

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Ingeniería Biotechnológica



**DIAGNÓSTICO MOLECULAR APLICADO A LA INMUNOTERAPIA
PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO MEDIANTE UNA REVISIÓN
CRÍTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**

Tesis presentada por el Bachiller:

Llapa Chino, Luis André

para optar el Título Profesional de
Ingeniero Biotechnólogo

Asesor (a):

Dr. Vera Lopez, Karin Jannet

Arequipa- Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
INGENIERIA BIOTECNOLOGICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 24 de Junio del 2023

Dictamen: 006210-C-EPIB-2023

Visto el borrador del expediente 006210, presentado por:

2014100961 - LLAPA CHINO LUIS ANDRE

Titulado:

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR APLICADO A LA INMUNOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO
MEDIANTE UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**00476696 - BERNABE ORTIZ JULIO CESAR
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



**45498291 - ALVARADO QUIROZ KENY DAVI
DICTAMINADOR**



DIAGNÓSTICO MOLECULAR APLICADO A LA INMUNOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO MEDIANTE UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.revistacirugia.org Fuente de Internet	2%
2	revistagastrocol.com Fuente de Internet	1%
3	ebin.pub Fuente de Internet	1%
4	idoc.pub Fuente de Internet	1%
5	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%
6	seom.org Fuente de Internet	1%
7	catalogoinsp.mx Fuente de Internet	1%

Dedicatoria

A dios, por permitirme continuar avanzando aún en las situaciones difíciles, y por ser una motivación constante en mi vida.

A mi familia, quienes estuvieron siempre a mi lado, brindándome su apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida. Ustedes son las personas más importantes para mí.

Agradecimiento

*Agradecer a mis padres y hermano por todo su apoyo y sacrificio que hacen por mí,
Son mi gran soporte, y gracias por ayudarme a lograr mis metas.*

*A mi asesora la Dr. Vera Lopez, Karin Jannet, por el tiempo que me brindó para
poder guiarme en la realización de esta tesis.*

*A la Universidad Católica de Santa María y a sus docentes que me brindaron grandes
conocimientos y experiencias únicas a lo largo de mi carrera.*

RESUMEN

El cáncer de esófago constituye la sexta causa más común de muerte en todo el mundo, uno de los problemas asociados al cáncer de esófago es que, debido a la naturaleza muscular y expansiva del mismo, los síntomas solo pueden manifestarse cuando el tumor ha alcanzado un estadio localmente avanzado o incluso metastásico. Para el siguiente estudio se realizó una revisión bibliográfica, en donde se utilizó 70 artículos científicos sobre el diagnóstico molecular como aporte para el mejoramiento de la inmunoterapia en el tratamiento de cáncer de esófago, lo que permitió concluir que, el descubrimiento de la expresión HER2 en el diagnóstico del cáncer gástrico y la línea gastro esofágica, permiten identificar adecuadamente el tratamiento, así mismo el uso de medicamento inhibidores restauran la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas del esófago. El uso de algunos inhibidores como: pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab y trastuzumab, han demostrado efectividad en el tratamiento. El trastuzumab es uno de los medicamentos con mayor eficacia contra la expresión HER2, sobre el pronóstico o diagnóstico del paciente, por lo tanto, los continuos avances en biología molecular del cáncer esofágico dan esperanzas del desarrollo de nuevas terapias para disminuir la mortalidad de los pacientes.

Palabras claves:

Cáncer de esófago, diagnóstico molecular, inhibidores, inmunoterapia.

ABSTRACT

Esophageal cancer is the sixth most common cause of death worldwide. One of the problems associated with esophageal cancer is that, due to its muscular and expansive nature, symptoms can only manifest when the tumor has reached a locally advanced or even metastatic stage. For the following study, a bibliographic review was carried out, where 70 scientific articles on molecular diagnosis were obtained as a contribution to the improvement of immunotherapy in the treatment of esophageal cancer, which allowed us to conclude that the discovery of HER2 expression in the diagnosis of gastric cancer and the gastroesophageal line, allow to adequately identify the treatment, likewise the use of inhibitor drugs restore the immune response against cancer cells of the esophagus. The use of some inhibitors such as: pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab and trastuzumab have shown efficacy in treatment. Trastuzumab is one of the drugs with the greatest efficacy against HER2 expression, on the prognosis or diagnosis of the patient, therefore, the continuous advances in molecular biology of esophageal cancer give hope for the development of new therapies to reduce the mortality of patients.

Key words:

Esophageal cancer, molecular diagnosis, inhibitors, immunotherapy.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	6
1.1. Tratamiento y diagnóstico.....	7
1.2. Biología molecular del cáncer de esófago.....	8
CAPITULO II	16
2. Metodología	17
2.1. Criterios de inclusión	18
2.2. Criterios de exclusión	18
CAPITULO III	20
3. Cuerpo de la Revisión	21
3.1. Fuentes de información consultadas.....	21
3.2. Biología molecular aplicada al diagnóstico, tratamiento e inmunoterapia en el cáncer de esófago	21
3.2.1. Diagnóstico del cáncer de esófago	21
3.2.2. Tipos de marcadores y técnicas moleculares en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago	27
3.2.3. Mejoramiento de las estrategias de tratamiento del cáncer de esófago	28
3.2.4. Inmunoterapia para el cáncer de esófago	31
Perspectivas futuras.	40
Conclusiones	41
Referencias	42

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago constituye la sexta causa más común de muerte en todo el mundo. Se caracteriza por su alta tasa de mortalidad, mal pronóstico en el diagnóstico y variabilidad según la ubicación geográfica (1). Este tipo de cáncer afecta mayormente a las personas de edad avanzada, ya que el 60% de los casos se presentan en personas mayores de 65 años y el 12% se diagnostican antes de los 55 años (2).

Además, como la mayoría de los cánceres del sistema digestivo, hay una mayor incidencia en hombres que en mujeres, siendo el sector masculino el 70% de todos los cánceres de esófago en el mundo. Se clasifica en dos subtipos principales que son el carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) y el adenocarcinoma de esófago (EAC), los cuales presentan diferencias epidemiológicas y biológicas entre ellos (3).

El carcinoma de células escamosas de esófago representa el 90% de todos los casos de cáncer de esófago a nivel mundial y tiene una alta prevalencia en el Este, África Oriental y América del Sur (4). Por ejemplo, en Perú hay una mayor incidencia de ESCC que de EAC: en el caso de los hombres la incidencia para el primer caso es de 1.4 por 100 000 y para el segundo caso la incidencia es de 0.5 por 100 000 (5).

El cáncer de esófago a menudo viene precedido por una inflamación crónica en el esófago que interrumpe el crecimiento y la señalización celular normal. Se ha demostrado que uno de los factores asociados con el cáncer de esófago es la dieta (6), además del esófago de Barrett que contribuye al subtipo EAC, el consumo excesivo de alcohol, las vitaminas A y C, las deficiencias de zinc, las bebidas calientes y las infecciones (como el virus del papiloma humano), así como las enfermedades esofágicas intrínsecas aumentan el riesgo de ESCC. Por último, el consumo de tabaco aumenta las tasas de cualquier subtipo (7).

Uno de los problemas asociados al cáncer de esófago es que, debido a la naturaleza muscular y expansiva del mismo, los síntomas solo pueden manifestarse cuando el tumor ha alcanzado un estadio localmente avanzado o incluso metastásico. Los síntomas de alarma incluyen dificultad o dolor al tragar, pérdida de peso involuntaria y progresiva y ronquera o tos. Ocasionalmente, los pacientes pueden vomitar sangre (8).

El cáncer de esófago (CE) es el octavo tipo de cáncer más común en todo el mundo y la sexta causa más común de muerte por cáncer con un estimado de 400 mil muertes al año (9). Aún con ello, es menos conocido en comparación con muchos otros tipos de cáncer (10). La incidencia del carcinoma de esófago es rara en personas jóvenes y aumenta con la edad, alcanzando el pico hasta los 80 años (11). En hombres, el cáncer de esófago ocupa el cuarto lugar de la lista de cánceres más mortales, después del de pulmón, hígado y estómago (12). También existen estimaciones según el origen étnico, presentando mayor riesgo para los grupos étnicos africanos y asiáticos (13).

El cáncer de esófago tiene múltiples factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, alimentos y bebidas calientes, obesidad y estatus socioeconómico. Hay dos subtipos principales de CE, el carcinoma de células escamosas del esófago (ESCC) y el adenocarcinoma esofágico (EAC) (10). El primero generalmente afecta al tercio medio del esófago, mientras que el EAC afecta al tercio inferior del mismo (14). En otras palabras, como se observa en la figura 1, el ESCC se originan de las células basales escamosas y el EAC tienen como origen las células basales de transición (15).

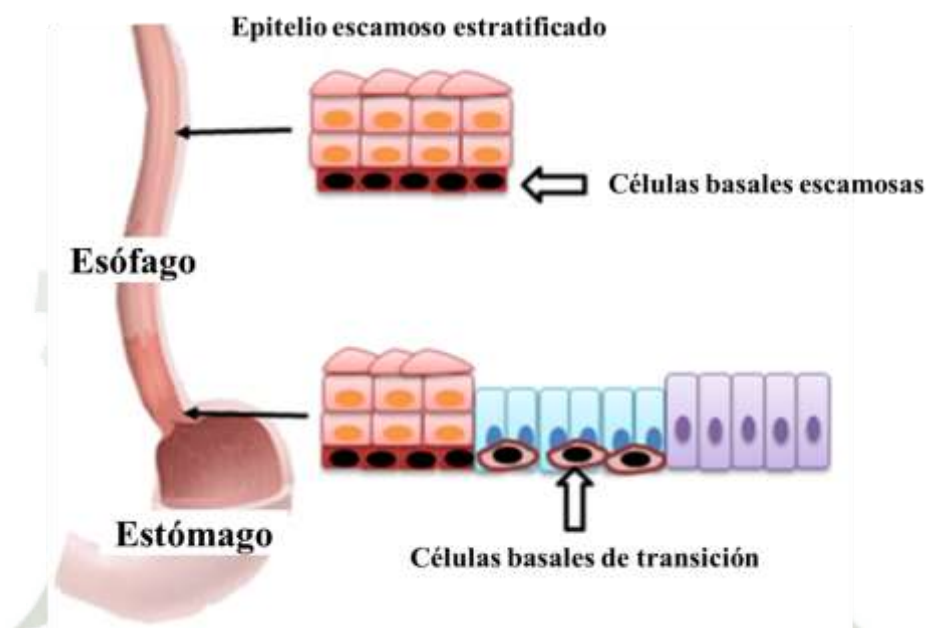


Figura 1. Células de origen para los diferentes tipos de cáncer de esófago.

Desde el punto de vista etiológico, los factores de riesgo varían entre países y culturas, pero en general, el carcinoma de células escamosas se asocia con el consumo de carnes rojas, la baja ingesta de frutas y verduras frescas, el consumo de bebidas calientes, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la mala salud bucal (11), y la infección por el virus del papiloma humano (14). Un análisis combinado de tres estudios de asociación de todo el genoma encontró nuevos loci de susceptibilidad a este tipo de cáncer, lo que indica que también pueden intervenir factores genéticos (16). El ESCC surge a través de la irritación crónica y la inflamación de la mucosa esofágica generada por la exposición directa a compuestos cancerígenos. Es más frecuente en los grupos socioeconómicos más bajos y entre los países en desarrollo (11).

Por otro lado, se cree que dos factores han contribuido al aumento reciente en la incidencia del adenocarcinoma esofágico. El primero es la obesidad que está asociada con una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico, y el segundo es la disminución de la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori*, que se cree tiene un efecto protector sobre el esófago al disminuir la producción de ácido gástrico y al aumentar el pH mediante la producción de amoníaco a partir de la urea (14). En el cuadro 1, se presenta un resumen de los factores de riesgo de cáncer de esófago y el tipo histológico al que afecta cada factor de riesgo relativo.

Cuadro 1. Factores de riesgo relativo para cáncer de esófago.

Factor de riesgo	ESCC	EAC
Tabaquismo	+++	+
Consumo de alcohol	+++	-
Consumo de carnes rojas	+	+
Esófago de Barrett	-	++++
Síntomas de reflujo	-	+++
Exceso de peso	-	++
Pobreza	++	-
Lesión cáustica en el esófago	++++	-
Antecedentes de cáncer de cabeza y cuello	++++	-
Historia de radioterapia	+++	+++
Consumo frecuente de bebidas calientes	+	-

Nota. [-] sin efecto, [+] efecto sospechoso, [++] efecto positivo, [+++] y [++++] fuerte efecto positivo. Tomado de Hull y colaboradores (28).

La incidencia mundial de ESCC es de 5,2 por 100 000, pero es sustancialmente mayor en hombres (7,7 por 100 000) que en mujeres (2,8 por 100 000). El EAC tiene una incidencia global de 0,7 por 100 000; sin embargo, como se puede observar en las figuras 2 y 3, en muchos países desarrollados como el Reino Unido y los Países Bajos, la incidencia de adenocarcinoma excede a la del carcinoma de células escamosas (14). En las imágenes también vemos el caso de Perú, que presenta una incidencia de 1.4 por 100 000 para hombres y 0.5 por 100 000 para mujeres, en el carcinoma de células escamosas de esófago; mientras que, en el adenocarcinoma, la incidencia de hombres es de 0.5 para hombres y 0.1 para mujeres (5). Estos datos muestran que en Perú hay mayor incidencia de ESCC que de EAC.

A nivel mundial, la proporción media entre hombres y mujeres es de 3:1 para el carcinoma de células escamosas de esófago y de 6:1 para el adenocarcinoma de esófago, aunque esta proporción varía considerablemente según las regiones geográficas (16). Sin embargo, de forma general podemos decir que los hombres se ven más afectados que las mujeres tanto en países desarrollados como en desarrollo, esto debido a que los hombres tienen tasas más altas de consumo de alcohol y tabaco. El alcohol disminuye la actividad metabólica dentro de la célula, lo que resulta en una reducción de la actividad de las enzimas de desintoxicación, al mismo tiempo que promueve la oxidación. Esto genera un mayor daño al ADN y una mayor sensibilidad a otras toxinas ambientales como los carcinogénicos del tabaco que penetran en el epitelio esofágico (17).

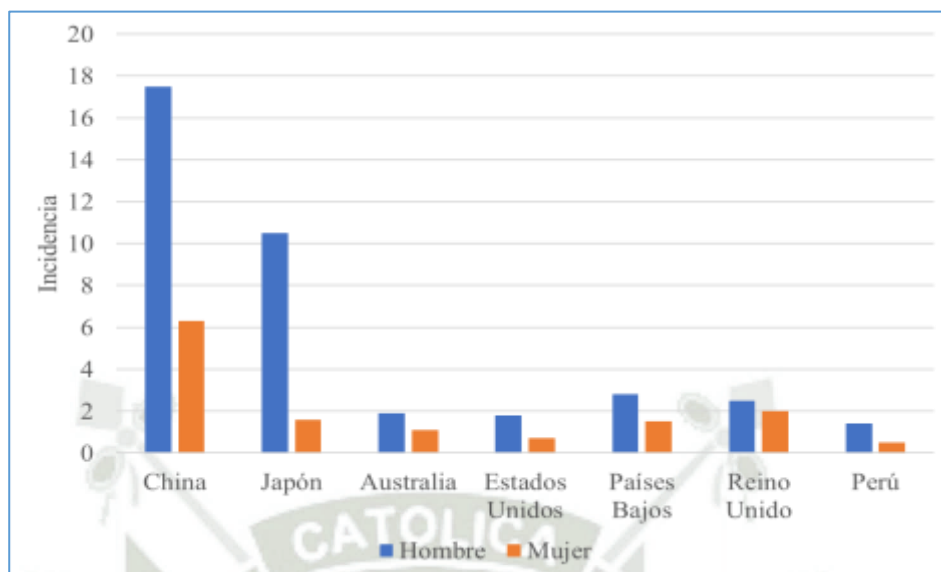


Figura 2. Incidencia estandarizada por edad de ESCC por cada 100 000 personas. Fue extraído de “Oesophageal cáncer” y elaborado por Walker y Underwood (22).

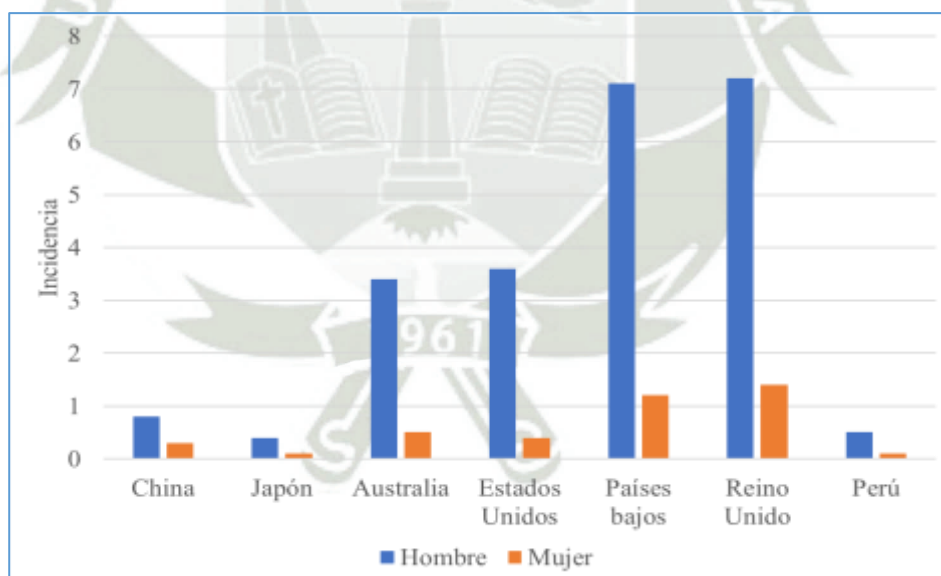


Figura 3. Incidencia estandarizada por edad de EAC por cada 100 000 personas. Fue extraído de “Oesophageal cáncer” y elaborado por Walker y Underwood (22).

El cáncer de esófago se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte por cáncer a nivel mundial debido a que existen herramientas de detección ineficaces y cuando se detecta la enfermedad, ésta ya se encuentra en un nivel avanzado (18); ya que la enfermedad progresa simultáneamente antes de que los síntomas inciten a los pacientes a buscar atención médica (19).

Este tipo de cáncer se propaga a lo largo del cuerpo utilizando algunas vías como la extensión directa, a través del sistema linfático y la metástasis hematológica. La falta de una pared esofágica permite que el tumor primario migre rápidamente hacia las estructuras adyacentes del cuello y el tórax, como la glándula tiroides, la tráquea, la laringe, el pulmón, el pericardio, la aorta y el diafragma. Para que el cáncer se propague al hígado, los pulmones, las glándulas de adrenalina, los huesos, los riñones y el cerebro, debe hacerlo por vía hematológica (circulación sanguínea) (17).





1.1. Tratamiento y diagnóstico.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad en etapa avanzada y aquellos con cáncer de esófago incurable experimentan un conjunto único de síntomas que incluyen disfagia, que puede resultar en pérdida de peso, desnutrición y dolor. Así lo confirma un estudio donde analizaron a 1989 pacientes, quienes presentaron como síntomas comunes: falta de apetito (53,1 %), cansancio (51,1 %) y deterioro del bienestar (42,7 %), después de los 6 meses posteriores al diagnóstico (20).

El pronóstico de ESCC y EAC es pobre en etapas avanzadas, con tasas de supervivencia inferiores al 20% a los cinco años. El ESCC tiene una tasa de supervivencia general a los 5 años del 18%, que disminuye a menos del 5%, cuando hay metástasis en el momento del diagnóstico. De manera similar, cuando la EAC se diagnostica en etapas avanzadas, la enfermedad tiene una tasa de supervivencia a 5 años de menos del 20%. Sin embargo, cuando el diagnóstico se logra temprano, el tratamiento curativo en ambos tipos de cáncer de esófago es posible y la supervivencia supera el 80% (19).

Por esta razón, la prontitud del diagnóstico es un punto clave en las políticas de control del cáncer, y tiene como fin reducir la incidencia de la etapa tardía en el momento del diagnóstico y mejorar la eficacia terapéutica (18).

El tratamiento más utilizado cuando se trata de las etapas iniciales de la enfermedad es la esofagectomía, que consiste en la extirpación parcial o total del esófago, sin embargo, es una técnica muy invasiva y está asociada con una alta incidencia de morbilidad y mortalidad (21). Además, los síntomas postoperatorios como pérdida de apetito, saciedad temprana, disfagia, aspiración y reflujo pueden afectar la calidad de vida de los pacientes (22). Por otro lado, los cánceres más avanzados se tratan con quimioterapia, quimiorradioterapia, resección quirúrgica o combinaciones de estos (4). Desafortunadamente, estos tratamientos solo han logrado un progreso limitado en los últimos años, con una supervivencia menor a un año (23).

En este contexto, se necesitan urgentemente nuevos tratamientos adaptados a la composición molecular del tumor para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Aquí es donde surge la inmunoterapia como alternativa, ya que ha dado buenos resultados en el tratamiento del melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de riñón (24). Actualmente se están realizando una gran cantidad de ensayos clínicos para estudiar la aplicación de la inmunoterapia, utilizando inhibidores del punto de control inmunitario, la vacuna peptídica, la transferencia adoptiva de células T, el virus oncolítico, entre otros (25). También se puede combinar inmunoterapia con quimioterapia, ya que, en comparación con la quimioterapia sola, ambas terapias combinadas mejoran la duración de la vida de los pacientes en varios meses (26).

Para aplicar la inmunoterapia, es necesario conocer a fondo el comportamiento del tumor, su interacción con el sistema inmunitario y la respuesta de este frente a la enfermedad. Aunque hay muchos biomarcadores que pueden predecir el pronóstico de la inmunoterapia, la tasa de efectividad sigue siendo solo del 30%. Necesitamos encontrar biomarcadores más

efectivos para evaluar completamente el estado inmunológico de los pacientes y predecir la efectividad de la inmunoterapia antes del tratamiento (25).

El diagnóstico molecular también juega un papel importante para asegurar un análisis temprano de los subtipos de cáncer de esófago (ESCC o EAC), ya que ambas son enfermedades distintas en términos de origen celular, epidemiología y arquitectura molecular de las células tumorales (27). Además, el mecanismo de la inmunoterapia es diferente al de otros tratamientos y se ha confirmado el aumento de la carga tumoral o la aparición de nuevas lesiones a corto plazo tras la inmunoterapia, por lo que conocer a fondo las características moleculares del tumor resulta imprescindible como un paso previo a la aplicación del tratamiento (25).

Por ello, el objetivo de este trabajo de investigación es determinar la importancia del diagnóstico molecular para la inmunoterapia de cáncer de esófago, y con ello proporcionar a los oncólogos más información sobre cómo optimizar la terapia de este cáncer.

1.2. Biología molecular del cáncer de esófago

Se ha demostrado que el cáncer de esófago es un tipo altamente heterogéneo y mutado, caracterizado por inestabilidad cromosómica y grandes variaciones estructurales (14). Los perfiles moleculares del adenocarcinoma y del carcinoma de células escamosas de esófago se han utilizado para clasificar estos tipos de cáncer en varios subtipos los cuales se detallan en el cuadro 2. La comprensión de los perfiles moleculares de los cánceres de esófago puede ayudar a fomentar el desarrollo de futuras terapias dirigidas (28).

De esta manera, el ESCC se puede dividir en tres clases:

- La primera corresponde a las alteraciones genómicas en la vía NRF2 que genera tumores que responden mal a la quimio(radio)terapia y generalmente se asocian con un mal pronóstico (23).
- La segunda clase se caracteriza por mutaciones en NOTCH1, ZNF750, KDM6A, KDM2D, PTEN y PIK3R1, y también se asocia con la infiltración de glóbulos blancos (23).
- La tercera clase se caracteriza por la interrupción de la ruta de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) (29).

Muchas de estas mutaciones están asociadas con la progresión del ciclo celular, la apoptosis, los mecanismos de reparación del ADN y los receptores del factor de crecimiento; siendo las variaciones genéticas dominantes las deleciones complejas y translocaciones (17). Desafortunadamente, en la actualidad esta estratificación del carcinoma de esófago de células escamosas carece de un impacto clínico específico (23).

El adenocarcinoma también se clasifica en tres clases en base a su perfil molecular. La primera clase está asociada con mutaciones C>A/T, la segunda se caracteriza por una recombinación homóloga o segregación cromosómica defectuosa, y la tercera tiene un alto número de mutaciones T>G. Este último grupo puede ser tratado con inmunoterapia

utilizando inhibidores de punto de control, mientras que para el primero grupo la quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección hasta que se disponga de más terapia dirigida (23).

El adenocarcinoma está dominado por alteraciones en el número de copias con frecuentes reordenamientos a gran escala, con un mayor número de genes reorganizados, amplificados o eliminados que los afectados por mutaciones puntuales o inserciones/eliminaciones (17).

Cuadro 2. Clasificación de los tipos de cáncer de esófago en base a su perfil molecular.

	Subtipo 1	Subtipo 2	Subtipo 3
ESCC	Alteraciones genómicas en la vía NRF2	Mutaciones en NOTCH1, ZNF750, KDM6A, KDM2D, PTEN y PIK3R1	Interrupción de la ruta de PI3K
EAC	Mutaciones C>A/T	Recombinación homóloga o segregación cromosómica defectuosa	Mutaciones T>G

Nota. NRF2: proteína que controla la expresión de ciertos genes, NOTCH1: gen que codifica la familia de proteínas transmembrana NOTCH, ZNF750: proteína de dedo de zinc 750, KDM6A: gen que codifica la desmetilasa 6A específica de lisina, PTEN: proteína que controla varias funciones celulares como la multiplicación y muerte celular, PIK3R1: gen que codifica la subunidad alfa reguladora de fosfatidilinositol 3-quinasa, PI3K: familia de proteínas kinasas de serina/treonina, C: citosina, A: adenina, T: timina, G: guanina. (17).

Tanto ESCC como EAC presentan mutaciones puntuales de TP53, implicado en detener el crecimiento y la apoptosis en respuesta al daño en el ADN. En el 81% de los adenocarcinomas existe una mutación en el gen supresor de tumores TP53. Otro ejemplo es el gen ARID1A que regula la transcripción y está mutado en el 17% de los pacientes (14). Las mutaciones en p53 son detectables en las primeras etapas del desarrollo del cáncer. También están implicados los genes de remodelación de la cromatina como SMARCA4 y ARID2 (17).

En los últimos años, se han realizado varios estudios de NGS en pacientes con cáncer de esófago en todo el mundo. Los hallazgos de estos se han ido registrando en cBioPortal para la genómica del cáncer, una plataforma abierta que integra datos de genómica del cáncer de múltiples recursos con alta credibilidad. De esta manera se han obtenido los datos presentados en la figura 4, que resume los 15 genes principales relacionados con el cáncer, con la mayor tasa de mutación o variación del número de copias es ESCC y EAC. Los genes que se encuentran en color blanco son potenciales dianas terapéuticas para el cáncer de esófago (30).

de esófago (ESCC). Las mutaciones en el gen TP53 están estrechamente relacionadas con la patogénesis del cáncer de esófago. Estas mutaciones pueden servir como biomarcadores potenciales para el pronóstico y también pueden tener implicaciones en el diagnóstico. (30).

El gen CDKN2A codifica una proteína llamada p16INK4a, la cual actúa como un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina. La función principal de p16INK4a es regular la transición del ciclo celular, evitando la proliferación descontrolada de las células. El gen CDKN2A se encuentra ubicado en la región 9p21 del cromosoma 9. Esta región es conocida por ser frecuentemente eliminada en diversas variantes de cáncer. La pérdida de la proteína p16INK4a es común en estas variantes y contribuye a la progresión tumoral. En el caso del carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC), se ha observado que aproximadamente el 63% de los casos presentan delección del gen CDKN2A. La inactivación del gen CDKN2A y la consecuente pérdida de la proteína p16INK4a desempeñan un papel importante en la patogénesis del carcinoma de células escamosas de esófago y del adenocarcinoma de esófago. La delección, la metilación y las mutaciones de pérdida de función son los principales eventos que contribuyen a la inactivación de CDKN2A en estos tipos de cáncer. (30).

El gen MYC, ubicado en el cromosoma 8q24.21, permite codificar la fosfoproteína nuclear que participa en el desarrollo del ciclo celular, la apoptosis y evolución de las células. El aumento de MYC se presenta con mucha frecuencia en diversidad de cánceres humanos, lo que contribuye a la progresión del tumor. De acuerdo al cBioPortal, el desarrollo del MYC se presenta en el 20% de los pacientes con cáncer de esófago. En una región de alto riesgo de China, se pudo observar que en el 23 % de pacientes con cáncer de esófago el incremento de MYC se localizó en la mucosa normal adjunta al tumor. Los altos niveles de expresión de MYC se correlacionaron de forma significativa con malos pronósticos y asociados con metástasis en ganglios linfáticos en pacientes con ESCC²⁰. El aumento de MYC también se observa frecuentemente en EAC, como un evento temprano durante la carcinogénesis EAC²¹. (30).

En lo que respecta al gen KMT2C, localizado en el cromosoma 7q36.1, que se conoce como proteína 3 de leucemia mieloide/linfoide o de linaje mixto (MLL3), logra codificar una proteína nuclear que provoca la metilación de histonas y colabora en la coactivación transcripcional. La lisina metiltransferasa 2 (KMT2) participa en la regulación del crecimiento y desarrollo celular, por lo tanto, la mutación de los genes se presenta frecuentemente en la sangre y en los cánceres sólidos. En el 5% de los pacientes con cáncer de esófago el KMT2C muta en una diversidad de tumores; no obstante, en el cáncer de esófago la función que cumple este gen, las relaciones, y características clínicopatológicas aún no han sido explicadas profundamente. (30).

Los subtipos de cánceres de esófago ESCC y EAC presentan una estructura molecular diferentes, pero comparten ciertas alteraciones genéticas comunes. En lo que respecta a las mutaciones genéticas, en ESCC se localizan elevadas tasas mutacionales en NFE2L2, KMT2D, NOTCH1 y PIK3CA, mientras que en EAC se observan mutaciones más frecuentes en CDKN2A y ARID1A. Los genes HER2, VEGFA y KRAS se localizan más frecuentemente en EAC, mientras que ESCC exhibe mutaciones frecuentes de CDKN2A,

CDKN2B, CCND1, FGF, PIK3CA y EGFR. Estos comportamientos moleculares permiten sugerir que ESCC y EAC deben tener tratamientos terapéuticos diferentes. (30).

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) regulan la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación de las células. Se ha logrado evidencia que los FGF intervienen en la patogénesis de varios tipos de tumores, por lo tanto, existe mucho interés en desarrollar inhibidores clínicos dirigidos a FGF o sus receptores. El gen FGF3/4/19, ubicado en 11q13-14, se han identificado en más del 50% de los pacientes con ESCC. La amplificación de FGF3/4 se detectó mediante microarrays de ADN en 9 de 20 tumores primarios de ESCC resecados quirúrgicamente. En una cohorte de 3342 cánceres gastroesofágicos, la amplificación de FGF3, FGF4, FGF19 y FGFR1 fue significativamente más frecuente en ESCC en comparación con EAC 28, que indicó la activación preferencial de la vía FGF en ESCC. Además, varios estudios han demostrado que la amplificación de FGFR1 fue un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con ESCC^{31,32}. Dado que las funciones definidas de la señalización anormal de FGF/FGFR en la tumorigénesis, los agentes dirigidos a FGF/FGFR pueden ser una oportunidad potencial para el tratamiento de ESCC. (30).

El gen EGFR, situado en el cromosoma 7p11.2, se encarga de codificar la glicoproteína transmembrana de la familia ERBB, que son receptores de tirosina quinasas (RTK). La unión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) a los factores de crecimiento epidérmico desencadena su autofosforilación y la posterior activación de las vías de transducción de señales que conducen a la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. La activación anormal de EGFR a menudo se encuentra en tumores epiteliales y se relaciona con un mal pronóstico y una disminución de la supervivencia. La amplificación de EGFR ocurre en aproximadamente el 16% de los pacientes con ESCC, que se asoció significativamente con la sobreexpresión de EGFR³⁵. La tasa de supervivencia de los pacientes con alta expresión de EGFR fue significativamente menor que la de los pacientes con menor expresión en un estudio que consistió en 441 pacientes con ESCC, lo que sugiere que la expresión de EGFR podría ser un predictor pronóstico para ESCC³⁶. Además, un modelo pronóstico molecular ha demostrado que la expresión de EGFR, p-Sp1 y proteínas Fascin se asoció significativamente con un resultado clínico deficiente de los pacientes con ESCC³⁷. (30).

El gen NOTCH1 se encuentra ubicado en el cromosoma 9q34.3 y codifica una proteína perteneciente a la familia NOTCH. La señalización NOTCH es una vía de comunicación intercelular altamente conservada que regula las interacciones entre células adyacentes a través de la unión de los receptores NOTCH a sus ligandos correspondientes. Existe evidencia creciente que sugiere que las mutaciones en los genes NOTCH y la desregulación de la vía de señalización NOTCH son factores importantes en la iniciación y desarrollo de tumores. En el caso del carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC), se ha identificado que aproximadamente el 14% de los casos presentan mutaciones en el gen NOTCH1, según los datos recopilados en cBioPortal. Se ha observado que la activación constitutiva de la vía de señalización NOTCH, independientemente de las expresiones transitorias o estables de NOTCH1, es capaz de inhibir la proliferación de células de ESCC.

El gen NOTCH1 y la vía de señalización NOTCH desempeñan un papel importante en el desarrollo del carcinoma de células escamosas de esófago. Las mutaciones en NOTCH1, particularmente las que resultan en la pérdida de función, están asociadas con la predisposición al ESCC, la inhibición de la proliferación celular y pueden influir en la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes. (30).

El gen PIK3CA se encuentra en el cromosoma 3q26.32 y codifica la subunidad catalítica p110 α de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), perteneciente a la clase I. La PI3K es una quinasa lipídica compuesta por una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. Su función principal es fosforilar el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para generar el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que actúa como un segundo mensajero intracelular. Dada la frecuencia de las alteraciones en PIK3CA en el ESCC, este gen se considera un objetivo prometedor para el tratamiento de esta enfermedad. Además, las alteraciones en PIK3CA también tienen el potencial de servir como biomarcadores para la terapia individualizada dirigida molecularmente en el ESCC. Las mutaciones y amplificaciones en el gen PIK3CA son comunes en el carcinoma de células escamosas de esófago, y están asociadas con la progresión tumoral, metástasis y un peor pronóstico en los pacientes; por lo tanto, PIK3CA representa una importante señal terapéutica y un potencial biomarcador en el tratamiento individualizado del ESCC. (30).

El gen CDKN2B codifica un inhibidor de la quinasa p15 dependiente de ciclina, que desempeña un papel crucial en la regulación de la progresión del ciclo celular. CDKN2B se encuentra en el cromosoma 9p21.3, una región genética implicada en la patogénesis de varios tipos de cáncer. Las variantes genéticas en esta región pueden afectar la expresión de p15 y contribuir a la susceptibilidad al carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC). Se ha observado que la delección de CDKN2B es la alteración más común en el ESCC, y se presenta en aproximadamente el 56% de los pacientes. Estudios genéticos han demostrado que esta delección ocurre en una proporción significativa de muestras de ESCC, lo que resalta su relevancia en la enfermedad. El gen CDKN2B codifica un inhibidor clave en la regulación del ciclo celular y su delección es una alteración genética frecuente en el carcinoma de células escamosas de esófago. Esta delección se ha asociado con metástasis ganglionares y puede servir como biomarcador predictivo de la eficacia de los inhibidores de CDK4/6. Estos hallazgos destacan la importancia de CDKN2B en la patogénesis y el tratamiento potencial del ESCC. (30).

El gen CCND1, localizado en el cromosoma 11q13.3, codifica la ciclina D1, que juega un papel importante en la regulación de la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. Las alteraciones en CCND1, como mutaciones, amplificaciones y sobreexpresión, pueden desregular el ciclo celular y contribuir a la transformación maligna de las células. La amplificación de CCND1 se ha detectado en aproximadamente el 54% de los pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC). Estudios genéticos han revelado que CCND1 es uno de los genes más frecuentemente alterados en el ESCC, junto con mutaciones en TP53 y delecciones en CDKN2A. En resumen, las alteraciones en el gen CCND1, como la amplificación y sobreexpresión de ciclina D1, son comunes en el ESCC y desempeñan un papel crítico en el desarrollo y progresión de esta enfermedad. Estos hallazgos subrayan la

importancia de CCND1 como un objetivo terapéutico potencial y un biomarcador pronóstico en el ESCC. (30).

El gen KMT2D, localizado en el cromosoma 12q13.12, codifica una enzima llamada histona metiltransferasa que es responsable de añadir grupos metilo a la histona 3 en la lisina 4. Esta modificación juega un papel crítico en la regulación de varios procesos biológicos, incluyendo el desarrollo, la diferenciación celular, el metabolismo y la supresión de tumores. Se ha observado que las mutaciones en genes relacionados con la modificación de histonas, como KMT2D, son frecuentes en el carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC, por sus siglas en inglés). En particular, las mutaciones en KMT2D ocurren en aproximadamente el 18% de los casos de ESCC. Se ha observado que las mutaciones en KMT2D son más comunes en el ESCC metastásico (que se ha diseminado a otras partes del cuerpo) que en el ESCC primario (localizado en el esófago). Esto sugiere que KMT2D desempeña un papel importante en la metástasis del ESCC, es decir, en la capacidad del cáncer de extenderse a otros tejidos. Sin embargo, la importancia clínica y el valor pronóstico de las mutaciones en KMT2D en el ESCC aún no se han comprendido completamente. Por lo tanto, se necesita realizar más investigaciones para dilucidar el papel exacto de estas mutaciones y su implicación en el pronóstico de los pacientes con ESCC. (30).

El gen NFE2L2, localizado en el cromosoma 2q31.3, codifica un factor de transcripción que pertenece a una pequeña familia de proteínas básicas de leucina con una estructura de cremallera. NFE2L2 es considerado el regulador principal de las respuestas antioxidantes en las células. Las mutaciones en NFE2L2 son frecuentes en varios tipos de cáncer humano y están asociadas con la activación continua de NFE2L2, lo cual se correlaciona con un mal pronóstico. En el caso del carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC), se han encontrado mutaciones en el gen NFE2L2 en aproximadamente el 18% de los casos, según datos del portal cBioPortal. Se ha demostrado que el NFE2L2 mutante confiere a las células de ESCC una capacidad de supervivencia independiente de la unión, lo cual se correlaciona con metástasis en los ganglios linfáticos y progresión tumoral. Además, la inhibición del NFE2L2 mutante mediante el uso de ARN de horquilla corta resultó en un aumento de la sensibilidad de las células de ESCC a la quimioterapia. Estos hallazgos sugieren una función oncogénica de las mutaciones en NFE2L2 en el ESCC y plantean estrategias para dirigirse a este gen en futuras terapias. En resumen, las mutaciones en el gen NFE2L2 son frecuentes en el ESCC y están asociadas con una activación continua de NFE2L2, lo cual se relaciona con un mal pronóstico de la enfermedad. Estas mutaciones confieren ventajas de supervivencia a las células cancerosas y se han identificado como factores que promueven la metástasis y la progresión tumoral. La investigación futura se centrará en el desarrollo de terapias dirigidas específicamente a NFE2L2 para mejorar los resultados de los pacientes con ESCC. (30).

Esta diversidad de genes mutados implica que no exista un gen objetivo que pueda ser empleado en nuevos tratamientos. Sin embargo, teniendo una visión general de todo el genoma del adenocarcinoma esofágico, se han identificado 6 patrones de mutación, los cuales dan una pista sobre la etiología de la enfermedad y permiten explicar de alguna manera las respuestas a los distintos tratamientos, además de permitir una clasificación

molecular amplia del adenocarcinoma con implicaciones para el tratamiento. Los patrones de mutación identificados son en un 20% dirigidos a los genes implicados en la reparación de daños en el ADN y el 30% son mutaciones de un solo par de bases, lo cual se ha visto que es un proceso relacionado con la edad (14).

La modificación genética más común que representa un factor de riesgo para el cáncer de esófago son los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (31), que a su vez pueden influir en los resultados y las respuestas al tratamiento de este cáncer (32). Por lo tanto, es importante la identificación de marcadores genéticos del cáncer de esófago ya que podrían usarse para generar una medicina personalizada y como biomarcadores de diagnóstico que permitan detectar la enfermedad en sus primeras etapas (17).





CAPITULO II

2. Metodología

La línea de investigación de esta revisión bibliográfica correspondió a “genética y “diagnóstico molecular”, por consiguiente, a través de una revisión sistemática de artículos científicos se identificó abundante literatura sobre diagnóstico molecular como aporte para el mejoramiento de la inmunoterapia en el tratamiento de cáncer de esófago.

Para ello se realizó una búsqueda en las bases de datos de Scopus, la cual contiene opciones de búsqueda avanzada, a través de la cual se aplicó la función de "citation overview" para seleccionar los artículos más citados y, por lo tanto, aquellos con mayor impacto en el área de investigación médica, además, con la herramienta de búsqueda avanzada también se pudieron filtrar los artículos en base a un autor en específico, permitiéndonos llegar a investigaciones realizadas por expertos en el área.

Otros buscadores como: Reefseek y World Wide Science, presentaron una ventaja al permitir encontrar la información en otros idiomas, y poder así traducirlos al idioma español, eliminando así las fronteras del lenguaje. Así mismo, herramientas como: Connected Papers y Open Knowledge Maps, resultaron útiles para garantizar la eficacia y rapidez en el proceso de búsqueda, ya que dichos softwares generaron mapas de papers relacionados a un artículo en concreto, destacando a su vez el año de publicación y el impacto de cada uno.

Research Rabbit tiene una función similar a los dos anteriores, y adicionalmente nos permitió crear colecciones de papers personalizadas y con ello recibir recomendaciones de otros papers relacionados con nuestra área de interés; esta función fue bastante útil porque nos permitió ahorrar tiempo en la búsqueda de nuevos artículos relacionados con inmunoterapia y diagnóstico molecular aplicados al cáncer de esófago.

Por otro lado, se utilizó Google Académico ya que abarca y presenta una gran cantidad de investigaciones que Scopus y otras plataformas no lo hacen, sin embargo, para la selección de artículos se tomó en cuenta que este buscador no es adecuado para especificar la relevancia de los estudios. Otras plataformas como PubMed y NCBI permitieron realizar búsquedas de estudios clínicos o de cohorte.

Algunas de las revistas tomadas en cuenta por su alto impacto fueron: Nature, Cell Biology, Cancer Research, Biomed Research International, Journal of Cancer Immunotherapy e International Journal of Molecular Science.

La cadena de búsqueda fue establecida de acuerdo con el nivel de importancia de los términos, empezando por “Molecular Diagnosis” o “Diagnóstico molecular”. Las investigaciones que contenían dichas expresiones fueron filtradas en base a la metodología descrita en el estudio, debiendo ser, claramente, el diagnóstico molecular. Posteriormente se buscó “Immunotherapy” o “Inmunoterapia”, por lo que, es el tratamiento de interés para el cáncer de esófago, dando prioridad a los estudios donde se mencionó y describió el uso de marcadores moleculares. Las palabras clave que debían contener los trabajos investigativos fueron: cancer, cancer diagnosis, cancer treatment, y molecular marker, principalmente.

2.1. Criterios de inclusión

El factor o índice de impacto cuantifica la frecuencia con la que una producción científica ha sido citada en fusión del tiempo, y permite comparar y evaluar su importancia en un campo científico específico. Para determinar el índice o factor de impacto se considera los artículos que fueron publicados hace dos años atrás, divididos para el total de citas recibidas, por el total de artículos publicados, utilizando la base de datos Journal Citation Reports de ISI Web of Science (33).

Cabe señalar que en este estudio se ha incluido el cálculo de factor de impacto considerando 5 años atrás, así mismo se ha tomado en cuenta producciones regionales pertenecientes a Latin Index, Scielo, Lylax, Redalix, Ebsco e internacionales sin factor de impacto (ESCI). Por lo tanto, los artículos seleccionados tuvieron una antigüedad no mayor a 5 años, sin embargo, en aquellos trabajos con información relevante en cuanto a la metodología y resultados que no cumplen con el rango de años estipulado, se decidió junto con el tutor, la importancia y la necesidad de incluirlo en la presente investigación.

Los artículos científicos seleccionados estuvieron vinculados con las siguientes áreas del conocimiento: biología del cáncer, biología molecular, genética del cáncer, inmunología, inmunoterapia y biología celular. Así mismo, los artículos seleccionados tuvieron como enfoque de estudio al diagnóstico molecular en la inmunoterapia, y algunos también abarcaron el cáncer de pulmón. Se incluyó también estudios de caso en los que se profundizó en esta temática. Adicionalmente, fue necesario e imprescindible hallar estudios clínicos o estudios de cohorte realizados en Perú acerca de esta neoplasia.

2.2. Criterios de exclusión

Información o datos obtenidos de fuentes de internet no válidas como blogs personales, páginas de discusión, redes sociales, periódicos o videos; además, no se tomaron en cuenta aquellos artículos con información imprecisa o incompletos en su estructura.

A continuación, en la figura 5, se presenta un esquema del flujo para la búsqueda bibliográfica usada en la presente investigación:

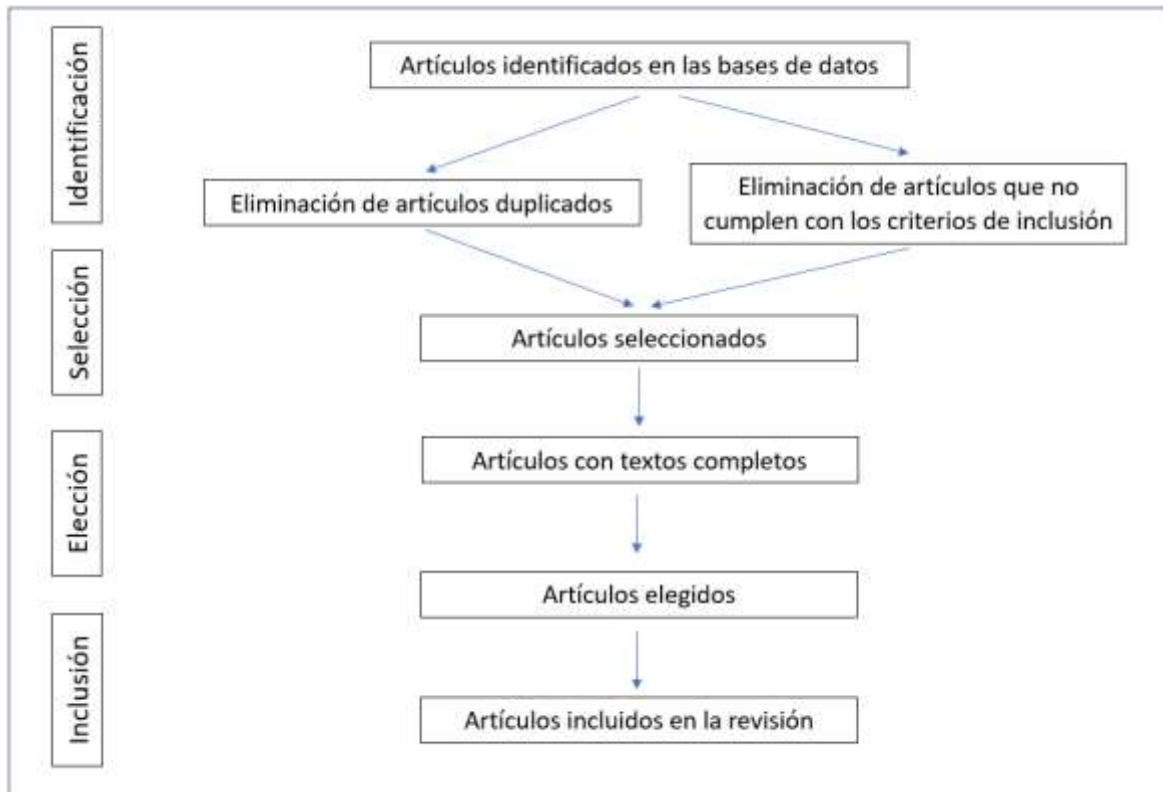


Figura 5. Esquema de flujo para la revisión bibliográfica.



3. Cuerpo de la Revisión

3.1. Fuentes de información consultadas

- Primera etapa se identificaron 124 artículos.
- Posteriormente en la selección se eliminaron 10 documentos, 5 documentos se encontraban repetidos y 20 documentos no cumplían con los criterios establecidos.
- En la etapa de selección e inclusión se escogió a 89 artículos.

En la figura 6, se detalla en resumen de los resultados de selección, elección e inclusión de los artículos científicos para la revisión bibliográfica.

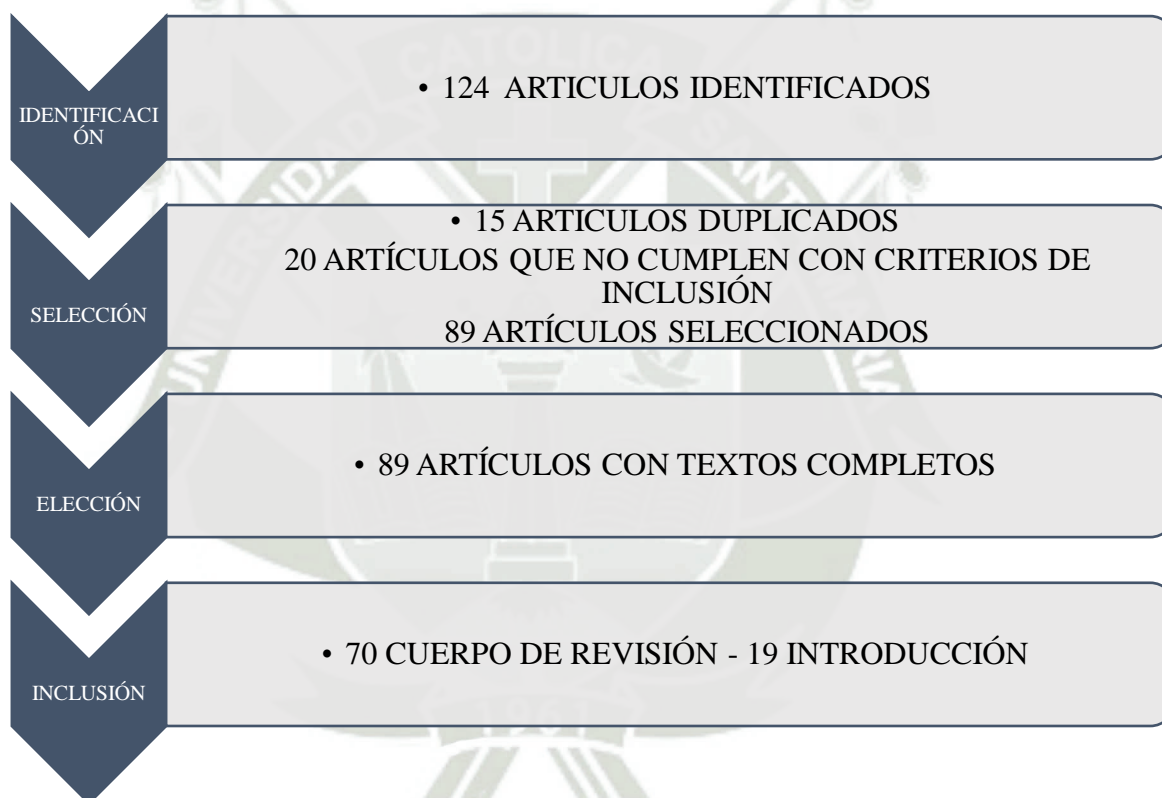


Figura 6. Resultados de la selección, elección e inclusión de los artículos científicos para la revisión bibliográfica del trabajo de tesis.

3.2. Biología molecular aplicada al diagnóstico, tratamiento e inmunoterapia en el cáncer de esófago

3.2.1. Diagnóstico del cáncer de esófago

En el proceso de detección del cáncer de esófago los diagnósticos molecular y clínico se consideran como enfoques complementarios pero distintos que se utilizan en conjunto para obtener una evaluación completa de la enfermedad. A continuación, se presentan algunas diferencias clave entre ambos enfoques:

Diagnóstico clínico: El diagnóstico clínico se basa en la evaluación de los síntomas, los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas médicas convencionales, como la endoscopia, ecoendoscopia, la biopsia y las imágenes (radiografías, tomografías, resonancias magnéticas, etc.). El médico utiliza estos datos para establecer un diagnóstico y determinar el estadio del cáncer de esófago.

Diagnóstico molecular: El diagnóstico molecular se centra en el análisis de alteraciones genéticas, cambios moleculares y biomarcadores específicos asociados con el cáncer de esófago. Esto implica el uso de técnicas moleculares avanzadas, como la secuenciación de ADN, la amplificación de genes específicos o la detección de expresión génica, para identificar mutaciones, fusiones génicas o cambios en la expresión de ciertos genes. Estas pruebas moleculares pueden proporcionar información adicional sobre el perfil molecular del tumor, la predisposición genética, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

La información obtenida a través del diagnóstico molecular puede influir en las decisiones de tratamiento y ayudar a personalizar la terapia para cada paciente. Por ejemplo, la identificación de mutaciones en genes específicos puede sugerir el uso de terapias dirigidas o inmunoterapia, mientras que la determinación del perfil de expresión génica puede ayudar a predecir la respuesta a ciertos fármacos. Esto puede llevar a un enfoque de tratamiento más preciso y efectivo.

El diagnóstico clínico y el diagnóstico molecular son complementarios y se utilizan en conjunto para obtener una visión más completa de la enfermedad. Mientras que el diagnóstico clínico proporciona información sobre la presentación clínica del paciente y el estadio del cáncer, el diagnóstico molecular puede revelar información sobre las características moleculares del tumor, como mutaciones específicas en genes clave asociados con el cáncer de esófago. Esta información molecular puede ayudar a orientar el tratamiento personalizado, identificar posibles objetivos terapéuticos y predecir la respuesta al tratamiento. El diagnóstico clínico se basa en la evaluación de los síntomas y los hallazgos médicos convencionales, el diagnóstico molecular se centra en el análisis de alteraciones genéticas y cambios moleculares asociados con la enfermedad. La combinación de ambos enfoques proporciona una evaluación integral que ayuda a guiar el tratamiento personalizado y mejorar el pronóstico del paciente. (19)

La técnica estándar de oro para la vigilancia del cáncer de esófago es la endoscopia, sin embargo, el reconocimiento de lesiones durante este procedimiento se ve obstaculizado por la variabilidad Inter observador. Es allí donde surgen los biomarcadores sanguíneos como una alternativa de detección económica y no invasiva, y que son específicos para cada enfermedad y pueden ser hallados mediante el análisis del genoma de pacientes enfermos al ser comparados con personas sanas, a través de herramientas de biología molecular (19).

Los avances en imágenes moleculares han llevado a mejoras dramáticas en la atención de los pacientes con cáncer de esófago, que van desde el diagnóstico en una etapa más temprana y manejable hasta la alteración del tratamiento según el grado de respuesta al tratamiento, la técnica de imagen molecular más utilizada es ^{18}F -FDG PET (88).

Un marcador de cáncer debe cumplir una serie de características como: alta especificidad para un determinado tipo de tumor, alta sensibilidad en la detección de la población general, ser detectable en cánceres tempranos y estar correlacionado con la carga del tumor para reflejar la progresión o regresión de este. Aunque no existe un marcador de cáncer perfecto, se ha determinado que el antígeno carcinoembrionario (CEA) se puede utilizar como un marcador de cáncer de esófago (34), ya que se ha detectado que los niveles de dicho antígeno son significativamente más altos en pacientes con cáncer de esófago en comparación con personas sanas, habiendo una probabilidad seis veces mayor de tener niveles elevados de CEA en personas enfermas en comparación con los pacientes sin cáncer de esófago (19).

De la misma manera se pueden identificar biomarcadores para conocer la respuesta del paciente a determinados tratamientos. Por ejemplo, se han realizado revisiones sistemáticas y metaanálisis para evaluar los biomarcadores para predecir la respuesta a la quimio (radio) terapia y han encontrado que la baja expresión de COX2, miR-200c, ERCC1 y TS, o la alta expresión de CDC25B y p16 pueden ser biomarcadores potenciales para predecir la respuesta de los pacientes con cáncer de esófago tratados con quimio(radio)terapia (35).

Por otro lado, se ha determinado que las células madre cancerosas pueden ser responsables de la resistencia terapéutica y son la principal fuente celular para la recurrencia del tumor. Además, se ha demostrado que los tratamientos citotóxicos tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia no tienen un beneficio significativo en paciente con cáncer de esófago. Frente a esto, surge la necesidad de definir marcadores de células madre cancerosas para el pronóstico del cáncer de esófago, como se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3. Marcadores de células madre cancerosas para el pronóstico del cáncer de esófago.

Marcador	Tipo de cáncer	Resultados	Marcador de diagnóstico o pronóstico
CD44	EAC ESCC	Contribuye a la invasión tumoral	Proporción positiva de ganglios linfáticos y la invasión vascular linfática
ABCG2	ESCC	Resistencia a medicamentos y la metástasis	Supervivencia deficiente independientemente del tamaño del tumor primario y metástasis en los ganglios linfáticos positivos.
ALDH1	EAC ESCC	Posee capacidades altamente invasivas y metastásicas	Estadio clínico más alto y tiempo de supervivencia más corto
CD133	ESCC	Favorece la iniciación tumoral y la capacidad de autorrenovación, así como la quimio resistencia	Diferenciación de células tumorales

CD271	ESCC	Asociadas con la resistencia a la terapia y la metástasis en ganglios linfáticos	Metástasis e invasión venosa
LgR5	EAC	Promueve la capacidad de proliferación, migración e invasión	Peor supervivencia
CD90	ESCC	Poseen mayor actividad de autorrenovación y potencial metastásico	Invasión local y metástasis a distancia
ITGA7	ESCC	Contribuye a la iniciación tumoral y la resistencia a los fármacos	Más células ITGA7 ⁺ en tejidos ESCC predicen un peor pronóstico
ICAM1	ESCC	Promueve la migración de células cancerosas, la invasión, la tumorigénesis, la resistencia a los medicamentos, entre otros	---
SOX2	ESCC	Promueve la migración e invasión de células cancerosas	Existen resultados controvertidos con respecto al valor pronóstico de SOX2 debido a la conclusión opuesta entre los estudios
NANOG	ESCC	Regula la proliferación de células cancerosas y la resistencia a los medicamentos	---
BMI-1	ESCC	Regula la radiosensibilidad de las células tumorales e inhibe el crecimiento y la invasión celular	Progresión e invasión de EC
OCT-4	ESCC	Promueve la progresión del ciclo celular y acelera la proliferación e invasión de células de cáncer de esófago	Mayor grado histológico y una peor supervivencia
Ep-CAM	ESCC	Contribuye a la proliferación celular y la tumorigénesis	El nivel de expresión de Ep-CAM se correlaciona inversamente con el grado de diferenciación
Gli-1	EAC ESCC	Promueve la proliferación celular y está asociado con la resistencia a la quimio radiación	Se asocia positivamente con metástasis a distancia

SALL4	ESCC	Promueve la proliferación, migración e invasión celular	Se correlaciona con una supervivencia deficiente
Podoplanin (PDPN)	ESCC	Acelera la proliferación tumoral	Invasión tumoral y mal pronóstico
CD44 ⁺ / CD24 ⁻	EAC ESCC	Ejercen una mayor tasa de proliferación y median la resistencia a la terapia	---
CD44 ⁺ / CD133 ⁺	ESCC	---	Indica un mal pronóstico independientemente de la quimioterapia en ESCC
CD133 ⁺ / CXCR4 ⁺	ESCC	regulan la invasión tumoral y muestran una alta capacidad proliferativa	Presagia una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia general deterioradas

Fuente: (36).

En el momento que se realizan los estudios histológicos y se determina que se trata de adenocarcinoma, los análisis base para el tratamiento del cáncer esofágico son el estado de la proteína HER2, la caracterización de reparación de la molécula de DNA y el chequeo de los niveles de desequilibrio microsatelital IMS- dMMR/MS-IH Y PDL. La mayoría de las investigaciones para análisis y control del cáncer a nivel gástrico se han orientado a la identificación de los contenidos de la proteína HER2 (en inglés, Human Epidermal Growth Receptor 2, HER2 y traducido significa receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), que se trata de una proteína localizada la parte superficial de las células. Se ha determinado que las células cancerígenas se diseminan y crecen, ante la presencia de niveles altos de la proteína HER2 (se llama cáncer HER2 positivo). En estos cánceres se han probado terapias que han permitido controlar con mucho éxito estos tipos de cáncer. Al respecto algunas instituciones que luchan contra este tipo de cáncer como la American Society of Clinical Oncology, American Society for Clinical Pathology y el College of American Pathologists recomiendan realizar análisis de HER2 en la fase de diagnóstico para aplicar tratamientos adecuados en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gastro-esofágico (37).

Al receptor de tirosina-cinasa se identifica como HER2 (también se denomina HER2/neu, HER2, c-er-B2 y ErbB2), el mismo que forma parte de la familia EFGR, con código protooncogén ERBB2 en el cromosoma 17, su función es trascendental en los procesos de diferenciaciones, supervivencias, de adaptación y desarrollo proliferación celular. En la actualidad existe interés cada vez mayor por investigar a este receptor de crecimiento epidérmico (38) (39).

Los resultados de varios estudios de investigación en cánceres de mama, muestran que los HER2 positivos son más impetuosos que los HER2 negativos se relacionan con un aumento en el riesgo de desarrollo invasivo local y de un proceso de metástasis del cáncer a distancia. En carcinomas a nivel gástrico y en la zona gastro-esofágica, el HER2 también está sobre

expresado dando como resultado tumores que tienen mayor capacidad proliferativa e invasora. En el pronóstico de pacientes con cánceres a nivel gástrico, se ha identificado que el HER2 positivo siempre está vinculado con un mal pronóstico, sin embargo, en otros casos no se ha encontrado ningún vínculo; no obstante, la supervivencia general fue significativamente alta en las personas con expresiones de HER2 positivo en comparación con aquellas personas que presentaban un tumor HER2 negativo. Con estos resultados el grado de asociación vinculante entre el pronóstico y los niveles presentes de HER2 permanece aún en controversia (40) .

Se debe recalcar que el receptor HER2 es un biomarcador predictivo muy importante para el caso de identificación de un tumor ya sea de tipo gástrico o en la unión gastro-esofágica. Empleando las dos técnicas de determinación de los niveles de proteína HER2 mediante inmunohistoquímica y la hibridación fluorescente (FISH). Con la utilización de diferentes métodos de medición se ha determinado que la proteína especial HER2 presenta valores del 7% - 34 % en la mayoría de los casos de tumores de tipo gástrico. También los resultados obtenidos en los estudios de investigación TOGA señalan un alto nivel de correlación con la sobreexpresión del HER2 (41) (42).

La sobreexpresión de la proteína HER2 identificada en pacientes con cáncer gástrico avanzado, se recomienda incorporar en los tratamientos con quimioterapia un medicamento denominado trastuzumab (anti-HER2), que ha demostrado mejorar la eficacia del tratamiento (43) (44). En estas condiciones es importante para el beneficio adecuado de este medicamento en el tratamiento eficaz del cáncer a nivel gástrico, lograr estandarizar los procesos en los estudios de HER2 (45).

La valoración del receptor HER2 en cáncer a nivel gástrico es crucial para la toma de decisiones que permitan garantizar un tratamiento efectivo para el paciente (46). Por lo tanto, en los casos de cáncer de la zona gastro-esofágica y a nivel gástrico en estados muy avanzados, deben realizarse las pruebas para determinar el estado de HER2 (40).

La endoscopia con ablación y resección endoscopia se constituye en un tratamiento adecuado para cáncer de esófago de la mucosa; para el cáncer de esófago avanzado resecable, la quimiorradiación neoadyuvante con un tratamiento con platino seguido de cirugía es el adecuado. Las quimioterapias perioperatoria y neoadyuvante combinada con cirugía son las alternativas factibles para el adenocarcinoma. No obstante, en estudios de análisis de investigaciones que comparan estas estrategias indican que la quimiorradiación neoadyuvante es una de las mejores opciones de tratamiento de este tipo de cáncer (47).

Un nuevo tratamiento del cáncer esofágico denominada piroptosis, que consiste en inducir una muerte programada de las células producidas por el tumor. Esto ha sido posible gracias al descubrimiento de que varios fármacos que se utilizan en la quimioterapia, productos naturales y fármacos de origen sintético provocan la piroptosis en algunas tipologías de células cancerígenas. Existen moléculas no codificadas tales como las ROS, NF- κ B y ARN que provocan la piroptosis (48).

3.2.2. Tipos de marcadores y técnicas moleculares en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago.

Diversas variedades de marcadores y técnicas moleculares se emplean en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago. A continuación, se mencionan algunos ejemplos de ellos:

a) Marcadores moleculares:

- **Mutaciones genéticas:** Estos cambios en el ADN pueden ocurrir en genes específicos relacionados con el cáncer de esófago, como TP53, CDKN2A y EGFR, entre otros. Detectar estas mutaciones puede proporcionar información sobre la predisposición al cáncer y guiar el tratamiento.
- **Alteraciones cromosómicas:** Incluyen modificaciones en la estructura o número de cromosomas, como amplificaciones, deleciones o translocaciones. Estas alteraciones pueden afectar la expresión de los genes y tener implicaciones en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago.
- **Expresión génica:** Se refiere a medir los niveles de expresión de genes específicos en las células tumorales. La sobreexpresión o subexpresión de ciertos genes puede estar asociada con el desarrollo, progresión o respuesta al tratamiento del cáncer de esófago.
- **Marcadores epigenéticos:** Incluyen modificaciones químicas en el ADN o las histonas que pueden influir en la expresión génica. Ejemplos de marcadores epigenéticos que pueden evaluarse en el cáncer de esófago son la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas.

b) Técnicas moleculares:

- **PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa):** Se utiliza para amplificar y detectar secuencias específicas de ADN. Puede emplearse para identificar mutaciones genéticas, alteraciones cromosómicas y analizar la expresión génica en muestras de cáncer de esófago.
- **Secuenciación de Sanger:** Esta técnica permite determinar la secuencia de nucleótidos de una región específica del ADN. Se utiliza para identificar mutaciones genéticas y variantes específicas en genes asociados con el cáncer de esófago.
- **Secuenciación de próxima generación (NGS):** La NGS permite secuenciar múltiples regiones del genoma simultáneamente. Se utiliza para el análisis genómico completo del cáncer de esófago, identificando mutaciones, alteraciones cromosómicas y cambios en la expresión génica.
- **Hibridación in situ fluorescente (FISH):** La FISH utiliza sondas fluorescentes para detectar y mapear secuencias de ADN específicas en las células. Se utiliza para identificar amplificaciones genéticas, fusiones génicas y alteraciones cromosómicas en el cáncer de esófago.

- **Inmunohistoquímica (IHC):** Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos específicos para detectar y cuantificar proteínas en tejidos tumorales. Se utiliza para evaluar la expresión de proteínas asociadas con el cáncer de esófago y guiar el tratamiento.
- **Análisis de metilación del ADN:** Esta técnica se emplea para detectar cambios en los patrones de metilación del ADN, que pueden estar asociados con la regulación génica.

3.2.3. Mejoramiento de las estrategias de tratamiento del cáncer de esófago

La elección de la estrategia del tratamiento depende del estadio del cáncer (49). Existen dos enfoques generales de tratamiento, el quirúrgico y el no quirúrgico. El primero se utiliza para tumores localmente avanzados donde se puede hacer una resección del cáncer, es decir, la extracción del tumor a través de pequeñas incisiones. El enfoque no quirúrgico aplica para aquellos tumores que no se pueden extirpar debido a que se han diseminado a varios sitios del cuerpo o porque su ubicación impide la extracción por dicho método (17).

El tratamiento del cáncer de esófago en la clínica incluye principalmente cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida y una combinación de ellas. El uso de quimio (radio) terapia neoadyuvante y terapia dirigida ha mejorado la supervivencia general. Sin embargo, se ha observado que el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas de esófago son resistentes a la terapia sistémica debido a la heterogeneidad histológica, molecular y etiológica (25).

Como menciona He y colaboradores, aunque la quimioterapia y la resección quirúrgica han contribuido significativamente al tratamiento del ESCC, esta enfermedad sigue siendo propensa a la recaída, la metástasis y el desarrollo de resistencia después del tratamiento (50).

El análisis molecular del cáncer de esófago no solo permite definir biomarcadores para realizar un diagnóstico temprano, sino que también ayuda a identificar genes clave objetivos para aumentar la sensibilidad a determinado tratamiento. Este es el caso de los genes BMI1 (homólogo de la región de inserción 1 de Mo-MLV del linfoma B) y Mel18 (proteína nuclear de melanoma 18) que fueron identificados como genes objetivo para hacer que el carcinoma de células escamosas de esófago fuera sensible a la quimioterapia (51).

El carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) y el adenocarcinoma de esófago (EAC) son dos subtipos de cáncer de esófago, con perfiles moleculares y características epidemiológicas y patogenéticas diferentes. En el gráfico se presentan las alteraciones genómicas con los tratamientos terapéuticos.

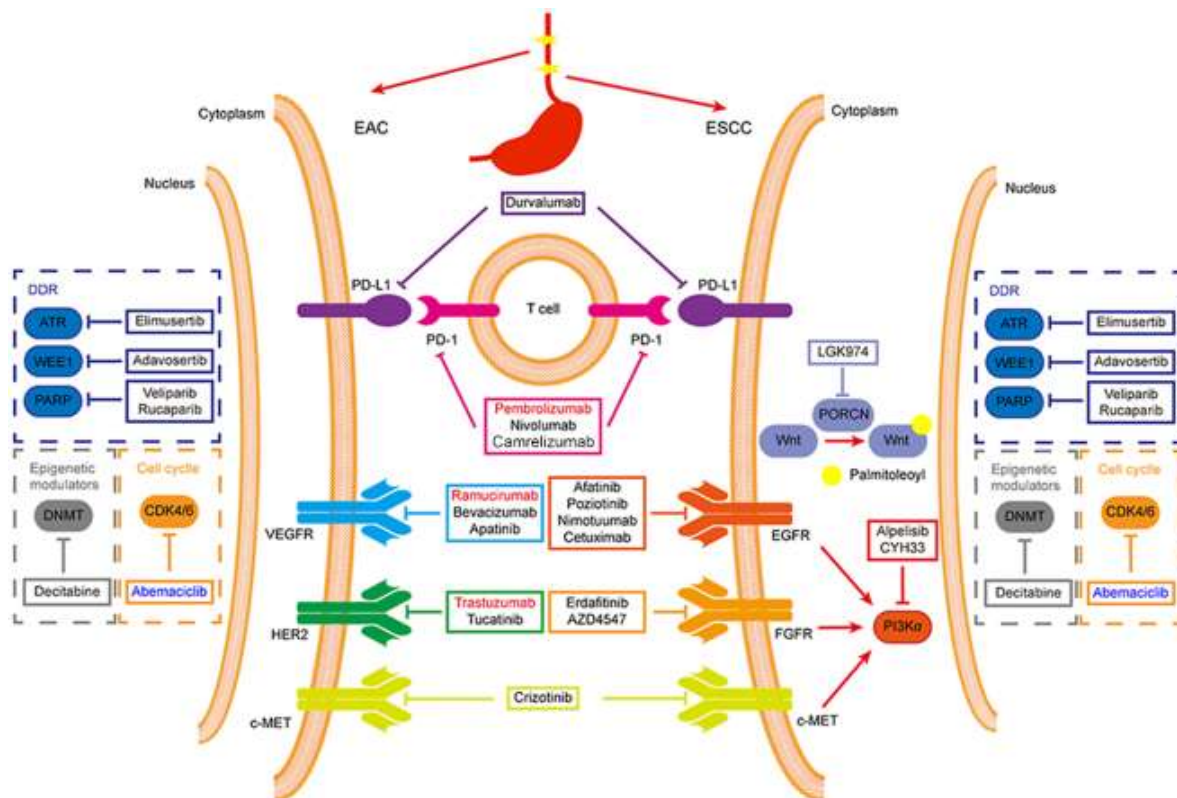


Figura 7. Alteraciones genómicas con los tratamientos terapéuticos en carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) y el adenocarcinoma de esófago (EAC). (30).

La secuenciación de ADN de próxima generación masivamente paralela y de alto rendimiento ha permitido la caracterización integral de mutaciones somáticas y variaciones del número de copias en una gran escala de muestras, lo que proporciona nuevas pistas y objetivos para la terapia precisa de EAC y ESCC (30).

Para el tratamiento de tumores gástricos HER2 positivo, se recomienda utilizar un anticuerpo monoclonal humanizado llamado trastuzumab, que tiene la propiedad de unirse selectivamente al HER2. La EMA (Agencia Europea de medicamentos) y la FDA (Food and Drug Administration), realizaron la aprobación en el año 2010 del uso el trastuzumab por sus ventajas comprobadas de incrementar la supervivencia de los pacientes con cánceres de los tipos ubicados en la zona gastro-esofágica y gástrico metastásico que presente sobreexpresión del HER2 (42) (45).

Se ha comprobado también que en las biopsias realizadas en personas con cáncer esofágico cantidades elevadas del gen o proteína HER 2, que es la causante de que las células cancerígenas crezcan. Para el caso de pacientes con cánceres avanzados, con demasiada cantidad de proteína HER 2, un medicamento denominado trastuzumab (Herceptin), que se dirige a la proteína HER2, ha permitido identificar y tratar favorablemente este tipo de cáncer (52).

Aunque el cáncer de esófago se asocia con una alta incidencia de mortalidad, el tratamiento con cirugía no ha mejorado la supervivencia. De la misma manera, una dosis máxima de

radiación junto con la quimioterapia utilizadas como tratamiento curativo, tampoco ha contribuido de manera significativa a mejorar la supervivencia de los pacientes (53).

En estudios prospectivos en la fase III realizadas en una muestra de 3803 personas con cáncer de esófago o de la unión gastro-esofágica, mismos que fueron aleatoriamente seleccionados, con un avanzado estado de la enfermedad y con HER2 positivo, a los cuales se les administro trastuzumab con dos tratamientos: 1. quimioterapia; y, 2. sin quimioterapia. El tratamiento con quimioterapia se realizó a las 3 semanas durante 6 ciclos. El producto trastuzumab se aplicó en dosis de 8 mg/kg en el día 1 del ciclo inicial y posteriormente con una dosis de 6 mg/kg luego de 3 semanas conforme avanzaba la enfermedad, el tratamiento se interrumpió en el momento que los niveles de toxicidad del producto no sean aceptables o por consentimiento del paciente. El trabajo demostró una supervivencia más larga en los pacientes que recibieron el tratamiento 1 (trastuzumab con quimioterapia) en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento 2 (solo quimioterapia), hubo incremento de 2,7 meses en la supervivencia (54).

Se ha observado que la supervivencia global es más larga en aquellos pacientes que presentan expresiones altas de las proteínas HER2 frente a los pacientes con bajas expresiones de la proteína HER2 (6,20). En estas condiciones la terapia a base de trastuzumab es recomendada para este tipo de pacientes (40).

En pacientes que reportan patología gástrica y que no disponen del diagnóstico de los niveles de la proteína HER2, con lesiones gástricas y procesos de cáncer hepáticos, se ha administrado tratamiento triple (quimioterapia, capecitabina y cisplatino), posteriormente y con los resultados del diagnóstico del estado de la proteína HER2, se ha procedido a administrar el fármaco trastuzumab. Los resultados son prometedores ya que permiten incrementar la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivos no resecables, también se obtiene similares resultados usando el fármaco trastuzumab combinado con la quimioterapia (fluoropirimidina+platino) (55).

Con los tratamientos descritos se ha logrado la desaparición de las lesiones hepáticas que se observan en las imágenes y pruebas de laparoscopia. Antes de la cirugía se pudo detectar que los pacientes presentaban altas expresiones de la proteína HER2 (positivo). Posteriormente y con la administración del fármaco trastuzumab (monoterapia), se logró controlar la enfermedad durante 18 meses, a partir del diagnóstico (42).

De los resultados señalados en las investigaciones se puede entender la importancia de la determinación adecuada y precisa del estado de la proteína HER2 en los pacientes con cáncer gástrico avanzado y el efecto que se logra con la aplicación del fármaco trastuzumab ya que permite el desarrollo de un cáncer a nivel gástrico HER2 positivo, menos agresivo y muy similar al cáncer de mama con HER2 (positivo). El tratamiento con la terapia anti-HER2, trastuzumab ha beneficiado a muchos pacientes con cáncer gástrico en un nivel avanzado y con expresión alta de la proteína HER2 (positivo) (4).

En Colombia en más de una década de aplicación de terapias dirigidas con una población que presenta niveles elevados de morbimortalidad por efecto del cáncer a nivel gástrico. Sin

embargo, al revisar la bibliografía disponible que sistematice este campo de acción específico es muy escasa. En Bucaramanga en el año 2013 se publicó un estudio, en el cual se informa en pacientes con adenocarcinoma gástrico la expresión del HER2, presenta una frecuencia del 11,2 % (56), muy superior a las registradas en otros países que son más bajas. La frecuencia de HER 2 en Brasil es 10,5 %, Perú 9 % y México 6,5 % (52).

Se indica que todos los cánceres gástricos deben ser examinados para revisar los niveles de la proteína HER2 mediante bloques de parafina, biopsias extraídas de los tumores primarios o de las células en proceso de metástasis en el diagnóstico inicial. Debe realizarse múltiples exámenes de endoscopia a muestras de biopsias gástricas. La prueba inicial para el tratamiento debe ser el estudio con IHC. Se recomienda que los tumores equívocos o incompletos con la determinación de IHC 2+ deben evaluarse posteriormente mediante una prueba de FISH para la respectiva ratificación del diagnóstico. Los exámenes que evalúen los niveles de la proteína HER2 deben ser realizadas en un laboratorio acreditado y guardar coherencia con las recomendaciones específicas para el cáncer a nivel gástrico (13).

Algunos ensayos se realizan actualmente KEYNOTE-859 para la fase III que investiga la eficiencia del tratamiento combinado de quimioterapia y pembrolizumab en comparación con la quimioterapia con placebo en personas que adolecen de adenocarcinoma gástrico avanzado con proteína HER2 negativo, con una supervivencia global baja (57).

Los resultados de esta investigación podrían ayudar al tratamiento con el fármaco pembrolizumab en casos de HER 2 negativo. También para la misma fase III LEAP-014, investiga la utilización de lenvatinib, y pembrolizumab complementada con quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago para determinar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Otros ensayos en la fase II del cáncer de esófago se realizan en NCT01921673, se relacionan con la respuesta de algunos medicamentos como el dovitinib, foretinib y pazopanib. Además, se evalúa el impacto del dovitinib más docetaxel como quimioterapia en pacientes con metástasis de cáncer gástrico irreseccable (58)

Los modelos para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado es muy posible que en los próximos años cambien. Los diagnósticos del nivel de la proteína HER2, los niveles de PD-L1, MSI y el contenido global de las mutaciones debidas al cáncer, se pueden constituir a futuro como factores de interés prioritario para la aplicación de terapias dirigidas en los programas de tratamiento y de respuesta a algunas terapias que se propongan. Al momento todavía existen interrogantes, sin embargo, se conoce que el cáncer de esófago tiene alta frecuencia de mutaciones inclusive diarias de las células cancerígenas en tumores no homogéneos. Es necesario además disponer de biomarcadores, el ADN tumoral circulante, así como la inteligencia artificial generan confianza para su utilización en el futuro (59)

3.2.4. Inmunoterapia para el cáncer de esófago

Los tratamientos con inmunoterapia refieren al uso de medicamentos que tienen como objetivo aumentar y restaurar la capacidad del sistema inmunitario para detectar y destruir las células cancerosas con mayor eficacia (60). La mucosa esofágica alberga numerosas células inmunitarias innatas por lo que responde rápidamente cuando se encuentra con

antígenos extraños transmitidos por los alimentos (61). La exposición parcial de la mucosa esofágica al ambiente externo la hace vulnerable al ataque de patógenos, lo que puede causar una inflamación a largo plazo que puede convertirse en displasia esofágica y posteriormente en cáncer (62).

Diferentes clases de compuestos han demostrado resultados prometedores en esta área. Por ejemplo, vacunas contra el cáncer e inhibidores de puntos de control inmunitarios. Para el uso de vacunas se requiere la identificación de antígenos inmunogénicos del cáncer. A pesar de que ya se han detectado dichos antígenos para el carcinoma de células escamosas de esófago que pueden ser buenos candidatos, todavía no se han probado ninguna vacuna contra esta enfermedad (17).

Mediante el análisis del perfil molecular del adenocarcinoma esofágico se determinó un tratamiento para los pacientes que muestran sobreexpresión del gen ERBB2, que consiste en un tratamiento de primera línea donde combinan la quimioterapia con el anticuerpo monoclonal anti-HER2/neu trastuzumab (28). Por otro lado, se ha determinado que uno de los biomarcadores predictivos para el uso de la inmunoterapia es la presencia de deficiencia en los errores de emparejamiento (dMMR), ya que los tumores con estas características tienen un número mayor de neoantígenos asociados a mutaciones, que pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario y permiten una mayor sensibilidad al bloqueo de PD-1 (63). Sin embargo, menos del 1% de los adenocarcinomas avanzados de esófago tienen dMMR los cuales se identifican mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como pruebas de inmunohistoquímica (IHC) para dMMR (64). En otro estudio se encontró que solo el 3% del total de adenocarcinomas asociados a Barret tenían dMMR. En base a esto se determinó que solo un subgrupo de pacientes con cáncer de esófago se beneficiará realmente de la inmunoterapia basada únicamente en el estado de dMMR (65).

Los biomarcadores que se están investigando para otros tipos de cáncer tienen una aplicación limitada para el cáncer de esófago. Hasta el momento, la mutación tumoral alta (TMB) no se ha evaluado clínicamente como un marcador predictivo para la inmunoterapia ya que mediante NGS se analizó el perfil genómico integral de los tumores EAC y ESCC y se reveló que solo el 2% de los EAC y ninguno de los ESCC presentaban TMB (66). Por otro lado, aunque los linfocitos infiltrantes de tumores y las células supresoras derivadas de mieloides elevadas se han asociado con resultados clínicos en el cáncer de esófago, aún no se han validado como biomarcadores predictivos para la inmunoterapia (67).

El análisis molecular del microbioma intestinal es igual de importante que el estudio de biomarcadores porque se ha visto que pueden influir en la respuesta del paciente a la inmunoterapia para distintos tipos de cáncer como el melanoma (68). Para el caso del cáncer de esófago, se sabe que el microbioma esofágico como *Campylobacter* o *E. coli* están asociados con el desarrollo del esófago de Barret y el adenocarcinoma esofágico. También el microbioma oral puede representar un riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer (69). Por lo tanto, hasta el momento, se puede concluir que, aunque el cáncer de esófago puede estar influenciado por el microbioma en el esófago, la respuesta a la inmunoterapia puede

no verse afectada por el microbioma esofágico. Se necesitan más investigaciones en esta área para tener conclusiones definitivas (65).

La diversidad de estudios genómicos muestra que los cánceres esofágicos causados por la carencia de genes responsables de la reparación de los apareamientos defectuosos, en donde los tumores presentan defectos de dominio de exonucleasa, con una subunidad de genes de las polimerasas épsilon o delta. A este tipo de tumores se los agrupa dentro del fenotipo “hipermutador” (4).

Uno de los factores para tomar decisiones en el tratamiento del cáncer gástrico es sin duda la expresión de inestabilidad microsatelital, que induce mejores condiciones para aplicar procesos de inmunoterapia, pudiendo en este momento realizar un direccionamiento adecuado y eficiente del tratamiento. No obstante, para el caso de América Latina en Latinoamérica, con una mortalidad elevada por este tipo de cáncer, los registros de prevalencia de IMS son escasos. Es necesario que se realicen más estudios que validen el impacto y la respuesta en la aplicación de técnicas de inmunoterapia (70).

Se ha estudiado la respuesta del tumor colorrectal frente al bloqueo de receptores de muerte programada enlazados con la IMS. En este tipo de tumores, con elevada inestabilidad IMS, se incrementa el infiltrado de linfocitos, que tiene correlación con el incremento de nuevos antígenos, que están asociados a la producción de péptidos inmunogénicos, con altas expresiones de controles moleculares (16).

En el campo de la “inmunoterapia” se ha estudiado los procesos inhibitorios del complejo PD-1/PD-L1, mismo que se encarga de suprimir la respuesta inmunidad de las células T (44). Se considera a la inmunoterapia como ajuste del sistema inmunológico, que se sustenta en el bloqueo de las células PD-L1 generadas en la superficie de los tumores avanzados, en estas condiciones las células T escondidas se defienden, reprogramando y atacando al tumor generado por PD-L1, con un tratamiento a base de un contrario que puede ser por ejemplo el CTA-4 que puede inmunizar el cáncer si el tumor no llega a usar el PD-L1 (71).

Es posible realizar pruebas de diagnóstico de cáncer de esófago que no se puede tratar con cirugía o se ha propagado a sitios distantes, mediante la identificación de una proteína de puesto de control llamada PD-L1, la misma que se ha encontrado presente entre el 35% a 45% de los cánceres de esófago. Los tumores cancerígenos originados por la presencia de esta proteína podrían tratarse con el medicamento de inmunoterapia pembrolizumab (30). Las pruebas de PD-L1, denominadas también como deficiencia de reparación de desajuste, proporcionan el criterio científico para determinar la viabilidad de la inmunoterapia. Los puntos de control inmunitario podría ser la vía PD-1/PD-L1, y son importantes para que sistema inmunitario desarrolle la capacidad de controlar el desarrollo del cáncer. La mayoría de los tipos de cáncer aprovechan estas rutas para eludir el sistema inmunológico. El organismo dispone de puntos de control inmunitarios o anticuerpos, que ayudan al sistema inmunitario a responder al cáncer bloqueando estas vías. Con el uso de fármacos que aprovechen estas vías, se puede lograr una mayor eficacia en el tratamiento del cáncer de esófago (60).

La inmunoterapia, se encarga de aprovechar la respuesta de los fármacos que inhiben el complejo PD-1/PD-L1 con la implementación de pruebas de medición del predictor PD-L1 (72), y la utilización de las vías de regulación inmunológica. Se han aprobado cinco fármacos (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab), que permiten bloquear el complejo de PD-1/PD-L1. También se ha desarrollado el fármaco ipilimumab (anticuerpo) que permite el bloqueo del receptor de CTLA-4 (73).

En estudios de investigación se encontró que luego de un periodo de 13,4 meses, la administración de nivolumab asociado con ipilimumab, logro controlar el cáncer gástrico al 55 % de las personas, además del incremento en la supervivencia por 3 meses en el 80 % de las personas, los resultados satisfactorios determinaron la aprobación del tratamiento en julio de 2018 (74). También el fármaco pembrolizumab, recibió la aprobación de la FDA como un tratamiento en tercer nivel, para el caso de personas que presentan la enfermedad en estadio avanzado o metastásico con adenocarcinomas gástricos o en la zona esofagogástrico (con CPS > 1) y en pleno desarrollo del tumor, con administración de los tratamientos sistémicos anteriores (72).

Para el caso de la fase II de cáncer esofágico, se han realizado estudios de investigación que señalan que un tumor sólido con expresión asociada de IMS y PD-L1, responden favorablemente a la inmunoterapia. También es importante señalar que los tumores gástricos y aquellos ubicados en la zona esofagogástrico con expresión alta de MSI-H, tienen respuesta favorable al fármaco pembrolizumab como tratamiento en tercer nivel, aunque debe indicarse que aún los estudios no presentan bastante evidencia suficiente que permitan ratificarlo (75).

Se recomienda realizar análisis de las células cancerosas esofágicas cuando presentan altos niveles de cambios genéticos que también se denomina inestabilidad de microsátélites (IMS), o cuando se identifica cambios en los genes (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) de reparación de discordancias (MMR). En el caso de cánceres esofágicos que dan positivo en las pruebas de MMR o IMS alta y no es posible tratar con cirugía, con retorno de la enfermedad después del tratamiento inicial o con procesos de metástasis en otros órganos, se ha logrado inmunoterapia con la aplicación del medicamento pembrolizumab (76).

Los microsátélites son repeticiones cortas que ocurren en el tándem de ADN y están compuestos de pares de bases (1 a 6 o más), que se distribuyen por todo el genoma de los seres humanos, se ubican en las regiones que se encuentran codificadas y aquellas que aún no están codificadas, y debido a que se repiten de manera frecuente presentan una alta susceptibilidad para desarrollar mutaciones (74). La (IMS) es muy inestable, y desarrolla proteínas inactivas; la inestabilidad es consecuencia de la serie de errores de reparación y apareamientos inadecuados (8). Además, los vínculos del RNA con el IMS provocan procesos de degradación, que generalmente se controla con las mutaciones terminales (77).

La (IMS) o aumento de las mutaciones, se origina por errores en los procesos de arreglo o reparación de los apareamientos inadecuados, dando origen a un fenotipo muy sensible al incremento de las mutaciones, provocando algunos cambios en los procesos secuenciales de estructuración final de los microsátélites (74). La tasa elevada por sustituciones de

nucleótidos y de mutaciones se puede identificar con mucha facilidad en un tumor hipermutado con alta IMS (18).

La inestabilidad microsateletal (IMS) se produce por reparaciones incorrectas de los apareamientos de los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Otra causa son las deleciones genéticas en el gen EPCAM, provocando detención por metilación (adición de un grupo metilo -CH₃ a una molécula) del gen MSH2 (22). En un estudio en el que analizaron el patrón de expresión de genes clave para el desarrollo del cáncer de esófago se reveló que también la modificación de la metilación está implicada en el desarrollo de esta enfermedad (78). Se ha observado en ciertos casos de cáncer gástrico, que más del 50 % con IMS tienen “hipermetilación” epigenética (hMLH1), del 12% al 15% es por mutaciones (hMLH1 y hMSH2), y el 35% por alteraciones genéticas (inactivación del gen) (54). En el cuadro 6, se detalla las fuentes y procesos de alteración de la IMS.

Cuadro 4. Genes comprometidos en la reparación del (ADN) y la (IMS).

Heterodímeros	Función en la reparación	Alteración de IMS
MSH2 y MSH6	Detectan errores de apareamiento entre bases o IDL en bases	MSH2: mutación, alteración en EPCAM genera metilación MSH6: inactivación
MSH2 y MSH3	Detectan grandes inserciones o deleciones en asas	MSH2: mutación, alteración en EPCAM genera metilación
MLH1 y PMS2	Se unen al sitio de apareamiento incorrecto y con cofactores realizan la escisión de nucleótidos erróneo y síntesis de ADN correcto	MLH1: hipermetilación epigenética de su promotor y mutación. PSM2: inactivación

Fuente: (54).

La IMS de los pacientes con cáncer gástrico de los países occidentales, tiene una prevalencia del 22 % (79). Para el caso de Colombia en estudios de Investigación utilizando el marcador BAT-26, en uno de los estudios se determinó una prevalencia del 17 % de casos de cáncer gástrico; mientras que en un estudio multicéntrico con pacientes de diferentes países (coreanos, colombianos y de Estados Unidos), aplicando un examen de DNA genómico (cáncer gástrico y de tejido no tumoral), y con la utilización de 5 marcadores MS (micro satelitales), se obtuvo prevalencias de IMS del 15% para los pacientes colombianos y del 50% de los coreanos (80).

La técnica de detección de IMS mediante inmunidad histoquímica (inmunohistoquímica), es muy eficiente, muy parecidas a la técnica de reacción en cadena (polimerasa), la tasa de

concordancia o correspondencia supera el 90 %. Cuando disminuye la expresión de alguna de las proteínas, o de las parejas dimérica en los complejos de reparación de apareamientos inadecuados, se considera como una prueba indirecta de IMS (81).

Algunas proteínas (hMLH1 o hMSH2), presentan estabilidad en ausencia de la pareja dimérica (hPMS2 y hMSH6), pero en cambio son inestables cuando no están con su contraparte. Los tumores con mutaciones en los genes hMLH1 o hMSH2, muestran una pérdida de su respectivo dímero, sin embargo, las mutaciones en hPMS2 y hMSH6 presentan la pérdida de la proteína afectada. La inmunohistoquímica permite determinar los genes reparadores de apareamientos inadecuados y con defectos, no obstante, y proporcionan falsa información en mutaciones de los genes (hMLH1 o hMSH6), con la producción de proteínas con mucha afinidad con anticuerpos, pero con nula producción enzimática. En estas condiciones se puede identificar a las proteínas realmente funcionales mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (45) (55).

La inmunohistoquímica presenta algunas ventajas, al ser considerada como una técnica que se integra fácilmente en un laboratorio de estudios patológicos, y además permite identificar los genes a investigar en posteriores exámenes moleculares, en sospechas de probables cánceres de origen hereditario. Entre las ventajas adicionales, consta que se puede utilizar muestras de los tejidos del tumor, en comparación con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, en donde se requiere muestras de los tejidos normales y de los tumores. Entre las desventajas de la técnica de inmunohistoquímica frente a la técnica de reacción en cadena de la polimerasa es que no permite detectar directamente la IMS, y los tumores se subestiman en un 5% a 11% los, debido a que, no es posible cuantificar la pérdida de las proteínas que se encargan de reparar los apareamientos inadecuados (82).

Para detectar la IMS existe una nueva técnica denominada “secuenciamiento de nueva generación”, que identifica mutaciones de los genes encargados de reparar de apareamientos defectuosos, mediante un secuenciamiento del ADN. Este método no tiene limitaciones en comparación con la técnica de “reacción en cadena de la polimerasa”, ya que no siempre requiere que las muestras del tejido normal estén emparejadas, con un rango de cobertura más amplio de loci microsatelital. Sin embargo, su costo es elevado y requiere tiempos más largos (incluyendo los correspondientes exámenes bioinformáticos) (56).

A continuación, se detallan los tratamientos basados en inmunoterapia para el cáncer de esófago:

- **Inhibidores del punto de control inmunitario**

El papel fisiológico de los puntos de control inmunitarios es prevenir una respuesta inmunitaria excesiva mediante la terminación de la activación del sistema inmunitario en el momento adecuado. Las células tumorales pueden utilizar este mecanismo para catalizar la autodestrucción de la respuesta inmunitaria (23). El uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios ha sido bastante estudiado los últimos años como una potencial alternativa para el tratamiento del cáncer de esófago. Dado que este tipo de tratamiento ha demostrado ser eficaz en el cáncer de cabeza, cuello y pulmón, ha sido tomado en cuenta como una opción viable para tratar el cáncer de esófago (60). El éxito de la inmunoterapia en el cáncer de

cabeza y cuello genera mayores expectativas para el cáncer de esófago debido a la similitud en el comportamiento biológico de estas dos entidades (11).

Las dos inmunoterapias clave para el tratamiento del cáncer de esófago son los anticuerpos monoclonales PD-1, pembrolizumab y nivolumab, que actúan como inhibidores de puntos de control inmunitarios (61). El primero fue aprobado por la FDA para el tratamiento del adenocarcinoma esofágico en el 2017, y el segundo se aprobó por primera vez como terapia de segunda línea para pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado, recurrente o metastásico no resecable. También destacan fármacos como toripalimab y camrelizumab. (83).

Los puntos de control son proteínas que se encuentran en las células inmunitarias y que son usadas para iniciar o detener la respuesta inmune en caso de detectar una célula cancerosa o una célula normal, respectivamente. Muchas veces, las células cancerosas utilizan este mecanismo para evitar el ataque del sistema inmunitario. Los medicamentos utilizados como inhibidores de puntos de control inmunitarios se dirigen a estos puntos de control y ayudan a restaurar la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas de esófago (84).

Pembrolizumab y nivolumab son medicamentos que se dirigen a la PD-1, una proteína que ayuda a evitar que las células T ataquen a otras células del cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos estimulan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Esto puede reducir el tamaño de algunos tumores o retardar su crecimiento (76). El receptor PD 1 tiene dos ligandos naturales, PD-L1 y PD-L2, que pueden expresarse en células inmunitarias y células tumorales, y representan un mecanismo potencial de inmunización (85).

En la fase II del estudio denominado KEYNOTE-180, 121 pacientes con cáncer de esófago previamente tratados recibieron pembrolizumab como único tratamiento; la tasa de supervivencia global fue del 10% con una mediana de supervivencia global de 5,8 meses. Sin embargo, hubo diferencias en los resultados según la histología y la expresión de PDL-1 (65). En la fase III del mismo estudio, los pacientes que recibieron nivolumab frente al grupo placebo tuvieron una mediana de supervivencia global de 5,3 meses frente a 4,1 meses del grupo placebo. Sin embargo, se comprobó que el beneficio de supervivencia con nivolumab fue independiente de la positividad de PD-L1 (86).

El pembrolizumab se puede usar para tratar algunos cánceres avanzados del esófago cuando no se puede aplicar cirugía o quimiorradiación. Este medicamento se lo administra solo o en conjunto con quimioterapia. Por otro lado, Nivolumab se puede utilizar en pacientes que recibieron quimiorradiación antes de la cirugía, si se lo combina con quimioterapia o con ipilimumab se puede suministrar en personas con cáncer de esófago de células escamosas avanzado, prolongando de esta manera el tiempo de vida del paciente (76). La combinación de nivolumab e ipilimumab ha demostrado sinergia en modelos preclínicos e incluso se ha confirmado que nivolumab más ipilimumab fue superior a la monoterapia con nivolumab (25). Así lo confirma el ensayo de fase I y II del estudio KEYNOTE-180, en el que recibieron nivolumab y nivolumab/ipilimumab en diferentes dosis, arrojando una tasa de respuesta que osciló entre 8 y 24% con una media de duración de la respuesta superior a 7 meses (87).

Sin embargo, no todos los pacientes pueden beneficiarse de la inmunoterapia. Varios ensayos clínicos han demostrado que el efecto terapéutico de los inhibidores del punto de control inmunológico PD-1 se correlaciona con sus niveles de expresión en el microambiente tumoral del paciente. Además, considerando los muchos efectos secundarios y el alto precio de la inmunoterapia, es especialmente importante encontrar puntos de control confiables antes de realizar la inmunoterapia en el cáncer de esófago (25). En general, la expresión de PD-L1 se consideró un factor de mal pronóstico para el resultado del paciente en diferentes tipos de tumores. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la situación es más compleja y que PD-L1 puede indicar riesgos tanto de protección como de mal pronóstico según el subtipo de tumor, el estadio de la enfermedad o el tratamiento previo. Los informes sobre el papel pronóstico de la expresión de PD-L1 en el cáncer de esófago se resumen en el cuadro 5.

Cuadro 5. Importancia pronóstica de la expresión de PD-L1 en cáncer esofágico.

Histología	Etapa de la enfermedad	Porcentaje PD-L1+	de Pronóstico (PD-L1+)	Valor pronóstico
ESCC	Localizado	19%	Peor	Peor sistema operativo
ESCC	Localizado	64%	Peor	Peor SLE
EAC	Localizado	Células tumorales 43,5%, células inmunitarias 69%	Mejor	Expresión de células tumorales – mejor SLE
ESCC	Localizado	29,4%	Peor	Peor OS para los pacientes después de la quimioterapia neoadyuvante

Fuente: (25).

En el cuadro 6, se resume los agentes inmunoterapéuticos aprobados recientemente para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago.

Cuadro 6. Aprobaciones recientes de agentes inmunoterapéuticos para el cáncer de esófago.

Adenocarcinoma esofágico		
Tratamiento	Aplicación	Aprobación
1. Nivolumab	Adyuvante después de quimiorradiación	2021 (FDA, EMA)
2. Nivolumab y quimioterapia basada en platino	1ra línea, metastásica, recurrente o inoperable	2021 (FDA)

3. Pembrolizumab y quimioterapia basada en platino	1ra línea, metastásica, recurrente o inoperable	2021 (FDA, EMA)
Carcinoma de células escamosas		
Tratamiento	Aplicación	Aprobación
1. Nivolumab	Adyuvante después de quimiorradiación	2021 (FDA, EMA)
2. Pembrolizumab y quimioterapia basada en platino	1ra línea, metastásica, recurrente o inoperable	2021 (FDA, EMA)
3. Nivolumab	Metastásico de segunda y siguientes líneas, recurrente o inoperable	2020 (FDA, EMA)
4. Pembrolizumab	Metastásico de segunda y siguientes líneas, recurrente o inoperable	2019 (FDA)

Nota. FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency.

Es importante mencionar que el uso de los inhibidores de puntos de control inmunitarios puede provocar algunas reacciones adversas como disminución del número de linfocitos y exantema sistémico (88).

- **Transferencia adoptiva de células T**

Esta terapia es una forma de inmunización pasiva que consiste en extraer las células T del tejido canceroso, estimularlas *in vitro* con interleucina-2 y volverlas a infundir a los pacientes; todo esto con el propósito de mejorar la inmunidad específica del tumor. El primer ensayo clínico en el que se aplicó este tipo de terapia para los pacientes con cáncer de esófago avanzado o recurrente se realizó en el año 2000; los pacientes recibieron linfocitos activados cada dos semanas y presentaron una regresión significativa del tumor (25).

- **Vacuna peptídica**

Estas vacunas están diseñadas para inducir eficazmente los linfocitos T citotóxicos específicos del antígeno del cáncer, mejorar la respuesta inmunitaria, inhibir el crecimiento tumoral, la metástasis y la recurrencia; todo esto a través del uso de antígenos tumorales. En un estudio, los pacientes con ESCC avanzado que se sometieron a terapia neoadyuvante seguida de resección curativa recibieron una vacuna peptídica y mostraron una mejor supervivencia específica del cáncer de esófago a los 5 años que aquellos que no recibieron la vacuna contra el cáncer (50).

- **Virus oncolítico**

Los virus oncolíticos se replican selectivamente en las células cancerosas y luego inducen la lisis de las células tumorales. Recientemente se diseñó un estudio para evaluar la eficacia de un virus oncolítico específico de la telomerasa en pacientes ancianos con carcinoma de célula escamosas y se demostró la eficacia de dicho tratamiento. La mayoría de los ensayos clínicos de varios virus oncolíticos en pacientes con cáncer de esófago están en curso actualmente (25).

Además de estos tratamientos que utilizan la inmunoterapia para tratar el cáncer de esófago, también se han realizado combinaciones de tratamientos que han dado resultados prometedores. Por ejemplo, datos recientes de ratones portadores de tumores y ensayos clínicos muestran que la inmunoterapia combinada contribuye a una remisión tumoral más prolongada, efectos sobre metástasis a distancia y un mejor pronóstico (89).

Perspectivas futuras.

- Realizar nuevos estudios y ajustar metodologías específicas para comprobar la hipótesis de que un tumor MSI-H con un elevado infiltrado inmune, pueda lograr que el sistema inmunitario pueda asociarse con los diferentes antígenos tumorales para potenciar las ventajas de asocio entre el sistema inmunitario y los tumores.
- Realizar estudios de investigación adicionales de tratamientos con combinaciones de las inmunoterapias disponibles en cáncer de esófago con los medicamentos Pembrolizumab/nivolumab/ipilimumab y sus efectos en tumores gástricos y de la zona esófago-gástrico que tienen inestabilidad microsatelital HER 2.
- Los continuos avances en biología molecular del cáncer esofágico dan esperanzas de desarrollo de nuevas terapias, si a esto se añade los descubrimientos de la expresión del HER2 en los cánceres gástrico y de la línea gastro esofágica, nos permiten visualizar a futuro una disminución de la mortalidad de este tipo de cáncer.
- La utilización del anticuerpo monoclonal Trastuzumab contra HER 2 ha contribuido enormemente al pronóstico o diagnóstico de los pacientes con cánceres gástrico y de la zona gastro esofágica, no obstante, existe un 50% de personas con esta enfermedad que aún no han sido favorecidos con este tratamiento, por lo tanto, es importante realizar investigaciones complementarias.
- Es importante informar y educar a los equipos médicos de los hospitales y clínicas sobre las técnicas de diagnósticos molecular, indicando las ventajas y limitaciones de los tratamientos disponibles.
- Fomentar el desarrollo de equipos multidisciplinarios nivel de los centros de diagnóstico que implementen, estandaricen, controlen e interpreten estas herramientas diagnósticas para el cáncer esofágico.

Conclusiones

- Las cantidades elevadas del gen o proteína HER 2, es una de las causas para que las células cancerígenas crezcan en pacientes con cáncer esofágico.
- En cánceres esofágicos avanzados, con demasiada cantidad de proteína HER 2, el medicamento trastuzumab (Herceptin) ha permitido identificar y tratar favorablemente este tipo de cáncer.
- Las inmunoterapias disponibles para el tratamiento del cáncer de esófago que utilizan los medicamentos Pembrolizumab/nivolumab/ipilimumab, actúan como inhibidores de los puntos de control inmunitario, tienen la particularidad de dirigirse a los anticuerpos monoclonales PD-1, evitando que las células T ataquen a otras células del cuerpo, logrando estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, con la reducción del tamaño de los tumores y la ralentización de su crecimiento.
- La inmunoterapia con pembrolizumab se puede usar para tratar algunos cánceres avanzados del esófago cuando ciertos pacientes no soportan la cirugía o quimiorradiación, también se administra solo o en conjunto con quimioterapia, con una tasa de supervivencia global del 10% con una supervivencia global media de 5,8 meses.
- La inmunoterapia con el fármaco Nivolumab se utiliza en pacientes que recibieron quimiorradiación antes de la cirugía, si se lo combina con quimioterapia o con ipilimumab se puede suministrar en personas con cáncer de esófago de células escamosas avanzado, prologando de esta manera el tiempo de vida del paciente.
- En pacientes que recibieron nivolumab y nivolumab/ipilimumab en diferentes dosis, la tasa de respuesta en el control del cáncer de esófago oscila entre 8 y 24% de los casos y con una media de duración de la respuesta superior a 7 meses.
- La combinación de nivolumab e ipilimumab ha demostrado sinergia en modelos preclínicos e incluso se ha confirmado que nivolumab más ipilimumab es superior a la monoterapia con nivolumab.

Referencias

1. Uhlenhopp D, Then E, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020; 13(6): p. 1010-1021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>.
2. Ilson D, Van R. Management of Patients With Adenocarcinoma or Squamous Cancer of the Esophagus. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): p. 437-451. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.048>.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): p. 394-424. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
4. Poder R, Lowery MA, Reynolds JV, Dunne MR. The Cancer-Immune Set Point in Oesophageal Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019; 3: p. 579-592. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00891>.
5. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015; 64(3): p. 381-387. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308124>.
6. Tay S, Li J, Fock K. Diet and cancer of the esophagus and stomach. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021; 37(2): p. 158-163. Available from: 10.1097/MOG.0000000000000700.
7. Huang F, Yu S. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018;41(3):210-5.; 41(3): p. 210-215. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.10.005>.
8. Hiroshi F, Morita A, W. B, Ide E, Silva R, Rocha P, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus : a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;; p. 17-54. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3011-9>.
9. Kroese T, Goense L, Van R, De B, Mook S, Ruurda J, et al. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18 F-FDG PET(/CT): A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2018; 31(12): p. 01-09. Available from: <https://doi.org/10.1093/dote/doy055>.
10. Yang J, Liu X, Cao S, Dong X, Rao S, Cai K. Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade. *Front Oncol*. 2020; 10(1727): p. 1-13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01727>.
11. Musa IH MTMHAM. Esophageal cancer epidemiology, diagnosis, and management in sudan- a review. *Med J Malaysia*. 2021; 76(5): p. 691-697. Available from: 34508376.
12. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019; 9(4): p. 217-222. Available from: 10.2991/jegh.k.191008.001.

13. Puhr H, Preusser M, Ilhan- A. Immunotherapy for esophageal cancers: What is practice changing in 2021? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(18): p. 01-01.
14. Walker R, Underwood T. Oesophageal cancer. *Surg (United Kingdom)*. 627–34; 35(11): p. 627-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.09.010>.
15. Liu K, Zhao T, Wang J CY, Zhang R, Lan X, al. e. Etiology, Cancer Stem cells and Potential Diagnostic Biomarkers for Esophageal Cancer. *Physiol Behav*. 2017; 176(3): p. 139-148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.05.018>.
16. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017; 390(10110): p. 2383-2389. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9).
17. Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang S, Reis R, et al. A multinational review: Oesophageal cancer in low to middle-income countries (Review). *Oncol Lett*. 2020; 20(4): p. 50. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11902>.
18. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Chiarion S, et al. Time to diagnosis in esophageal cancer: a cohort study. *Acta Oncol (Madr)*. 2018; 57(9): p. 1179–1184. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1457224>.
19. Visaggi P, Barberio B, Ghisa M, Ribolsi M, Savarino V, Fassan M, et al. Modern diagnosis of early esophageal cancer: From blood biomarkers to advanced endoscopy and artificial intelligence. 2021; 13(13): p. 01-15. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13133162>.
20. Davis L, Gupta V, Allen-Ayodabo C, Zhao H, Hallet J, Mahar A, et al. Patient-reported symptoms following diagnosis in esophagus cancer patients treated with palliative intent. *Dis Esophagus*. 2020; 33(8): p. 01-08. Available from: <https://doi.org/10.1093/dote/doz108>.
21. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, A. O. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020; 50(1): p. 12-20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01878-7>.
22. Elliott J, Docherty N, Eckhardt H, Doyle S, Guinan E, Ravi N, et al. Weight Loss , Satiety , and the Postprandial Gut Hormone Response After Esophagectomy. *Ann Surg*. 2017; 266(1): p. 82-90. Available from: 10.1097/SLA.0000000000001918.
23. Vraná D, Matzenauer M, Neoral C, Aujeský R, Vrba R, Melichar B, et al. From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and Esophageal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1): p. 1-13. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20010013>.
24. Ammannagari N, Atasoy A. Current status of immunotherapy and immune biomarkers in gastro-esophageal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9(1): p. 196-207. Available from: 10.21037/jgo.2017.06.12.
25. Zhao Q. A good start of immunotherapy in esophageal cancer. *Cancer Med*. 2019; 8: p. 4519–4526.

26. Doki Y, Ajani , Kato , Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(5): p. 449-462.
27. Talukdar F, Pietro M, Secrier M, Moehler M, Goepfert K, Soares S, et al. Molecular landscape of esophageal cancer : implications for early detection and personalized therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018; 1434: p. 342-359. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.13876>.
28. Bregni G, Beck B. Toward Targeted Therapies in Oesophageal Cancers: An Overview. *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): p. 01-26. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14061522>.
29. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution. *Medicines.* 2017; 4(3): p. 67. Available from: [10.3390/medicines4030067](https://doi.org/10.3390/medicines4030067).
30. Zhang X, Wang Y, Meng L. Comparative genomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: New opportunities towards molecularly targeted therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12(3): p. 1054-1067. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.028>.
31. Chang J, Tan W, Ling Z, Xi R, Shao M, Chen M, et al. Genomic analysis of oesophageal squamous-cell carcinoma identifies alcohol drinking-related mutation signature and genomic alterations. *Nat Commun [Internet].* 2017;8(17). 2017; 8(17): p. 01-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15290>.
32. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26(2): p. 107-118. Available from: [10.1097/CEJ.0000000000000249](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000249).
33. Reports, JCR. Journal Citation. JCR. Journal Citation Reports. [Online]; 2022. Disponible en: <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/journal-citation-reports/>.
34. Zhang S, Lu X, Hu C, Li Y, Yang H, Yan H, et al. Serum metabolomics for biomarker screening of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal squamous dysplasia using gas chromatography-mass spectrometry. *ACS Omega.* 2020;5(41):26402–12. 2020; 5(41): p. 26402-26412. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02600>.
35. Yoshida K, Suetsugu T, Imai T, Matsuhashi N, Yamaguchi K. Recent advancements in esophageal cancer treatment in Japan. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018; 2(4): p. 253-265. Available from: <https://doi.org/10.1002/ags3.12174>.
36. Zhou C, Fan N, Liu F, Fang N, Plum P, Thieme R, et al. Linking Cancer Stem Cell Plasticity to Therapeutic Resistance-Mechanism and Novel Therapeutic Strategies in Esophageal Cancer. *Cells.* 2020; 9(6): p. 01-24. Available from: [10.3390/cells9061481](https://doi.org/10.3390/cells9061481).
37. Negrete G. Inestabilidad microsatelital y cáncer gástrico. Microsatellite instability and gastric cancer. *Recepción: 13 Mayo 2020. Aprobación: 3. Asociación Colombiana de Cirugía.* 2021; 36(120): p. 131. Available from: <https://doi.org/10.30944/20117582.658>.

38. Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *Apr* 9;360(15):1579. PMID: 18337605. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): p. 74. Available from: [10.1056/NEJMra0707704](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707704).
39. Schechter A, Stern D, Vaidyanathan L, Decker S, Drebin J, Greene M, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature (London)*. 1984; 312(5994): p. 513-516. Available from: <https://doi.org/10.1038/312513a0>.
40. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014; 17(1): p. 1-12. Available from: [10.1007/s10120-013-0252-z](https://doi.org/10.1007/s10120-013-0252-z).
41. Okita A, Takahashi M, Takahashi H, Umegaki S, Kawamura Y, Hiraide S, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab in Combination with S-1 and Cisplatin Therapy for Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Retrospective Analysis. *Tohoku J Exp Med*. 2018; 245(2): p. 123-129. Available from: <https://doi.org/10.1620/tjem.245.123>.
42. Rüschoff J HWB, Hofmann M, Osamura R, Penault-Llorca M, Van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 25: p. 637-650. Available from: [10.1038/modpathol.2011.198](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.198)].
43. Battaglin F, Naseem M, Puccini A, Lenz H. Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions. *Cancer Cell Int*. 2018; 18(99): p. 99. Available from: [10.1186/s12935-018-0594-z](https://doi.org/10.1186/s12935-018-0594-z).
44. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med*. 2018; 7(1): p. 123-133. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1274>.
45. Van C, Bang Y, F FY, Xu J, Lee K, Jiao S, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer *Gastric Cancer*. *Revista oficial de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico*. 2015; 18(3): p. 476-84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>.
46. Baumeister S, Freeman G, Dranoff G, Sharpe A. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annual review of immunology*. 2016; 34: p. 539-73. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049>.
47. Tu C, Po-kuei H. The frontline of esophageal cancer treatment: questions to be asked and answered. 2018; 6(4): p. 83.
48. Lin J, Kligerman S, Goel R, Sajedi P, Suntharalingam M, Chuong M. State-of-the-art molecular imaging in esophageal cancer management: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6(1): p. 3-19.
49. Ying J, Zhang M, Qiu X, Lu Y. The potential of herb medicines in the treatment of esophageal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018; 103: p. 381-390. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.088>.
50. He S, Xu J, Liu X, Zhen Y. Advances and challenges in the treatment of esophageal cancer. *Acta Pharm Sin B*. 2021; 11(11): p. 3379-3392.

51. Zhao Q, Zhu X, Ke J, Su X, Yi J, Wu D, et al. Circular RNA BMI1 Serves as a Potential Target for Diagnosis and Treatment in Esophageal Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2021; 20: p. 01-09. Available from: [10.1177/15330338211033075](https://doi.org/10.1177/15330338211033075).
52. Alvarado R, Gil S, Ruelas A, Villaverde D, Montes J, Medrano R. Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión del HER2 en cáncer gástrico. *Estudio clínico-patológico de 93 casos*. *Cirugía y Cirujanos*. 2017; 85(504): p. 504-509. Available from: [10.1016/j.circir.2016.11.016](https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.016).
53. Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Miyazaki Y, Motoori M, Kimura Y, et al. Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019; 3: p. 169-180. Available from: <https://doi.org/10.1002/ags3.12222>.
54. Bang Y, Van E, Cutsem A, Feyereislova H, Chung L, Shen A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. 2010; 376(678): p. 687-697. Available from: [10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
55. Smyth E, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017; 144: p. 646-74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
56. Fuchs C, Doi T, Jang R, Muro K, Satoh T, Machado M. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018; p. Available from: [10.1001/jamaoncol.2018.0013](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013).
57. Tabernero J, Yung-Jue B, Van Cutsem E, Fuchs C, Yuriy Y, Pooja B, et al. KEYNOTE-859: Un estudio de fase III de pembrolizumab más quimioterapia en adenocarcinoma de unión gástrica/gastroesofágica. *Futuro Oncol*. 2021; 17(22): p. 2847-2855.
58. Hierro , Alsina M, Sánchez M, Montaña V, Rodón J, Taberna J. Targeting the fibroblast growth factor receptor 2 in gastric cancer: promise or pitfall?. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): p. 1207-1216.
59. Bolger J, Donohoe C, Lowery M, Reynolds J. Advances in the curative management of oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2022; 126: p. 706–717.
60. Farinha H, Digkila A, Schizas D, Demartines N, Schäfer M, Mantziari S. Immunotherapy for Esophageal Cancer : State-of-the Art in 2021. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): p. 554. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14030554>.
61. Short M, Burgers K, Fry V. Esophageal Cancer. *Esophageal Cancer*. 2017; 95(1): p. 29-33. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2017/0101/p22-s1.html>.
62. Cui K, Hu S, Mei X, Cheng M. Innate Immune Cells in the Esophageal Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2021; 12: p. 01-13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.654731>.

63. Le D, Durham J, Smith KWH, Bartlett B, Aulakh L, al. e. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* (80-). 2017; 357(6349): p. 409-413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.026>.
64. U.S. Food and Drug Administration. U.S. Food and Drug Administration. [Online]; 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>.
65. Lee S, Cohen D. Pharmacotherapy for metastatic esophageal cancer: where do we need to improve? *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(3): p. 357-366. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551881>.
66. Salem M, Xiu J, Adam B, Weiner L, Gatalica Z. Characterization of tumor mutation burden (TMB) in gastrointestinal (GI) cancers. *J Clin Oncol*. 2017; 35(4): p. 530. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.530.
67. Yagi T, Baba Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, et al. PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients with Surgically Resected Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2019; 269(3): p. 471-478. Available from: 10.1097/SLA.0000000000002616.
68. Gopalakrishnan V, Spencer N, Nezi L, Reuben A, Andrews CPP, al. e. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* (80-). 2018; 359(6371): p. 97-103. Available from: 10.1126/science.aan4236.
69. Peters B, Wu J, Pei Z, Yang L. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res*. 2017; 77(23): p. 6777-6787. Available from: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1296.
70. Overman M, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 18(9): p. 1182-91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9).
71. Doyle C. Combination Immunotherapy Superior to Monotherapy in Patients with Melanoma. *Beneficios de medicamentos Am Heal*. 2015; 8.
72. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(330): p. 330-7. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0043-OA>.
73. Chen Q, Li T, Yue W. Drug response to PD-1/PD-L1 blockade: based on biomarkers. *OncoTargets Ther*. 2018; 11(4673): p. 73-83. Available from: <https://doi.org/10.2147/OTT.S168313>.
74. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(646): p. 74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
75. Lin E, Gong J, Klempner S, Chao J. Advances in immuno-oncology biomarkers for esophageal cancer: Programmed death ligand 1, microsatellite instability, and beyond.

- World J Gastroenterol. 2018; 24(2686): p. 97. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.268>.
76. American Cancer Society. Immunotherapy for Esophageal Cancer. [Online].; 2022. Acceso 17 de november de 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/treating/immunotherapy.html>.
 77. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7: p. 335-46. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm1907>.
 78. Wang J, Xie X, Sun Y. Time series expression pattern of key genes reveals the molecular process of esophageal cancer. *Biosci Rep.* 2020; 40(2): p. 01-13. Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20191985>.
 79. Ratti M, A L, Hahne JC PRVN. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 72(4151): p. 62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2906-9>.
 80. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología Colombia: Imprenta Nacional de Colombia; 2010.
 81. Lewandowska A, Rudzki M, Rudzk S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Ann Agric Environ Med.* 2019; 26(1): p. 1-7. Available from: 10.26444/aaem/94299.
 82. Funkhouser W, Lubin I, Monzon F, Zehnbaue B, Evans J, Ogino S. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2011;; p. 91-103. Available from: 10.1016/j.jmoldx.2011.11.001.
 83. Ronan J. Immunotherapy Hits Its Stride in Esophageal and GEJ Cancers. *Targeted Oncology.* 2022; 6: p. 01-24. Available from: <https://www.targetedonc.com/view/immunotherapy-hits-its-stride-in-esophageal-and-gej-cancers>.
 84. Hong Y, Ding Z. PD-1 inhibitors in the advanced esophageal cancer. *Front Pharmacol.* 2019; 10: p. 01-07. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01418>.
 85. Shah M, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients with Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): p. 546-550. Available from: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.
 86. Kang Y, Boku N, Satoh T, Ryu M, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10111): p. 2461-2471. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5).
 87. Janjigian Y, Ott P, Chau I. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction

(GEJ) cancer: CheckMate 032 study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(4014): p. 4014. Available from: <https://www.scinapse.io/papers/2736728025>.

88. Doi T, S. PP, Jalal S, Saraf S, Lunceford J, Koshiji M, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(1): p. 61-67. Available from: 10.1200/JCO.2017.74.9846.
89. Sato H, Okonogi N, Nakano T. Rationale of combination of anti - PD - 1 / PD - L1 antibody therapy and radiotherapy for cancer treatment. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25(5): p. 801-809. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01666-1>.



Anexos

Tabla 1. Descripción de los estudios abordados en el presente trabajo.

N°	Autor y año	Título	Ciudad/País	Tipo de estudio	Buscador	Objetivo del estudio
1.	Uhlenhopp y colaboradores (2020)	Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors.	Nueva York/ Estados Unidos	Documental	PubMed	Presentar una actualización de datos recientes sobre la incidencia, mortalidad y factores etiológicos del cáncer de esófago.
2.	Ilson y colaboradores (2018)	Management of Patients with Adenocarcinoma or Squamous Cancer of the Esophagus	Utrecht/Países Bajos	Documental	Google Académico	Determinar cómo la modificación del punto de control inmunitario contribuye al desarrollo de tumores esofágicos.
3.	Bray y colaboradores (2018)	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	Lyon/Francia	Documental	Google Académico	Describir la magnitud y distribución del cáncer, sus factores de riesgo y las perspectivas para su prevención.
4.	Poder y colaboradores (2019)	The Cancer-Immune Set Point in Oesophageal Cancer. Frontiers in Oncology.	Dublin/Irlanda	Documental	Google Académico	Evaluar cómo actuar frente a los factores del cáncer de esófago, para mejorar estrategias inmunoterapéuticas.
5.	Arnold y colaboradores (2015)	Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012.	Francia	Documental	Google Académico	El estudio trata sobre los dos tipos de cáncer de esófago, el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma de células escamosas (SCC), y las diferencias que existen en

						cuanto a los factores de riesgo y la epidemiología.
6.	Tay y colaboradores (2021)	Diet and cancer of the esophagus and stomach	Singapur	Documental	PubMed	Determinar los nutrientes que aumentan los riesgos de cáncer en el esófago y el estómago.
7.	Huang y colaboradores (2018)	Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment	Taichung/China	Documental	PubMed	Conocer los factores de riesgo potenciales asociados al adenocarcinoma de esófago.
8.	Hiroshi y colaboradores (2017)	Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis	São Paulo/Brasil	Documental	PubMed	Evaluar la capacidad de NBI para diagnosticar el carcinoma de células escamosas del esófago y compararlo con la cromoscopia con solución de Lugol.
9.	Kroese y colaboradores (2018)	Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18 F-FDG PET(/CT): A systematic review and meta-analysis	Utrecht/Países Bajos	Documental	World Wide Science	Revisar la literatura disponible sobre el rendimiento diagnóstico de la 18F-FDG PET(/CT) para la detección de metástasis en pacientes con cáncer de esófago.
10.	Yang y colaboradores (2020)	Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade	Cantón/China	Documental	PubMed	Analizar la comprensión más reciente de los factores de riesgo y la lógica clínica para el tratamiento de EC.
11.	Musa y colaboradores (2021)	Esophageal cancer epidemiology, diagnosis, and management in sudan-a review	Jartum/Sudán	Documental	PubMed	Determinar los factores de riesgo asociados con el cáncer de esófago (EC) entre la población sudanesa.

12.	Mattiuzzi y colaboradores (2019)	Current cancer epidemiology	Trento/Italia	Documental	PubMed	Proporcionar información que aborde intervenciones de atención de la salud destinadas a prevenir, diagnosticar y controlar el cáncer en todo el mundo.
13.	Puhr y colaboradores (2021)	Immunotherapy for esophageal cancers: What is practice changing in 2021?	Viena/Austria	Documental	Google Académico	Resumir datos clínicos y posibles restricciones para la implementación de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de esófago.
14	Walker y colaboradores (2017)	Oesophageal cancer	Southampton/Reino unido	Documental	World Wide Science	Resumir la epidemiología, etiología, biología molecular, diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago.
15	Liu y colaboradores (2017)	Etiology, Cancer Stem cells and Potential Diagnostic Biomarkers for Esophageal Cancer	Fujian/China	Documental	PubMed	Explicar la etiología de ESCC y EAC, y los avances en la identificación de biomarcadores diagnósticos para su detección y tratamiento.
16	Lagergren y colaboradores (2017)	Oesophageal cancer	Londres/Reino Unido	Documental	World Wide Science	Proporcionar información sobre la gestión clínica actual, las controversias en curso y las necesidades futuras
17	Hull y colaboradores (2020)	A multinational review: Oesophageal cancer in low to middle-income countries	Los Ángeles/Estados Unidos	Documental	Google Académico	Discutir los factores que contribuyen al desarrollo de CE en diferentes áreas geográficas y los mecanismos genéticos implicados.

18.	Cavallin y colaboradores (2018)	Time to diagnosis in esophageal cancer: a cohort study	Padova/Italia	Estudio de cohorte	Google Académico	Evaluar el efecto del tiempo hasta el diagnóstico en el pronóstico del paciente con cáncer de esófago.
19.	Visaggi y colaboradores (2021)	Modern Diagnosis of Early Esophageal Cancer: From Blood Biomarkers to Advanced Endoscopy and Artificial Intelligence	Pisa/Italia	Documental	Google Académico	Revisar las estrategias disponibles para el diagnóstico temprano de cáncer de esófago.
20.	Davis y colaboradores (2020)	Patient-reported symptoms following diagnosis in esophagus cancer patients treated with palliative intent	Toronto/Canadá	Experimental	Google Académico	Describir los síntomas informados por los pacientes después del diagnóstico de cáncer de esófago en pacientes sometidos a un tratamiento no curativo.
21.	Watanabe y colaboradores (2020)	Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer	Tokio/Japón	Documental	PubMed	Resumir el progreso reciente en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de esófago.
22.	Elliott y colaboradores (2017)	Weight Loss, Satiety, and the Postprandial Gut Hormone Response After Esophagectomy	Dublín/Irlanda	Experimental	Google Académico	Caracterizar la respuesta hormonal intestinal posprandial en el período posoperatorio de pacientes con CE.
23.	Vraná y colaboradores (2019)	From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and Esophageal Cancer	Olomouc/República Checa	Documental	PubMed	Resumir los desarrollos recientes de inmunoterapia en cánceres gástricos y esofágicos.
24.	Ammannagari y colaboradores (2018)	Current status of immunotherapy and immune biomarkers in gastro-esophageal cancers	Nueva York, Estados Unidos	Documental	Google Académico	Discutir la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos en el cáncer de esófago.

25.	Zhao y colaboradores (2019)	A good start of immunotherapy in esophageal cancer	Jinan/China	Documental	Google Académico	Presentar la viabilidad y el estado actual de la inmunoterapia en el cáncer de esófago.
26.	Doki y colaboradores (2022)	Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma	Osaka/Osaka	Experimental	PubMed	El estudio nos habla sobre los efectos de la quimioterapia y el beneficio nivolumab sobre la quimioterapia en pacientes previamente tratados con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado.
27.	Talukdar y colaboradores (2018)	Molecular landscape of esophageal cancer: implications for early detection and personalized therapy	Lyon/Francia	Documental	Google Académico	Resumir los avances recientes en las áreas de genómica y epigenómica de ESCC y EAC, sus firmas mutacionales e inmunoterapia.
28.	Bregni y colaboradores (2022)	Toward Targeted Therapies in Oesophageal Cancers: An Overview	Bruselas/Bélgica	Documental	Google Académico	Describir los avances recientes en el perfil molecular esofágico y el resultado de los ensayos clínicos basados en terapias dirigidas en esta enfermedad.
29.	Testa y colaboradores (2017)	Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution	Roma/Italia	Documental	PubMed	Resumir la importancia de la caracterización molecular y celular de EAC Y ESCC para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.
30.	Zhang y colaboradores (2022)	Comparative genomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma:	Beijing/China	Documental	ScienceDirect	Analizar las alteraciones genómicas en EAC y ESCC y resumir el papel potencial de las alteraciones genéticas

		New opportunities towards molecularly targeted Therapy				en el desarrollo del cáncer de esófago.
31.	Chang y colaboradores (2017)	Genomic analysis of oesophageal squamous-cell carcinoma identifies alcohol drinking-related mutation signature and genomic alterations	Wuhan/China	Experimental	PubMed	Establecer un panorama genómico integral de ESCC y proporcionar objetivos potenciales para el tratamiento de precisión y la prevención del cáncer.
32.	Gupta y colaboradores (2017)	Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus	Queensland/ Australia	Descriptivo	PubMed	Describir la incidencia global, y los patrones de mortalidad y tendencias del cáncer de esófago en 5 continentes.
33.	Journal Citation (2020)	Journal Citation	Scimago Journal & Country Rank		Clarivate	Journal Citation Reports (JCR) base de datos elaborado por el Institute for Scientific Information, para determinar la importancia relativa de revistas dentro de sus categorías temáticas.
34.	Zhang y colaboradores (2020)	Serum metabolomics for biomarker screening of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal squamous dysplasia using gas chromatography-mass spectrometry	Beijing/China	Longitudinal	Google Académico	Proporcionar información valiosa para el descubrimiento de biomarcadores y la interpretación de la fluctuación metabólica durante el desarrollo de ESCC.
35.	Yoshida y colaboradores (2018)	Recent advancements in esophageal cancer treatment in Japan	Gifu/Japón	Documental	Google Académico	Confirmar la superioridad de la administración de esteroides orales profilácticos sobre la inyección local de esteroides

						endoscópica para los pacientes con CE superficial.
36.	Zhou y colaboradores (2020)	Linking Cancer Stem Cell Plasticity to Therapeutic Resistance-Mechanism and Novel Therapeutic Strategies in Esophageal Cancer	Tubinga/Alemania	Documental	PubMed	Destacar los últimos hallazgos de investigación sobre células madre cancerosas en cáncer de esófago, su aislamiento, características biológicas, resistencia terapéutica y las posibles perspectivas novedosas de su erradicación en cáncer de esófago
37.	Negrete G (2021)	Inestabilidad microsatelital y cáncer gástrico. Microsatellite instability and gastric cancer. Microsatellite instability and gastric cancer.	Bogotá/Colombia	Documental	Scopus	Explica sobre la descripción de los sistemas de reparación y su relación con la presencia de inestabilidad microsatelital en los tumores gástricos, así como el tratamiento con inmunoterapia en los pacientes con cáncer de esófago.
38.	Boku N (2014)	HER2-positive gastric cancer. Gastric Cancer.	Kanagawa/Japan	Documental	PubMed	Usos óptimos de trastuzumab en la monoterapia y progresión de la enfermedad. Y habla sobre el uso de otros medicamentos como: lapatinib, trastuzumab emtansine y pertuzumab, para el tratamiento del cáncer gástrico HER2 positivo.
39.	Ciardello y colaboradores (2008)	EGFR antagonists in cancer treatment.	Nápoles/Italia	Documental	PubMed	El artículo analiza los mecanismos de acción de los inhibidores de EGFR, su

						actividad anticancerígena y aspectos clínicos relacionados con su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer.
40.	Schechter y colaboradores (1984)	The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. Nature (London). 1984; 312(5994): p. 513-516. Available from: https://doi.org/10.1038/312513a0 .	Londres/Reino Unido	Documental	Nature	El estudio trata sobre oncogén neu tiene homología con erb - B y el antígeno tumoral, p185, está serológicamente relacionado con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF).
41.	Okita y colaboradores (2018)	Efficacy and Safety of Trastuzumab in Combination with S-1 and Cisplatin Therapy for Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Retrospective.	Osaki	Documental	PubMed	Estudio trata sobre las combinaciones de fluoropirimidinas orales y cisplatino, como capecitabina y cisplatino (XP) o S-1 y cisplatino (SP), como terapia estándar contra el cáncer gástrico (AGC).
42.	Rüschhoff y colaboradores (2012)	HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol.	Kassel/Alemania	Experimental	PubMed	Este documento proporciona la guía práctica más actualizada sobre las pruebas y la puntuación de HER2 en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica.
43.	Battaglin y colaboradores (2018)	Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions.	California	Documental	PubMed	Se presentan perspectivas futuras sobre el papel de la epigenética, miRNA/lncRNA y biopsia líquida, y modelos de xenoinjertos derivados de pacientes como una nueva

						plataforma para el descubrimiento de fármacos dirigidos molecularmente en GEA.
44.	Charalampakis y colaboradores (2018)	Medical management of gastric cancer: a 2017 update.	Atenas/Grecia	Experimental	PubMed	El enfoque de la investigación futura es optimizar los regímenes de quimioterapia, determinar el papel de la radioterapia e investigar el efecto del tratamiento.
45.	Van y colaboradores (2015)	HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer Gastric Cancer. Revista oficial de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico.	NSW Australia	Experimental	PubMed	En el siguiente estudio se trata sobre el uso de trastuzumab en la quimioterapia mejora la mediana de supervivencia general y el ToGA proporciona el conjunto de datos de detección más grande disponible sobre la sobreexpresión/amplificación de HER2 en esta indicación.
46.	Baumeister y colaboradores (2016)	Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer.	Cambridge/Massachusetts	Documental	Annual Review	El bloqueo de los puntos de control PD-1 y CTLA-4 está demostrando ser una inmunoterapia contra el cáncer efectiva y duradera en un subconjunto de pacientes con una variedad de tipos de tumores, y las combinaciones adicionales están mejorando aún más las tasas de respuesta. En esta revisión discutimos las funciones

						inmunorreguladoras de las vías coinhibitorias y su traducción a inmunoterapias efectivas para el cáncer.
47.	Tu Ch y colaboradores (2018)	The frontline of esophageal cancer treatment: questions to be asked and answered.	Changhua	Documental	PubMed	El presente artículo aborda las siguientes preguntas: (I) cómo se puede elegir entre diferentes tratamientos multimodales; (II) ¿hay suficiente evidencia para comparar los méritos de las diferentes estrategias? y (III) hay alguna evidencia nueva para mejorar la práctica actual. Además, en este artículo, se revisó la evidencia existente sobre las estrategias de tratamiento para el cáncer de esófago localmente avanzado.
48.	Lin y colaboradores (2015)	State-of-the-art molecular imaging in esophageal cancer management: implications for diagnosis, prognosis, and treatment	Baltimore/USA	Documental	PubMed	Se estudia la utilidad de la técnica de imagen molecular más utilizada, la con 18 F-fluorodesoxiglucosa (18 tomografía por emisión de positrones (PET) F-FDG). La PET con 18 F-FDG tiene una variedad de aplicaciones potenciales que van desde mejorar la precisión de la estadificación en el momento del diagnóstico inicial hasta ayudar en la delineación del

						volumen del objetivo de radiación.
49.	Ying y colaboradores (2018)	The potential of herb medicines in the treatment of esophageal cancer	Shanghái/China	Documental	Google Académico	Resumir algunos compuestos de hierbas medicinales con actividad anticancerígena para cáncer de esófago y su mecanismo de acción.
50.	He y colaboradores (2021)	Advances and challenges in the treatment of esophageal cancer	Pekín/China	Documental	ScienceDirect	Se realiza un análisis de los medicamentos y el avance de agentes terapéuticos para pacientes con cáncer de esófago.
51.	Zhao y colaboradores (2021)	Circular RNA BMI1 Serves as a Potential Target for Diagnosis and Treatment in Esophageal Cancer	Zhejiang/China	Experimental	PubMed	Revelar la implicación clínica de circ-BMI1 en el cáncer de esófago y proporcionar una base teórica para el diagnóstico molecular y la posible terapia dirigida del cáncer de esófago.
52.	Alvarado y colaboradores (2017)	Immunohistochemical assessment of HER2 expression in gastric cancer. A clinicopathologic study of 93 cases	México	Experimental	ScienceDirect	Determina la frecuencia de la sobreexpresión del HER2 en pacientes con cáncer gástrico tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y su asociación con otros factores histopatológicos.
53.	Makino y colaboradores (2019)	Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review	Osaka/Japón	Documental	Google Académico	Resumir los tratamientos y los resultados en pacientes con cáncer de esófago T4, y las perspectivas futuras.

54.	Bang y colaboradores (2010)	Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.	Pekín/China	Experimental	PubMed	Evaluar la eficacia y la seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado positivo para HER-2.
55.	Smyth y colaboradores (2017)	Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC).	Londres y Sutton/Reino Unido.	Experimental	Scielo	Examinar la asociación entre MMRD, MSI y supervivencia en pacientes con cáncer gastroesofágico resecable asignados al azar a cirugía sola o quimioterapia perioperatoria con epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo en el ensayo de quimioterapia por infusión gástrica adyuvante (MAGIC) del Medical Research Council.
56.	Fuchs y colaboradores (2018)	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical	Rochest/Minnesota	Experimental	PubMed	Evaluar la seguridad y eficacia de pembrolizumab en una cohorte de pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica previamente tratados.
57.	Tabernero y colaboradores (2021)	KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma	Barcelona/Spain.	Experimental	PubMed	Justificación y diseño del estudio de fase III KEYNOTE-859, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que

						investiga pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con receptor 2- del factor de crecimiento epidérmico humano. adenocarcinoma gástrico/de la unión gastroesofágica avanzado irresecable o metastásico negativo.
58.	Hierro y colaboradores (2017)	Targeting the fibroblast growth factor receptor 2 in gastric cancer: promise or pitfall?	Barcelona/Spain.	Documental	PubMed	El desarrollo exitoso de inhibidores de FGFR altamente específicos y establece nuevas estrategias personalizadas, basadas en un conocimiento más profundo de las alteraciones clave que impulsan la oncogénesis en el cáncer gástrico.
59.	Bolger y colaboradores (2022)	Advances in the curative management of oesophageal cancer.	Dublín 8/Irlanda.	Documental	PubMed	El estudio trata sobre las perspectivas en terapias dirigidas e inmunoterapia, informadas por nuevos conocimientos en genómica y biología molecular, que presentan oportunidades para la terapia personalizada contra el cáncer y nuevos ensayos clínicos.
60.	Farinha y colaboradores (2022)	Immunotherapy for Esophageal Cancer : State-of-the Art in 2021.	Lausana/Suiza	Documental	PubMed	Estudio trata sobre el beneficio de supervivencia en comparación con la

						quimioterapia convencional en la enfermedad progresiva fuertemente pretratada sobre los resultados que presenta el CheckMate-577 para nivolumab en un entorno adyuvante curativo, mejorando la supervivencia libre de enfermedad principalmente para el carcinoma de células escamosas de esófago.
61.	Short y colaboradores (2017)	Esophageal Cancer	Washington/United States	Documental	Google Académico	Describir las principales características del cáncer de esófago, su clasificación, incidencia, presentación clínica, diagnóstico, entre otros.
62.	Cui y colaboradores (2021)	Innate Immune Cells in the Esophageal Tumor Microenvironment	Hefei/China	Documental	Google Académico	Destacar el progreso reciente en la investigación de las células inmunitarias innatas en el microambiente de EC y discutir los mecanismos celulares y moleculares inmunes innatos putativos involucrados en la aparición y progresión del tumor.
63.	Le D y colaboradores (2017)	Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.	EE. UU	Documental	ScienceDirect	Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia general aún no alcanzadas. El análisis funcional en un paciente que respondió

						demostró una rápida expansión in vivo de clones de células T específicas de neoantígeno que eran reactivos a los neopéptidos mutantes encontrados en el tumor
64.	U.S. Food and Drug Administration (2022) Available from:	FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication	EE. UU	Experimental	FDA	La FDA otorgó la aprobación acelerada de pembrolizumab para pacientes adultos y pediátricos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR) irreseccable o metastásico) tumores sólidos que han progresado después del tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias.
65.	Lee y colaboradores (2018)	Pharmacotherapy for metastatic esophageal cancer: where do we need to improve?	Nueva York/Estados Unidos	Documental	PubMed	Destacar las opciones de tratamiento estándar de atención actual, así como las áreas activas de investigación clínica.
66.	Salem y colaboradores (2017)	Characterization of tumor mutation burden (TMB) in gastrointestinal (GI) cancers.	Washington/Estados Unidos	Experimental	PubMed	Cuantificar TMB en cánceres GI y su correlación con la expresión de PD-1/PDL-1.
67.	Yagi y colaboradores (2017)	PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients with	Kumamoto/Japón	Experimental	PubMed	Examinar el impacto pronóstico de la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), el estado de los linfocitos

		Surgically Resected Esophageal Cancer				infiltrantes de tumores (TIL) y su combinación en el cáncer
68.	Gopalakrishnan y colaboradores (2018)	Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients	Texas/Estados Unidos	Experimental	PubMed	Examinar el microbioma oral e intestinal del melanoma en pacientes sometidos a inmunoterapia anti-PD-1.
69.	Peters y colaboradores (2018)	Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers	Nueva York/Estados Unidos	Experimental	PubMed	Examinar la relación del microbiota oral con el riesgo de EAC y ESCC en un estudio prospectivo anidado en dos cohortes.
70.	Overman y colaboradores (2017)	Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.	California	Experimental	PubMed	Análisis de eficacia, seguridad, biomarcadores y resultados informados por el paciente (PRO) de la población completa de pacientes en la cohorte de nivolumab más ipilimumab de CheckMate-142, que, hasta donde sabemos, es el informe de estudio único más grande de combinación inmunoterapias en pacientes con dMMR/MSI-H mCRC.
71.	Doyle (2015)	Combination Immunotherapy Superior to Monotherapy in Patients with Melanoma. Beneficios de medicamentos	Georgetown/ Washington DC	Experimental	PubMed	El uso de Nivolumab y nivolumab más ipilimumab son superiores a ipilimumab. Estos tratamientos (junto con pembrolizumab [Keytruda]) son un nuevo estándar para la terapia del melanoma avanzado

72.	Kulangara y colaboradores (2019)	Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer.	California	Experimental	PubMed	Aprobación del uso de pembrolizumab para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (G/GEJ) requería un método de puntuación reproducible para el uso de la expresión de la proteína ligando-1 de muerte programada (PD-L1) como diagnóstico complementario.
73.	Chen y colaboradores (2018)	Drug response to PD-1/PD-L1 blockade: based on biomarkers. OncoTargets Ther.	Beijing	Experimental	PubMed	Red integral de biomarcadores del tumor y el rejuvenecimiento de las células T, que predice la respuesta al fármaco antes y durante las terapias anti-PD-1/PD-L1.
74.	Hanahan y colaboradores (2011)	Hallmarks of cancer: the next generation.	Suiza	Documental	PubMed	Las células cancerosas, los tumores exhiben otra dimensión de complejidad: contienen un repertorio de células aparentemente normales reclutadas que contribuyen a la adquisición de rasgos característicos al crear el "microambiente tumoral".
75.	Lin y colaboradores (2018)	Advances in immuno-oncology biomarkers for gastroesophageal cancer: Programmed death ligand 1, microsatellite instability, and beyond.	USA	Experimental	PubMed	El bloqueo del eje del receptor del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y de la muerte celular programada 1 (PD-1)

						representa una forma eficaz de inmunoterapia contra el cáncer.
76.	American Cancer Society (2022)	Immunotherapy for Esophageal Cancer	USA	Documental	Google Académico	La inmunoterapia es el uso de medicamentos que ayudan al propio sistema inmunitario de una persona a encontrar y destruir las células cancerosas con mayor eficacia. Se puede usar para tratar a algunas personas con cáncer de esófago.
77.	Jiricny (2006)	The multifaceted mismatch-repair system.	Zúrich/Suiza	Documental	PubMed	Este artículo revisa la comprensión actual del sistema multifacético de reparación de ADN en células humanas como la reparación de errores de emparejamiento (MMR)
78.	Wang y colaboradores (2020)	Time series expression pattern of key genes reveals the molecular process of esophageal cancer	Shandong/China	Experimental	PubMed	Investigar el proceso molecular del cáncer de esófago de manera integral y profunda.
79.	Ratti y colaboradores (2018)	Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches.	Londres/Reino Unido	Documental	PubMed	El estado de inestabilidad de microsatélites da como un pronóstico favorable, mientras que los malos resultados informados después de la administración de quimioterapia perioperatoria sugieren un papel perjudicial de los fármacos citotóxicos en este subgrupo de cáncer gástrico.

80.	Piñeros y colaboradores (2010)	Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia.	BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA,	Documental	ResearchGate	Recopilación de información del año 2000- 2006 sobre la mortalidad de cáncer, elaborando un atlas.
81.	Lewandowska y colaboradores (2019)	Environmental risk factors for cancer - review paper	Jaroslawa/Polonia	Documental	PubMed	Sistematizar el conocimiento sobre los factores de riesgo de los tumores malignos y complementarlos con las últimas investigaciones.
82.	Funkhouser y colaboradores (2011)	Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology.	Carolina del Norte/EE. UU.	Documental	PubMed	El uso simultáneo de pruebas de MSI, proteína MMR IHC y análisis de mutación BRAF c.1799T>A detectaría casi todos los CRC dMMR, clasificaría el 94 % de todos los CRC nuevos en estos subgrupos de MMR y guiaría las pruebas moleculares secundarias del resto.
83.	Ronan (2022)	Immunotherapy Hits Its Stride in Esophageal and GEJ Cancers.	Texas	Experimental	Targeted Oncology	Los resultados de los ensayos CROSS y FLOT, genera un cambio para los tumores operables, favoreciendo la quimiorradioterapia neoadyuvante para el SCC y la quimioterapia adyuvante para el adenocarcinoma.
84.	Hong y colaboradores (2019)	PD-1 Inhibitors in the Advanced Esophageal Cancer	Chengdú/China	Documental	PubMed	Resumir el progreso actual de la inmunoterapia en el cáncer de esófago y analizar la toxicidad de los puntos de control inmunitarios.

85.	Sha y colaboradores (2019)	Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus The Phase 2 KEYNOTE-180 Study	Nueva York/Estados Unidos	Experimental	PubMed	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab para pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) metastásico avanzado o adenocarcinoma de esófago.
86.	Kang y colaboradores (2017)	Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Seúl/Corea del Sur	Experimental	PubMed	Evaluar la eficacia y la seguridad de nivolumab en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzados que habían sido tratados previamente con dos o más regímenes de quimioterapia.
87.	Janjigian y colaboradores (2017)	Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study.	Nueva York/Estados Unidos	Experimental	PubMed	Evaluar la eficacia del tratamiento nivolumab/ipilimumab en pacientes con cáncer esofágico.
88.	Doi y colaboradores (2018).	Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients with Advanced Esophageal Carcinoma	China/Japón	Experimental	PubMed	Evaluar el anticuerpo pembrolizumab en varias cohortes de pacientes con tumores sólidos avanzados positivos para el ligando 1 de muerte programada (PD-L1)

89.	Sato y colaboradores (2020)	Rationale of combination of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy	Maebashi/Japón	Documental	ScienceDirect	Revisar las respuestas inmunitarias inducidas por la radioterapia para respaldar la justificación de la combinación de radioterapia y anticuerpos anti-PD-1/PD-L1.
-----	-----------------------------	--	----------------	------------	---------------	--



DIAGNÓSTICO MOLECULAR APLICADO A LA INMUNOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO MEDIANTE UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%	7%	1%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.revistacirugia.org Fuente de Internet	2%
2	revistagastrocol.com Fuente de Internet	1%
3	ebin.pub Fuente de Internet	1%
4	idoc.pub Fuente de Internet	1%
5	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%
6	seom.org Fuente de Internet	1%
7	catalogoinsp.mx Fuente de Internet	1%