

¿Está aumentando la incidencia de cáncer de la unión esofagogastrica en Occidente? Factores de riesgo

1

Is the incidence of esophagogastric junction cancer increasing in the West? Risk factors

Carlos MILIANI MOLINA* , Álvaro MILIANI CALLEJÓN** 

* Hospital Universitario de Fuenlabrada;
Hospital Quironsalud Sur, Alcorcón.
Madrid.

** Hospital Universitario de Getafe.
Madrid.

Autor de correspondencia:

Carlos Miliani Molina

ORCID n° 0000-0002-9118-9392.

Hospital Universitario de Fuenlabrada;

Hospital Quironsalud Sur, Alcorcón.

Madrid (España)

Email: miliani@hotmail.com

carlos.miliani@quironsalud.es

Recibido: 29-05-2025

Revisado: 02-06-2025

Aceptado: 11-07-2025

Published: 28-11-2025

Descargo de responsabilidad/

Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales y no a Dykinson S.L. ni a los editores. Dykinson S.L. y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.

Este artículo, se distribuye bajo licencia

Creative Commons Interacional 4.0

No comercial - Sin obra derivada

(CC BY-NC-ND 4.0)

© 2025. Los autores. Publicado por
Archivos de Cirugía

Resumen

La epidemiología del cáncer de la unión esofagogastrica (CUEG) presenta diferencias significativas entre Oriente y Occidente. En los países occidentales, la incidencia del CUEG ha aumentado notablemente en las últimas décadas, asociada con factores de riesgo como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la obesidad. En contraste, en muchos países asiáticos, a pesar de la creciente prevalencia de la ERGE, la incidencia del CUEG se mantiene baja o estable, lo que sugiere diferencias etiológicas, ambientales y biológicas según la región.

Este artículo revisa las tendencias de incidencia y factores de riesgo del CUEG, destacando las características moleculares y clínicas de los subtipos de Siewert. Los tipos I y II, relacionados con el esófago de Barrett (EB), inestabilidad cromosómica y disfunción de p53, se asemejan a los cánceres del esófago distal. Por su parte, el tipo III presenta mayor inestabilidad de microsatélites y mutaciones en ARID1A/CDH1, características de cánceres gástricos.

En Occidente, la estabilización en la incidencia del CUEG desde 2009 se atribuye a mejoras en la vigilancia endoscópica, uso de inhibidores de la bomba de protones y reducción del tabaquismo. Sin embargo, persisten controversias, como el papel de la metaplasia intestinal en el diagnóstico de EB y las diferencias en el riesgo según la longitud del segmento de Barrett.

Este análisis resalta la necesidad de enfoques adaptados a cada región, integrando hallazgos moleculares y clínicos. La investigación futura en biomarcadores, microbiota y predisposición genética será clave para optimizar el diagnóstico y manejo del CUEG a nivel global.

Palabras clave: Cáncer unión esofagogastrica, Esófago de Barrett, Clasificación de Siewert, Metaplasia intestinal.

Abstract

The epidemiology of gastroesophageal junction cancer (GEJC) varies between Eastern and Western regions. In Western countries, GEJC incidence has risen markedly in recent decades, linked to risk factors like gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity. In contrast, many Asian countries, despite increasing GERD prevalence, show stable or low GEJC rates, suggesting regional differences in etiology and biology.

This review examines incidence trends and risk factors, emphasizing the molecular and clinical characteristics of Siewert subtypes. Types I and II, associated with Barrett's esophagus (BE), chromosomal instability, and p53 dysfunction, resemble distal esophageal cancers. Type III, with microsatellite instability and ARID1A/CDH1 mutations, aligns with gastric cancers. These insights guide tailored diagnostic and therapeutic approaches.



Archivos de Cirugía

Volumen 3:9

© Los autores 2025

ISSN: 3020-2655

Cáncer UEG: Incidencia, Factores de Riesgo

EGJ Cancer: Incidence, Risk Factors

CARLOS MILIANI MOLINA, ÁLVARO MILIANI CALLEJÓN

DOI: <https://www.doi.org/10.14679/4560>

Western incidence stabilization since 2009 reflects endoscopic surveillance, proton pump inhibitors, and smoking reduction. However, BE-related controversies persist, including the need for intestinal metaplasia (IM) in diagnosis and differing risks between long- and short-segment BE. Emerging research on microbiota, inflammation, and *Helicobacter pylori* highlights their roles in progression.

This analysis underscores the importance of region-specific strategies incorporating molecular and clinical insights for GEJC prevention and management. Research into biomarkers, microbiota, and genetic predisposition is vital to improve detection and treatment, addressing the global burden of GEJC.

Key Words: Gastroesophageal junction cancer, Barrett esophagus, Siewert classification, Intestinal metaplasia.

Lista de abreviaturas:

CUEG	Cáncer de Unión Esófago-Gástrica
ERGE.....	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
RGE.....	Reflujo Gastro-Esofágico
ADCE.....	Adeno-Carcinoma de Esófago
HH.....	Hernia de Hiato
MI.....	Metaplasia Intestinal

Introducción

La frecuencia del Cáncer de la Unión Esofago-Gástrica (CUEG) presenta un comportamiento epidemiológico distinto entre las regiones de Oriente y Occidente. Mientras que en los países occidentales se ha observado un aumento significativo en la incidencia de estos tumores durante las últimas décadas, en muchos países asiáticos dicha tendencia no se ha replicado, a pesar de la creciente prevalencia de factores de riesgo comunes como la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE). Este fenómeno sugiere la existencia de diferencias etiológicas, ambientales y biológicas que condicionan el desarrollo y progresión de esta neoplasia según la región geográfica. El presente trabajo tiene como objetivo revisar las tendencias en la incidencia del CUEG en Occidente y Oriente, así como analizar los factores de riesgo implicados en su aparición, con el fin de aportar una visión actualizada sobre estrategias de prevención y manejo adaptadas a los distintos contextos poblacionales.

Clasificación y perspectivas moleculares de CUEG

Cuando se habla de tumores de la Unión Esofago-Gástrica (UEG), generalmente se emplea la clasificación de Siewert como referencia. El principal objetivo de esta clasificación fue proporcionar una guía para planificar el tratamiento quirúrgico de manera más precisa¹. Con el tiempo se reconoció que los aspectos anatómicos no eran suficientes para explicar completamente las características de estos tumores. En 2005, el equipo liderado por J.R. Siewert publicó un artículo complementario que incorporaba observaciones sobre las diferencias biológicas entre los tres tipos de tumores definidos en su clasificación original. Este trabajo destacó que, además de las variaciones anatómicas, existían particularidades moleculares, genéticas y clínicas que influían en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Estas nuevas perspectivas ampliaron significativamente la comprensión de los tumores de la UEG y subrayaron la importancia de adoptar un enfoque integral que combine tanto aspectos anatómicos como biológicos para un manejo más efectivo².

En un artículo reciente, se destacaron diferencias significativas entre los tres tipos de tumores definidos por Siewert, lo que ha profundizado el entendimiento de su biología y comportamiento clínico³.

- **Tumores de tipo I y II:** Se caracterizan por una inestabilidad cromosómica predominante, asociada con metaplasia de Barrett, disfunción en la vía de *p53* y alteraciones en el ciclo celular. Estas características los alinean más estrechamente con tumores del esófago distal.
- **Tumores de tipo III:** Presentan una mayor heterogeneidad molecular, con una proporción elevada de inestabilidad de microsatélites. Además, exhiben alteraciones somáticas frecuentes en los genes *ARID1A* y *CDH1*, características típicas de las células en anillo de sello y un bajo grado de diferenciación histológica. Estas propiedades los asemejan más a los tumores gástricos.

Disparidades geográficas en la incidencia del CUEG

En los últimos años, los países asiáticos han informado un aumento en la prevalencia de la enfermedad por reflujo ERGE. Sin embargo, este incremento no se ha traducido en una incidencia igualmente alta de Adeno-Carcinoma Esofágico (ADCE) y CUEG, como ocurre en los países occidentales. En contraste, en las naciones occidentales, la incidencia global de estos tumores ha mostrado un notable incremento. Entre 1973 y 2009, los casos aumentaron de 13.4 por millón a 51.4 por millón, lo que representa un crecimiento cercano al 400 %⁴.

Por otro lado, mientras que el ADCE sigue en ascenso en muchas regiones, la incidencia de CUEG se ha mantenido consistentemente baja en Estados Unidos desde 1996. Además, en países europeos como el Reino Unido y los Países Bajos, se ha observado incluso una tendencia decreciente en la incidencia de este tipo de cáncer⁵.

La estabilización en la incidencia de ADCE y el CUEG después de 2009 puede tener varias explicaciones potenciales:

1. El aumento de la vigilancia endoscópica del Esófago de Barrett (EB) ha conducido a una detección más temprana y tratamiento de la displasia, lo que podría haber ralentizado las tasas de progresión de la enfermedad.
2. La amplia disponibilidad y el uso de inhibidores de la bomba de protones también podrían ser un factor en este fenómeno, ya que esta clase de medicamentos ha sido asociada con tasas más lentas de progresión del EB⁶.
3. La disminución sostenida de las tasas de tabaquismo en muchas regiones, impulsada por campañas de salud pública y políticas regulatorias, ha contribuido a reducir la exposición a un factor de riesgo bien conocido para estos tipos de tumores.

Factores de riesgo para CUEG

El análisis de los factores de riesgo establecidos es esencial para comprender mejor la incidencia de estos tumores

Obesidad

Aunque esta tendencia puede explicar parcialmente el aumento en la incidencia de CUEG a fines de la década de 1970 y en los años 80, los niveles de obesidad han seguido aumentando, mientras que el aumento de estos tumores se ha estabilizado.

La obesidad abdominal, además de promover el reflujo gastroesofágico, está siendo cada vez más reconocida como causante de un estado de inflamación sistémica de bajo nivel, caracterizado por niveles elevados en plasma de citoquinas y receptores proinflamatorios, como IL-6, TNF-alfa, el receptor 2 de TNF-alfa soluble (sTNF-alfa), proteína C-reactiva y leptina⁷.



Alcohol

Los estudios que investigan la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CUEG han arrojado resultados inconsistentes y se han visto obstaculizados por tamaños de muestra pequeños^{8,9}. Un análisis reciente llevado a cabo por el consorcio BEACON recopiló un total de 1837 casos de CUEG y 10,854 controles, los autores informan que no se observó un aumento en el riesgo de cáncer de cardias para ninguna de las medidas de consumo de alcohol analizadas. El consumo moderado (0.5 a <1 bebida/día) se asoció con un menor riesgo (OR 0.78, IC del 95%: 0.62–0.99)¹⁰.

Historia familiar

El mayor riesgo de CUEG en pacientes con antecedentes familiares o personales de cáncer gástrico o esofágico puede deberse a predisposiciones genéticas heredadas, como mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN o la adhesión celular¹¹.

ERGE/ Hernia de Hiato (HH)

La HH (Fig. 1) y el Reflujo Gastro-Esofágico (RGE) (Fig.2) crónico son factores clave en la patogénesis del EB y su progresión a cáncer. El daño repetitivo por el reflujo promueve la metaplasia intestinal característica del EB, facilitando su progresión hacia la displasia y el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

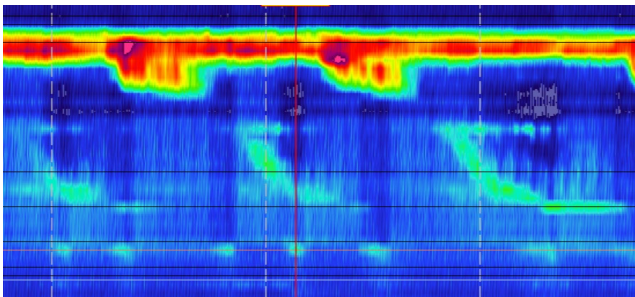


Figura 1: Manometría de Alta Resolución. UEG tipo III, Hernia de hiato grande

La HH amplifica el efecto del RGE al alterar la función del esfínter esofágico inferior y prolongar la exposición mucosa al contenido gástrico, generando un entorno inflamatorio que favorece la malignización. La interacción sinérgica entre ERGE, HH y EB incrementa significativamente el riesgo de CUEG¹².

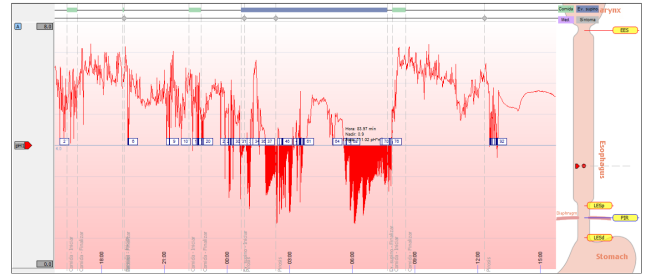


Figura 2: pHmetría de 24 horas, RGE ácido nocturno patológico

Helicobacter Pylori (Hp)

La relación entre Hp y el CUEG es compleja. En el tipo I de Siewert, su presencia parece ejercer un efecto protector al reducir la producción de ácido, principal factor de riesgo para el EB. Algunas series sugieren que la erradicación de Hp podría aumentar el riesgo de cáncer de cardias y ADCE, probablemente debido a la recuperación de la acidez gástrica. Estos hallazgos subrayan la necesidad de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la erradicación en distintos contextos clínicos⁸.

El tipo III de Siewert comparte factores de riesgo con el cáncer gástrico no cardial, entre ellos una mayor asociación con la infección por Hp. No obstante, la presencia de Hp por sí sola no parece ser suficiente para explicar esta relación. Es probable que factores adicionales, como alteraciones genéticas o diferencias en el microambiente tumoral, desempeñen un papel relevante en esta tendencia¹³.

Microambiente en UEG:

Los cambios en el microbioma del esófago podrían contribuir al ADCE y su precursor, el EB. Procedimientos no invasivos permiten detectar diferencias microbianas para diagnosticar BE. Algunos estudios sugieren que la alteración del

microbioma gástrico y esofágico tras la erradicación de Hp puede favorecer un microambiente inflamatorio que contribuye a la inestabilidad cromosómica y a procesos oncogénicos. Sin embargo, la evidencia no es concluyente, y este mecanismo requiere más investigación¹⁴.

Oncogénesis del CUEG

Se cree que existen dos formas biológicamente distintas del CUEG muy relacionados con los factores de riesgo. Hipótesis de dos etiologías para los mecanismos de tumorigénesis del carcinoma gástrico de cardias¹¹.

A. Regiones de bajo riesgo

En estas áreas, los tumores están asociados con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad, sin relación con gastritis atrófica ni infección por Hp. El daño crónico a las glándulas del cardias conduce a una marcada atrofia glandular. Este entorno está caracterizado por una alta acidez gástrica y una mayor prevalencia del tipo intestinal de carcinoma y los tipos I y II de Siewert.

B. Regiones de alto riesgo

En estas regiones, los tumores están vinculados a la inflamación crónica causada por la infección por *H. pylori*. Aunque hay inflamación en el cardias, no se observa atrofia glandular significativa. Estas condiciones se acompañan de baja acidez gástrica, gastritis atrófica y una mayor frecuencia del tipo difuso de carcinoma con células en anillo de sello y del tipo III de Siewert.

Controversias en el esófago de Barrett

El Esófago de Barrett (EB) sigue siendo un tema de debate en la gastroenterología debido a la complejidad de sus factores etiológicos, diagnósticos y terapéuticos. A continuación, se desarrollan las principales controversias relacionadas con esta condición:

1. Ácido y/o Bilis: Factores Primarios en la Aparición y Progresión del EB

La mayoría de los estudios coinciden en que tanto el ácido gástrico como la bilis, en el contenido refluído al esófago, desempeñan un papel crucial en la aparición y progresión del EB. La exposición prolongada del epitelio esofágico a estos agentes induce daño crónico y cambios metaplásicos.

2. Barrett Largo y Corto: Diferencias en el Riesgo de Adenocarcinoma

El EB largo (≥ 3 cm) tiene un riesgo significativamente mayor de progresión a ADCE en comparación con el EB corto (< 3 cm). Sin embargo, el Barrett corto también conlleva un riesgo, aunque menor, que no debe subestimarse.

Aunque algunos expertos sostienen que el seguimiento intensivo en pacientes con EB corto es innecesario debido al bajo riesgo de progresión, estudios recientes sugieren que esta variante no es completamente benigna. Casos de progresión a AE han sido documentados incluso en Barrett corto. Esta controversia resalta la necesidad de personalizar la vigilancia endoscópica según el riesgo individual, en lugar de basarse exclusivamente en la longitud del segmento de Barrett.

3. Metaplasia Intestinal (MI): ¿Requisito Indispensable para el Diagnóstico de Barrett?

Norman Barrett describió en 1950 una condición en la que el epitelio columnar, normalmente presente en el estómago, reemplaza al epitelio escamoso en el esófago distal debido a la exposición crónica al ácido y la bilis en casos de reflujo gastroesofágico severo. Sin embargo, en su descripción inicial, Barrett no mencionó la MI como un componente esencial de la condición.

La MI fue incorporada posteriormente como un criterio diagnóstico, principalmente debido a su asociación con el desarrollo de ADCE. Esto



ocurrió a medida que los estudios epidemiológicos y patológicos comenzaron a correlacionar la presencia de células metaplásicas intestinales (con células calciformes) con un mayor riesgo de progresión a cáncer.

Estudios recientes sugieren que la MI no es una lesión precursora obligatoria para el desarrollo de cáncer. Algunos pacientes con epitelio columnar en el esófago distal sin evidencia de MI también han desarrollado adenocarcinoma¹⁵.

La controversia radica en la necesidad de la MI para diagnosticar el EB. Este criterio no es un requisito en las guías de JES, Asia-Pacífico y Reino Unido^{16,17}, mientras que en las guías estadounidenses, europeas y australianas sí lo es¹⁸. La razón por la que se requiere la MI en el diagnóstico es debido al mayor riesgo de desarrollar ADCE cuando la MI está presente en las biopsias, aunque el ADCE también puede desarrollarse sin una MI previa.

Esta controversia plantea dudas sobre si todos los pacientes con epitelio columnar deben ser considerados en riesgo y, por ende, seguidos de manera similar, independientemente de la presencia de MI.

4. Cirugía Antirreflujo vs. Tratamiento Médico: Eficacia en la Prevención de la Progresión a Adenocarcinoma

- Tratamiento médico: Los inhibidores de la bomba de protones son el pilar del tratamiento médico en el RGE asociado al EB. Aunque reducen eficazmente la acidez gástrica y alivian los síntomas, su capacidad para prevenir la progresión a cáncer sigue siendo incierta⁶.
- Cirugía antirreflujo (Figura 3): es una opción quirúrgica que busca controlar el RGE al restablecer la función del esfínter esofágico inferior. Sin embargo, no se ha demostrado de manera concluyente que la cirugía sea más efectiva que el tratamiento médico para prevenir la progresión de EB¹⁹.

Estas controversias reflejan las complejidades de la investigación y el manejo del Esófago de Barrett.

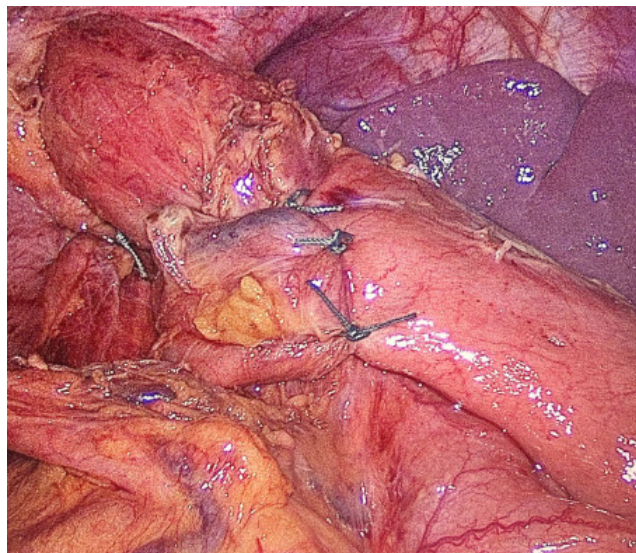


Figura 3: Funduplicatura 360° tipo Nissen

Los avances futuros en biomarcadores, técnicas endoscópicas y enfoques moleculares probablemente resolverán muchas de estas controversias, mejorando los resultados clínicos en pacientes con EB.

Conclusiones

El cáncer de la unión esofagogástrica (UEG) es una enfermedad compleja con diferencias geográficas significativas en su incidencia, influenciada por factores ambientales, genéticos y culturales. Los subtipos de Siewert muestran perfiles biológicos distintos, lo que enfatiza la necesidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas.

La estabilización de la incidencia de CUEG en Occidente refleja avances en la detección precoz, el manejo de la ERGE y la reducción del tabaquismo. Sin embargo, estas tendencias no se replican en Asia, destacando la importancia de factores locales en su patogénesis.

El EB y su progresión a adenocarcinoma siguen siendo áreas de intensa controversia y de investigación activa. El objetivo principal es identificar marcadores confiables que permitan predecir esta progresión de manera precisa, lo que posibilitaría personalizar tanto el seguimiento como las estrategias terapéuticas para cada paciente. Por otro lado, el rol de Hp en el cáncer de la UEG también es un área clave de investigación, especialmente en su impacto sobre el microambiente tumoral.

Este análisis refuerza la necesidad de enfoques globales, multidisciplinarios y adaptados al contexto local para mejorar los resultados clínicos en esta enfermedad.

Bibliografía

1. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. noviembre de 1998;85(11):1457-9.
2. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: Relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol*. junio de 2005;90(3):139-46.
3. Nakauchi M, Walch HS, Nussenzweig S, Carr R, Vos E, Berger MF, et al. Genomic Landscape of Adenocarcinomas Across the Gastroesophageal Junction: Moving on From the Siewert Classification. *Ann Surg*. junio de 2025;281(6):989-96.
4. Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Stein HJ, Peters JH. Does the Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia Continue to Rise in the Twenty-First Century?—a SEER Database Analysis. *J Gastrointest Surg*. enero de 2014;18(1):124-9.
5. Agarwal S, Bell MG, Dhaliwal L, Codipilly DC, Dierkhising RA, Lansing R, et al. Population Based Time Trends in the Epidemiology and Mortality of Gastroesophageal Junction and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. enero de 2024;69(1):246-53.
6. Snider EJ, Kaz AM, Inadomi JM, Grady WM. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Rep*. agosto de 2020;8(4):253-60.
7. Alexandre L, Long E, Beales IL. Pathophysiological mechanisms linking obesity and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 de noviembre de 2014;5(4):534-49.
8. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and Risk Factors for Gastroesophageal Junction Tumors: Understanding the Rising Incidence of This Disease. *Semin Radiat Oncol*. enero de 2013;23(1):3-9.
9. Bornschein J, Quante M, Jansen M. The complexity of cancer origins at the gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. marzo de 2021;50-51:101729.
10. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, Abnet CC, Cook MB, Nyrén O, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. agosto de 2011;60(8):1029-37.
11. Huang Q, Read M, Gold JS, Zou XP. Unraveling the identity of gastric cardiac cancer. *J Dig Dis*. diciembre de 2020;21(12):674-86.
12. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 1999;340(11):825-31.
13. Kim JJ. Epidemiology of Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Korea. *J Gastric Cancer*. 2018;18(4):328.
14. Guccione C, Yadlapati R, Shah S, Knight R, Curtius K. Challenges in Determining the Role of Microbiome Evolution in Barrett's Esophagus and Progression to Esophageal Adenocarcinoma. *Microorganisms*. 22 de septiembre de 2021;9(10):2003.
15. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. noviembre de 2007;42(11):1271-4.
16. Lee HS, Jeon SW. Barrett esophagus in Asia: same disease with different pattern. *Clin Endosc*. enero de 2014;47(1):15-22.
17. Tan PO, Soh AYS, Kusano C, Lee YY, Gotoda T. Is There an Increasing Incidence of Gastroesophageal Junctional Adenocarcinoma and Barrett Esophagus in Asia? A Review of Diagnostic Conundrums. *Digestion*. 2022;103(1):37-44.
18. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. enero de 2016;111(1):30-50; quiz 51.
19. Patti MG, Herbella FA, Schlottmann F. Antireflux surgery to prevent the progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma: yes or no? *J Gastrointest Oncol*. agosto de 2023;14(4):1916-8.

