subcategoría T3, al comprobarse que es un criterio poco preciso, difícil de reproducir entre patólogos por las características anatómicas propias del páncreas y las condiciones propias de la neoplasia y no mostró correlación con la supervivencia.

- La categoría T4 se basa en el compromiso arterial, incluyendo el compromiso de la arteria hepática común sin importar el tamaño de la neoplasia. El criterio basado en la resecabilidad del tumor fue eliminado por considerarse subjetivo.

- La estadificación de los ganglios linfáticos regionales es un factor pronóstico reconocido de supervivencia general después de la resección quirúrgica. El compromiso ganglionar se ha asociado con resultados desfavorables en múltiples estudios.

- La categoría N1 previamente considerada como metástasis en un ganglio linfático, ha sido subdividida en N1 y N2 basado en un número definido de ganglios linfáticos regionales comprometidos, permitiendo de esta forma una mejor estratificación pronóstica.

- Se recomienda la evaluación de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para clasificar con precisión los cánceres de páncreas exocrinos.

El reporte sinóptico para el cáncer es una representación esquemática de la información que proporciona una visión general bien estructurada de parámetros obligatorios para el reporte de patología que facilita el uso y la accesibilidad de la información y minimiza la omisión de datos críticos necesarios para la toma de decisiones clínicas. La implementación de los

reportes sinópticos de cáncer en los servicios de Anatomía Patológica aumenta la calidad , integridad y coherencia de los informes, facilita la síntesis de información que junto con los datos clínicos y estudios de imágenes conducen a la asignación de la estadificación final por parte del médico tratante. Facilitaría la inclusión de los mismos en el expediente electrónico y podría utilizarse para crear una base de datos que posteriormente pueda usarse para la elaboración de estudios sobre el cáncer de estos sitios anatómicos de la población atendida en este centro hospitalario.

Bibliografía

1. Doll, R. *The Pierre Denoix Memorial Lecture: Nature and nurture in control of cancer*. Eur J Cancer. 1999. Jan; 35(1): 16-23.
2. Greene FL and Sobin LH. *The TNM system: Our language for cancer care*. Journal of Surgical Oncology. 2002; 80: 119-120).
3. Virgilio JM, Álvarez C, Bruno G et al. *Breve reseña histórica del TNM*. Revista Argentina de Radiología 2012; 76 (2): 167-168).
4. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.
5. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 1 (ed 10th): Mosby, Elsevier Inc, 2011.
6. Srigley J R, McGowan T, Maclean A et al. *Standardized Synoptic Cancer Pathology Reporting: A Population- Based Approach*. Journal of Surgery Oncology 2009; 99: 517-524.
7. Sluijter CE, van Lonkhuijzen LC, van Slooten HJ, Nagtegaal ID and Overbeek LI. *The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review*. Virchows Arch (2016) 468: 639- 649.
8. Hammond EH, Flinner RL. *Clinically relevant breast cancer reporting*. Arch Pathol Lab Med 1997;121:1171 – 1175.
9. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. *Esophagus and esophagogastric junction*. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 185: 202.

10. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH and Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(1):36-42.
11. Brotons ML, Bolca C, Fréchette E and Deslauries J. *Anatomy and physiology of the thoracic lymphatic system*. *Thoracic Surgery Clinics*. 2012; 22(2): 139- 153.
12. Zhang Yuwei. *Epidemiology of esophageal cancer*. *World J Gastroenrol*. 2013; 19 (34): 5598-5606.
13. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández GC, Ruano R y Álvarez A. *Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imágenes*. *Radiología*. 2016; 58(5): 352-365.
14. Odze RD and Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 3rd Edition .Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier; 2015.
15. Burke ZD and Tosh D. *Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer*. *Curr Opin Genet Dev*. 2012; 22(5): 494- 509.
16. Curtis NJ, Noble F, Bailey I S, Kelly JJ Byrne JP and Underwood TJ. *The Relevance of the Siewert Classification in the Era of Multimodal Therapy for Adenocarcinoma of the Gastro- Oesophageal Junction*. *Journal of Surgical Oncology*.2014; 109: 202-207.
17. Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Spinger- Verlag; 2010.
18. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW et al. *Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer*. *Ann Surg*. 2010; 251 (1): 46-50.

19. Herrera L. *Extend of Lymphadenectomy en Esophageal Cancer: How many lymph Nodes is Enough?*. Ann Surg Oncol. 2010;17(3) 676-678.
20. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. *The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection*. Ann Surg. 2008;248(4):549–556.
21. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. *Esophageal cancer: association with pN+*. Ann Surg. 2017; 265(1): 122-129.
22. Chang F, Deere H, Mahadeva U, George S. *Histopathologic examination and reporting of esophageal carcinomas following preoperative neoadjuvant therapy: practical guidelines and current issues*. Am J Clin Pathol. 2008;129(2):252–262.
23. Rice TW, Lerut TEMR, Orringer MB, et al. *Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: neoadjuvant pathologic staging data*. Dis Esophagus. 2016; 29: 715-723.
24. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH and Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer*. Journal of Thoracic Oncology. 2017; 12(1):36-42.
25. College of American Pathologists. Resources & Publications: Cancer Protocols www.cap.org/cancerprotocols.
26. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND. *WHO Classification of tumours of digestive System*. 4th edition Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
27. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB and Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 th edition. Mc Graw Hill. 2015.

28. Jiménez AM, López M , Casado E y Molina R. *Actualización en cáncer de páncreas y vías biliares*. Medicine. 2017;12(32):1919-28.
29. Pluth T. *Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Semin Oncol.2015; 42(1): 8-18.
30. Kamarajah SK, BMedSci, Burns W, , Frankel L, Cho CS and Nathan H. *Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with pancreatic adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology and end results (SEER) analysis*. Ann Surg Oncol. 2017; 24: 2023-2030.
31. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. *Exocrine pancreas. Pancreatic adenocarcinoma*. In: Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed, New York: Springer- Velarg; 2016.
32. Allen PJ, Kuk D, Fernández del Castillo C, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, Lillemoe KD, Ferrone CR, Morales -Oyarvide V, He J, Weiss MJ, Hruban RH, Gönen M, Klimstra DS and Mino-Kenudson M. *Multi-institucional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes of T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma* .Ann Surg 2016; xx: xxx-xxx).
33. Mahmoud M, Al- Hawary and Francis IR. *Pancreatic ductal adenocarcinoma staging*. Cancer Imaging. 2013; 13(3): 360-364.
34. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Jr., Strasberg SM, Schulick RD. *Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement*. Annals of surgical oncology. Jul 2009;16(7):1736–1744.
35. Saka B, Blaci S, Basturk O et al. *Pancreatic ductal adenocarcinoma is spread to the peripancreatic soft tissue in the majority of resected cases, rendering the AJCC T stage protocol (7th Edition) inapplicable and insignificant: a size based staging system (pT1: ≤2,*

pT2 :>2- ≤ 4, pT3: > 4 cm) is more valid and clinically relevant. Ann Surg Oncol. 2016;23(6): 2010- 2018.

36. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. *Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: results, outcomes and prognostic indicators. J Gastriontest Surg.200;4: 567-79.*

37. Crippa S, Partelli S, Falconi M.*Pancreatic ductal adenocarcinoma: a new TNM stagingsystem is needed!. Ann Surg. 2017; 266(6): e 108-109.*

38. Strobel O, Hinz U, Gluth A, Hnak T, Hakert T, Bergmann F, Werer J and Büchler W. *Pancreatic Adenocarcinoma Number of positive nodes allows to distinguish several N categories. Ann Surg 2015; 261: 961-969.*

39. Basturk O, Saka B, Balci S et al. *Substaging of lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma has strong prognostic correlations:proposal for a revised N classification por TNM staging. Ann Surg Oncol. 2015; 22 (suppl 3): 1187-1195.*

40. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. *The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnostic, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2012; 3(2) :105- 119.*

41. Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE, Donald GW, Isacoff W, Wainberg ZA, Joe Hines O, Donahue TR, Reber HA and Tomlinson JS. *Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. Ann Surg Oncol .2013; 20: 4322-4329.*

42. Rice TW and Blackstone EH. *Esophageal cancer staging. Past, present and future. Thorac Surg Clin 2013; 23: 461- 469.*