

# Pautas a seguir para el diagnóstico y manejo del cáncer de esófago

**Autores** Rafael Anato, César Louis

**Afiliación** Gastroenterólogos. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas - Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(4): 135-143.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

**Fecha de recepción:** 26/06/2019

**Fecha de revisión:** 17/08/2019

**Fecha de Aprobación:** 23/08/2019

## Resumen

El cáncer de esófago es un problema de salud a nivel mundial, con una alta mortalidad debida a la historia natural y al diagnóstico en etapas avanzadas, representa el octavo tumor más frecuente a nivel mundial y la sexta causa de muerte por cáncer, con supervivencia a los 5 años inferiores al 5%. Si la detección del cáncer es en etapas tempranas mejora significativamente el resultado y la mortalidad. La displasia escamosa es la lesión precursora del carcinoma esofágico de células escamosas y el esófago de Barrett es la lesión preneoplásica que precede al adenocarcinoma de esófago.

**Palabras clave:** Cáncer de esófago, Displasia, adenocarcinoma.

## **GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ESOPHAGEAL CANCER**

### Summary

Esophageal cancer is a global health problem, with high mortality due to natural history and diagnosis in advanced stages, it represents the eighth most frequent tumor worldwide and the sixth leading cause of cancer death, with survival to 5 years less than 5%. If cancer detection is in early stages it significantly improves the result and mortality. Squamous dysplasia is the precursor lesion of squamous cell carcinoma of the esophagus, and Barrett's esophagus is the preneoplastic lesion that precedes esophageal adenocarcinoma.

**Key words:** Esophageal cancer, Dysplasia, adenocarcinoma.

## Factores de Riesgo

Los factores de riesgo del cáncer de esófago son ligeramente diferentes entre los dos subtipos principales.

### Factores de riesgo para el carcinoma de células escamosas

#### *Género y Raza:*

El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico más frecuente en individuos negros y mujeres blancas, mientras que el adenocarcinoma es más frecuente en hombres blancos. La incidencia del carcinoma de células escamosas de esófago es generalmente mayor en hombres que en mujeres en la mayoría de los países.

#### *Tabaco:*

El tabaco es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar carcinoma de células escamosas; los fumadores tienen 5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad comparado con los no fumadores.

#### *Alcohol:*

El consumo de alcohol es un claro factor de riesgo para el carcinoma escamosos. El riesgo relativo incrementa con la cantidad de alcohol consumido, variando entre 1,8 a 7,4 dependiendo del volumen semanal.

#### *Dieta y Nutrientes:*

El té, mate y café han sido extensamente estudiados como potenciales factores de riesgo asociados con el carcinoma esofágico, hay poca evidencia de que estos productos sean carcinogénicos, excepto por el mate el cual esta relacionado con el carcinoma escamoso tanto por la cantidad y la temperatura del mate ingerido. Las personas que tienen deficiencia de minerales y vitaminas, principalmente debido al poco consumo de alimentos como frutas y vegetales también

tienen riesgo aumentado de desarrollar el carcinoma de células escamosas.

### *Genética:*

Hay condiciones con una base genética como la tilosis, una enfermedad autosómica dominante, que está claramente relacionada con el desarrollo del carcinoma de células escamosas de esófago.

### **Factores de riesgo para el adenocarcinoma esofágico**

#### *Género y Raza:*

La incidencia de adenocarcinoma esofágico es 8 veces más común en hombres que en mujeres y 5 veces más frecuente en blancos que en negros.

#### *Enfermedad de reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett:*

La enfermedad de reflujo gastroesofágico es capaz de producir adenocarcinoma directamente o, más comúnmente, a través de una lesión preneoplásica, el esófago de Barrett. El incremento de la incidencia de esófago de Barrett en los últimos 30 años esta correlacionada con un incremento en la incidencia de adenocarcinoma en el mismo periodo.

#### *Obesidad:*

La obesidad es un importante factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma esofágico y se ha convertido en un serio problema de salud pública. El riesgo relativo para desarrollar adenocarcinoma esofágico está directamente relacionado al incremento en el índice de masa corporal. Los dos principales mecanismos que han sido propuestos son: primero, un mecanismo fisis-mecánico que involucra un incremento en la incidencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico, y segundo un mecanismo dependiente de hormonas principalmente mediado por marcadores inflamatorios que son secretados por adipocitos.

#### *Tabaco, alcohol y deficiencia nutricional:*

El alcohol no está relacionado con la presencia de adenocarcinoma, el tabaco es un conocido factor de riesgo con un riesgo relativo de 2,7 comparado con los no fumadores. Existe una relación inversamente proporcional con la ingesta total de fibra en la dieta y el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica.

#### *Drogas:*

Estudios observacionales con un gran número de pacientes demostraron que el uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones y estatinas en pacientes con esófago de Barrett reducían la progresión a adenocarcinoma. El uso de inhibidores de la bomba de protones

está asociado con una reducción del 71% en el riesgo de desarrollar adenocarcinoma o displasia de alto grado.

### **Prevención y diagnóstico precoz**

#### *1. Adenocarcinoma:*

Los programas de prevención y diagnóstico precoz del adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett son una práctica bien extendida, aunque no han sido probada su eficacia en términos de costo-beneficio. Los programas de prevención y diagnóstico precoz detectan esófago de Barrett en el 6-12% de los pacientes con síntomas de reflujo de larga evolución, más frecuente en pacientes mayores de 50 años de sexo masculino. La presencia de displasia en esófago de Barrett es una señal que indica un incremento del riesgo de adenocarcinoma, siendo este 1% anual para la displasia de bajo grado y de un 5% anual para la displasia de alto grado. Sin embargo, el 80-90% de los adenocarcinomas de esófago se diagnostican en pacientes que no se conocía la existencia de esófago de Barrett. Por tal motivo se recomienda indicar la realización de una endoscopia para descartar o confirmar la presencia de esófago de Barrett en paciente de sexo masculino con historia de reflujo gastroesofágico crónico y con factores de riesgo tales como edad mayor de 50 años, raza blanca, obesidad central, fumadores o exfumadores, historia familiar de primer grado con esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico. En aquellos pacientes en las que se detecte la presencia de esófago de Barrett se deberán indicar endoscopias de control o tratamiento del esófago de Barrett según el grado de displasia.

Se recomienda la toma de muestras para biopsias aleatorias de los cuatro cuadrantes cada dos centímetros del epitelio metaplásico, e idealmente la endoscopia debería realizarse con endoscopias de alta definición, con magnificación y con cromoescopia electrónica. Además, debe garantizarse la correcta tolerancia al procedimiento por lo que se recomienda el uso sistemático de sedación moderada o profunda.

Si se diagnostica esófago de Barrett sin displasia el control endoscópico debe realizarse cada 3- 5 años, si la displasia es de bajo grado (confirmada por patólogo experto) el control endoscópico sería en 6-12 meses o bien se indicaría tratamiento endoscópico y si la displasia es de alto grado (confirmada por patólogo experto) estaría indicado realizar tratamiento endoscópico.

#### *2. Epidermoide:*

El carcinoma de células escamosas o epidermoide es el subtipo histológico predominante en Asia. La displasia escamosa es la lesión precursora del carcinoma escamoso y esta es difícil de ser detectada en pacientes asintomáticos, por lo que no existe un programa de pesquisa estandarizado para esta condición. Hay pocos estudios que sugieran la necesidad de un programa de prevención y diagnóstico precoz del carcinoma epidermoide de esófago o que este sea coste-efectivo. Además tampoco

existen recomendaciones para la población con factores de riesgo.

La endoscopia es el gold standard para el diagnóstico de lesiones precancerosas escamosas; la displasia puede no ser detectada cuando se utiliza la endoscopia convencional, por lo tanto, se debe utilizar técnicas de cromoendoscopia para mejorar la tasa de detección de displasia escamosa. La técnica más simple y efectiva para la detección de displasia de alto grado es la coloración con lugol logrando una sensibilidad y especificidad del 62% y 79% respectivamente.

## Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de esófago requiere de una historia clínica, examen físico y esofagoscopia con biopsia. La disfagia a sólidos en un paciente mayor de 50 años con historia de enfermedad de reflujo gastroesofágico de larga data es la presentación clásica de un paciente con adenocarcinoma del esófago distal o de la unión esofagogastrica; por otro lado el carcinoma de células escamosas es encontrado en el esófago superior o medio y clínicamente se presenta con disfagia, pérdida de peso y antecedentes de alto consumo de alcohol y cigarrillo, en el examen usualmente se revela cáncer en estadio avanzado.

La técnica diagnóstica de elección cuando se sospecha un carcinoma esofágico es la esofagogastroduodenoscopia o endoscopia digestiva superior con toma de muestra para análisis histológico. La endoscopia permite identificar y caracterizar con exactitud la forma, la longitud y la localización del tumor. Ante un cáncer de esófago el endoscopista debe determinar la extensión del tumor en relación con el esfínter esofágico superior y la impronta diafragmática, midiendo lo más exactamente posible el extremo proximal y distal de la neoplasia tomando como referencia las arcadas dentarias y la línea Z, indicando si está o no afectada; debe ofrecer información sobre el calibre de la luz esofágica comprometido por el crecimiento tumoral y si es franqueable o no con el endoscopio, especificando la dificultad del paso y el calibre del instrumento utilizado.

Normalmente la biopsia endoscópica estándar con pinzas permite establecer el diagnóstico, como mínimo se deben obtener 6 muestras para lograr una exactitud diagnóstica cercana al 100%, si las muestras son negativas o en pacientes con estenosis que no permite el paso del instrumento la citología exfoliativa, como técnica complementaria, ayuda a establecer el diagnóstico; hay un número relativamente grande de técnicas de extracción de muestras sin utilizar endoscopios para obtener citología esofágica las cuales incluyen balones inflables y esponjas, recientemente desarrolladas, pero estas técnicas tienen una sensibilidad de solo 24-47% para displasia-cáncer. La escasa cantidad de muestra y la baja sensibilidad la hacen poco efectivas para la pesquisa.

En las estenosis malignas que no son endoscópicamente accesibles, el ultrasonido endoscópico y punción/aspiración con

aguja fina (PAF) de la pared esofágica anormal o de las metástasis permite obtener el diagnóstico.

La radiografía de esófago con bario continúa siendo una útil herramienta diagnóstica, el hallazgo principal es la estenosis. La apariencia radiológica es una estrechez irregular, abrupta, con superficie ulcerada o nodular; el esófago baritado detecta la lesión en el 98% de los estudios con un valor predictivo positivo de 42%.

## Estadificación

La correcta estadificación del cáncer de esófago permitirá el más exacto abordaje terapéutico, así como estimar la sobrevida, para lograrlo se utiliza el sistema TNM.

La profundidad de la invasión del cáncer se clasifica con T, el tumor Tis son tumores malignos intraepiteliales confinados al epitelio sin invasión a la membrana basal y son ahora llamados displasia de alto grado. Los Tis incluyen todas las neoplasias epiteliales no invasiva que previamente eran llamados carcinoma in situ. Los cánceres T1 son los que rompen la membrana basal para invadir la lámina propia, muscular de la mucosa o la submucosa. Los cánceres T2 invaden la muscular propia pero no la traspasan, los T3 invaden más allá de la pared del esófago dentro del tejido periesofágico, pero no invaden estructuras adyacentes. Los T4 han sido subclasificados como T4a y T4b; los cánceres T4a son resecables que invaden estructuras adyacentes tales como la pleura, pericardio o diafragma. Los T4b son irreseables que invaden otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpos vertebrales o traquea.

Un ganglio linfático regional ha sido redefinido para incluir cualquier ganglio linfático paraesofágico que se extiende desde los ganglios cervicales a los celiacos. La clasificación N se han agrupado según el número de ganglios positivos, así N0 es ganglios negativos, N1 (1 - 2), N2 (3 - 6), N3 (7 o más).

La subclasificación M1a y M1b han sido eliminados, así como también la MX. Las metástasis a distancia son designadas como M1 y sin metástasis a distancia se designan como M0.

Tres características no anatómicas del cáncer son necesarias para el estadiaje: tipo de célula histopatológico, grado histológico y localización del cáncer. La histopatología se refiere al tipo de célula si es adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas; los datos indican que el carcinoma de células escamosas tiene peor pronóstico que el adenocarcinoma. El grado histológico es categorizado como G1 si es bien diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pobremente diferenciado y G4 indiferenciado. En cuanto a la localización del cáncer debe hacerse en relación a los incisivos y el borde proximal del cáncer.

A pesar de la importancia de la estadificación pretratamiento, ninguna prueba única o combinación de pruebas para estadificar el cáncer de esófago ha sido aceptada con el gold estándar. La tomografía computarizada, tradicionalmente, ha sido el primer método usado para estadificar el cáncer de

esófago, con alta exactitud para la detección de metástasis hepáticas pero pobre exactitud para detectar enfermedad local (T4) debido a la invasión local o propagación a ganglios linfáticos regionales (N1). La tomografía con emisión de positrones ha sido más recientemente usada para la estadificación del cáncer de esófago dado el potencial de detectar extensión tumoral locoregional y enfermedad a distancia. El ultrasonido endoscópico ha demostrado ser el estudio de imagen más exacto para el estadiaje T y linfadenopatía regional; con una exactitud para el estadiaje T de 75% a 85% y para el estadiaje N de 65% a 75%. Sin embargo, el ultrasonido endoscópico es poco útil para detectar metástasis a distancia, lo que es el factor más importante para determinar cuándo se va a decidir si el cáncer es resecable para cirugía.

## Tratamiento del cáncer esofágico

El tratamiento exacto dependerá del estadio en que es encontrado el tumor. Se han descrito modalidades diferentes de tratamiento, entre ellos está la cirugía, radioterapia, quimioterapia, quimiorradiación y el endoscópico. En casos avanzados, solo la terapia de soporte es necesaria.

La decisión clínica se basa en si el cáncer está en un etapa temprana o avanzada y el objetivo es la cura o la paliación.

En los estadios I y II la cirugía generalmente es realizada, mientras que no es intentada es estadio IV. En el estadio II es donde ha habido mayores variaciones de tratamiento.

Se mencionarán las ventajas y desventajas de cada abordaje terapéutico.

### Tratamiento endoscópico

En casi todos los casos, la terapia endoscópica es usada para paliación. En casos poco frecuentes en los cuales el cáncer de esófago se descubre en estadio temprano, la terapia endoscópica es usada con fines curativos.

La terapia más usada es la mucosectomía. 3 métodos han sido descritos: (1) Técnica de "levantar y cortar" (lift-and-cut) usando endoscopio de doble canal, (2) método de ligadura usando el ligador de varices seguido de polipectomía, y (3) método del sobretubo popularizado por Makuuchi. Y en ciertos casos la disección submucosal.

Para lesiones superficiales más extensas, se ha usado la terapia térmica, ablación con radiofrecuencia, laser (Nd-YAG), Coagulación con argón-plasma, terapia fotodinámica (PDT).

### 1-Cáncer esofágico precoz

Las indicaciones de tratamiento endoscópico son diferentes según se trate de un adenocarcinoma o de un epidermoide.

#### -Adenocarcinoma.

La indicación absoluta es cáncer limitado a la mucosa (T1 m1-m3), ya que son lesiones con muy bajo riesgo de metástasis en nódulos linfáticos (<2%). Además, deberán ser resecadas/tratadas las lesiones visibles sobre esófago de Barrett con sospecha de displasia de alto grado, así como las sospechosas de displasia o cáncer.

La indicación relativa son tumores con invasión submucosa, pero con criterios de bajo riesgo: T1sm1, invasión submucosa  $\leq$  500  $\mu$ m sin otros factores de riesgo de metástasis ganglionar (bien o moderadamente diferenciado, no invasión linfovascular, ausencia de células tumorales por delante del frente tumoral y resección radical). En estas circunstancias el riesgo de metástasis ganglionar oscila entre el 0-2% y por tanto la resección endoscópica con un seguimiento posterior estricto se considera una indicación relativa válida.

#### -Epidermoide.

Las indicaciones absolutas son: Lesiones limitadas a la capa epitelial (m1) o a la lámina propia (m2). El riesgo de metástasis es nódulos linfáticos se eleva significativamente en lesiones que invaden la muscular de la mucosa (m3) o presenta invasión submucosa superficial (sm1), y se estima entre 5-15%.

Las indicaciones relativas son tumores m3 y sm1, invasión submucosa  $\leq$  200  $\mu$ m sin otros factores de riesgo histológico de metástasis ganglionar (bien o moderadamente diferenciado, no invasión linfovascular, y resección radical del margen vertical).

El cáncer epidermoide precoz esofágico es una entidad poco frecuente en nuestro medio y con una elevada probabilidad de metástasis ganglionar por lo que las indicaciones de tratamiento endoscópico deben ser discutidas y la decisión debe ser tomada con precaución. El tratamiento endoscópico preferido es la disección submucosal, ya que al contrario de lo que sucede en el adenocarcinoma, estas neoplasias no aparecen sobre un terreno preneoplásico como es el esófago de Barrett, por lo que la relevancia de los márgenes laterales es diferente. Además, la disección submucosal asegura la completa resección de las glándulas submucosas que pueden albergar neoplasia escamosa epitelial extendiéndose hacia abajo desde la capa epitelial luminal.

### 2-Tratamiento endoscópico paliativo

Una variedad de modalidades endoscópicas ha sido usada para paliación, y la larga lista da fe de que ninguna es lo suficientemente buena para que pueda reemplazar a las demás. El advenimiento y lo atractivo de las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) en los 1990s ha permitido que muchos endoscopistas seleccionen esta modalidad de primera elección. Se discutirán a continuación los métodos endoscópicos importantes.

## 2.1-Prótesis esofágicas.

Las PMA han sustituidos a sus predecesoras semirrígidas de plástico debido a que son más fáciles de colocar, producen un alivio inmediato y duradero de los síntomas obstructivos y causan menos complicaciones. Existen diversos modelos según estén o no cubiertas, o su cobertura sea parcial o total, según sus extremos, con o sin mecanismos antirreflujo, su longitud, diámetro o sistema de liberación. El tipo, longitud y diámetro dependerá de las condiciones de cada paciente.

Entre las posibles complicaciones cabe destacar la penetración o crecimiento superficial del tumor a través de la prótesis o en sus extremos (5-20%), la migración (10%) y el dolor torácico. Otras posibles complicaciones son las perforaciones secundarias al procedimiento o a la expansión de la prótesis, la impactación del bolo alimenticio, las hemorragias, la sensación de cuerpo extraño, la esofagitis por reflujo.

### Recomendaciones:

Se recomienda la implantación de PMA parcial o totalmente cubiertas para paliación de disfagia en lugar de realizar terapia fotodinámica, con láser o bypass esofágico.

En pacientes con esperanza de vida prolongada se recomienda braquiterapia como una alternativa válida bien de forma aislada o junto con la implantación de una PMA. Ya que de esta forma mejora la supervivencia y la calidad de vida.

El tratamiento recomendado para el sellado de las fistulas tráqueo-esofágicas o bronco-esofágicas es el uso de PMA.

No se recomienda el uso concurrente de radioterapia externa y PMA. Tampoco el uso de PMA como puente a la cirugía o antes de quimio-radioterapia preoperatoria. En estos casos la tasa de efectos adversos es elevada.

## 2.2-Dilatación.

La dilatación es el tratamiento tradicional para estenosis maligna de esófago. El objetivo es el alivio inmediato de la disfagia, así como el permitir completar la endoscopia y/o realizar otros métodos paliativos.

## 2.3-Otros tratamientos endoscópicos paliativos.

Existen diversos tratamientos endoscópicos paliativos poco utilizados o en desuso en la actualidad, ya que la generalización del uso de las PMA ha permitido obtener similares o mejores resultados con un procedimiento más sencillo, menos costoso y con menos complicaciones. Entre estos están la ablación térmica por contacto, el tratamiento endoscópico con láser, la coagulación con argón plasma, inyección endoscópica de esclerosantes y el tratamiento fotodinámico.

## 3-Accesos entéricos para nutrición.

Para muchos pacientes la paliación del cáncer esofágico significa restaurar la habilidad para comer. Cuando las

condiciones de comorbilidad o las características del tumor limitan esta habilidad, se puede conseguir el acceso entérico por medios endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. El acceso entérico puede realizarse mediante una sonda de nutrición colocada por vía nasal, una gastrostomía o una yeyunostomía.

La colocación de una sonda de nutrición nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal es una opción a considerar cuando es preciso un acceso nutricional por cortos periodos de tiempo con carácter preoperatorio o postoperatorio, durante el tratamiento oncológico quimio y/o radioterápico, o paliativo cuando la expectativa de vida este muy limitada (< 3 meses).

## Gastrostomía

La gastrostomía representa una solución segura y eficaz para aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía y ha fracasado o no se considera oportuna la implantación de una PMA y presentan una aceptable expectativa de vida (> 3 meses). La elección del método para su realización seguirá la secuencia endoscópico, radiológico o quirúrgico según la posibilidad de acceso o no a través del esófago al estómago y las características del paciente.

La alimentación gástrica puede estar contraindicada en los pacientes con una PMA que sobrepasa la unión gastroesofágica debido al mayor riesgo de reflujo gastroesofágico y por ende aspiración.

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía puede ser usada tanto para paliación como para cura del cáncer de esófago. El hecho en la actualidad de poder estudiar mejor, la morbilidad ha sido reducida y la cirugía generalmente es iniciada en estadios tempranos. En Venezuela al igual que en Estados Unidos y Europa, los diagnósticos precoces son poco comunes.

El tratamiento quirúrgico por estadios exige que el paciente sea operable y quirúrgicamente resecable, por lo cual es necesario conocer los criterios de operabilidad y las pruebas necesarias para valorar la resecabilidad del tumor.

## Criterios de operabilidad

-Edad: La edad no es una contraindicación per se para esta cirugía. La edad mayor de 75 años aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones quirúrgicas, sobre todo pulmonares, y la mortalidad, por lo que dichos pacientes solo son candidatos a cirugía excepcionalmente, tras una valoración individual, entonces la toma de decisión vendría dada por otras variables como la discordancia entre la edad biológica y la edad cronológica y la comorbilidad en un momento dado.

-Valoración función respiratoria: El riesgo quirúrgico puede ser incrementado por diversas enfermedades pulmonares. Sería

muy arriesgado intervenir a pacientes que sufren EPOC con VEMS inferior a 1-1,5 litros y/o FEV1 inferior a 40%. Por otro lado los pacientes que se complican con formación de fistulas anastomóticas (4-13% de los casos), las complicaciones pulmonares constituyen la segunda causa de morbimortalidad.

-Otros: La desnutrición grave (pérdida de peso superior al 20%), la insuficiencia hepática y/o hipertensión portal, la insuficiencia cardiaca, la angina inestable y usando la escala de calidad de vida, validada por la OMS (Organización mundial de la salud), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor de 2 se consideran contraindicaciones absolutas para cirugía.

## 1-Estadios precoces Tis/2 N0 M0

Existe evidencia para recomendar la utilización de sondas de ecoendoscopia de alta resolución con objeto de determinar si la afectación tumoral se extiende más allá de la muscular de la mucosa (T1a/T1b).

-Tis, T1a: Se prefiere resección endoscópica, que será seguida de ablación de la mucosa si existe displasia multifocal de alto grado o carcinoma "in situ", y no todas las lesiones han sido completamente reseca. La esofagectomía estará indicada en pacientes con tumores T1a con carcinoma "in situ" extenso (>3/4 de la circunferencia), lesiones mayores de 2 cm, carcinomas de alto grado o con márgenes positivos y/o invasión linfovascular tras la resección endoscópica.

-T1b: Se recomienda esofagectomía. En los pacientes con adenocarcinoma superficial, puede ser una opción la resección endoscópica salvo en aquellos casos de enfermedad nodular en los que no se pueda completar la ablación del resto de la mucosa displásica o esófago de Barrett. La quimio-radioterapia definitiva puede ser una alternativa en los pacientes que rechacen la cirugía.

-T2: El tratamiento de elección es la esofagectomía.

## 2-Enfermedad localmente avanzada T3-4 N1-3 M0

La cirugía como único tratamiento no se considera el estándar para estos tumores ya que las tasas de resección completa oscilan entre el 70% (T3) y el 50% (T4). Añadir QT o QT-RT preoperatoria aumenta la tasa de resecciones y la supervivencia.

Comentario especial que merecen los tumores T4.

-T4a: Invasión de pleura, pericardio o diafragma. Se considera reseca, con las consideraciones previamente establecidas.

-T4b: Invasión a otras estructuras adyacentes (Aorta, tráquea, cuerpos vertebrales). Se considera irreseca, por lo que el paciente debe ser tratado con QR-RT definitiva (o solo QT si existe invasión traqueal o de grandes vasos).

En referencia a la afectación ganglionar, esta se refiere a la diseminación tumoral a ganglios regionales. A este respecto,

cabe aclarar que no se consideran ganglios regionales y, por lo tanto, son metástasis a distancia (M1):

-Esófago torácico superior: Metástasis ganglios cervicales

-Esófago torácico inferior: Metástasis a ganglios celiacos

-Unión esófago-gástrica: Metástasis en ganglios supraclaviculares

-La mayoría de los pacientes con afectación de múltiples estaciones ganglionares o adenopatías voluminosas se deben considerar irresecales.

-La existencia de citología peritoneal positiva se considera M1.

Con respecto al tratamiento quirúrgico tras RT-QT preoperatoria, debemos hacer las siguientes consideraciones:

-En ausencia de progresión, es decir, en caso de respuesta parcial o completa, la cirugía debe realizarse idealmente entre 4 y 6 semanas después.

-El valor del TAC en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante es limitado: Aunque valora el volumen tumoral, éste no se correlaciona con la regresión histológica ni con la supervivencia, al no diferenciar los cambios fibróticos del tejido tumoral.

-En la valoración de la respuesta terapéutica, el PET-TAC permite diferenciar entre los respondedores y los no respondedores, igualmente, distingue los cambios postoperatorios del posible tumor residual viable.

-En los pacientes tratados con QT-RT con esquemas convencionales, la cirugía aumenta el control local pero no la supervivencia global. En los pacientes que alcancen respuesta completa con la QT-RT es aceptable valorar el seguimiento sin cirugía.

### Consideraciones sobre técnica quirúrgica

-*Resección esofágica:* Existen diferentes opciones. La elección de la técnica debe ajustarse a cada caso y dependerá de la localización del tumor, de la extensión de la linfadenectomía y de la vía de abordaje. Los procedimientos más comunes en Occidente son: La esofagectomía por vía transhiatal con anastomosis cervical (técnica de Orringer), el acceso combinado por vía abdominal y torácica derecha con anastomosis intratorácica (técnica de Ivor-Lewis) y la resección por una triple vía (abdominal, torácica derecha y cervical izquierda) con anastomosis cervical (técnica de McKeown).

-*Linfadenectomía:* El 60% de los pacientes con tumores esofágicos resecales con intención curativa presentan afectación ganglionar regional al momento de la intervención. En pacientes con afectación linfática limitada la linfadenectomía aumenta la supervivencia y disminuye las recidivas regionales. En cambio en tumores incipientes es limitado (solo el 6% de los T1a presentan afectación ganglionar), y en casos muy avanzados es solo útil para mejorar la clasificación.

La linfadenectomía estándar debe efectuarse por vía transtorácica y comprende exéresis de los ganglios paraesofágicos altos, medios y bajos, los infracarinales y los supradiafragmáticos en el tórax. A nivel abdominal se resecan

los grupos paracardiales derechos e izquierdos, ganglios de la curvatura menor, de la arteria gástrica izquierda, tronco celiaco y de la arteria hepática común.

Para una estadificación adecuada, se considera necesario analizar 15 o más ganglios linfáticos.

*-Reconstrucción tras esofagectomía:* Existe tendencia a la utilización del estómago para la sustitución del esófago resecado por tumores malignos (las otras opciones pasarían por la sustitución del esófago por una coloplastia o la sustitución segmentaria del esófago distal por un segmento de yeyuno).

## Tratamiento de oncología médica y oncología radioterápica

El tratamiento preoperatorio con QT o QT-RT ha demostrado aumentar las tasas de resección y supervivencia, seguida de cirugía, para disminuir la tasa de complicaciones y morbimortalidad postquirúrgica.

Candidatos a tratamiento con QT-RT preoperatoria o QT preoperatoria con intención de cirugía

- Desde cT1b cN positivo hasta cT4, cualquier N
- No enfermedad metastásica
- ECOG 0-1
- Edad < 75 años
- Función renal, hepática, medular y cardíaca dentro de la normalidad
- No comorbilidades limitantes
- No riesgo de perforación ni hemorragia
- Adecuado soporte nutricional con pérdida ponderal < 10%

### QT-RT preoperatoria

De elección en esófago medio y distal. Opción preferida para escamosos estadios III y valorar desde estadio II en adenocarcinoma.

Los estudios describen tasas de respuestas completas entre 20-40% con una mediana de supervivencia entre los 10-20 meses y supervivencia global a 2 años en torno al 20-30%.

Esquemas de tratamiento:

- Esquema CDDP+5-FU: 1 ciclo cada 28 días x 2-4 ciclos (2 concomitantes)/Radioterapia a 50.4 Gy en 25 fracciones.
- Esquema FOLFOX: Oxaliplatino, Leucovorin, 5-FU:1 ciclo cada 14 días x 6 ciclos (3 concomitantes)/Radioterapia a 50.4 Gy en 25 fracciones.
- Esquema CROSS: Carboplatino, Paclitaxel. Radioterapia 41.4 Gy en 23 fracciones.

Al terminar el tratamiento QT-RT se realizará re-evaluación de la enfermedad mediante TAC (individualizar PET y EDA) y se planificará cirugía a las 4-6 semanas.

### QT preoperatoria

La quimioterapia neoadyuvante puede ser administrada con la intención de reducir el volumen tumoral en los tumores localmente avanzados previo a un intento de resección curativa y con el objeto de disminuir el alto riesgo a desarrollar metástasis a distancia, sobre todo en adenocarcinoma y en casos seleccionados.

-Esquema CDDP+5-FU: cada 21 días x 2 ciclos

### Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada: inoperables/irresecables/sin metástasis a distancia

El objetivo del tratamiento rara vez será aumentar la supervivencia; más bien es implementar actitudes con objetivo de mejorar la calidad de vida: mantener la deglución, control analgésico y prevención de la hemorragia. No existe consenso de tratamiento en este subgrupo por lo que habrá de individualizar en función de la extensión, comorbilidad, contexto social y clínico de cada paciente.

Las estrategias terapéuticas para este supuesto serán:

- De elección en candidatos adecuados si no existe contraindicación. QT-RT definitiva.
- Radioterapia paliativa
- Quimioterapia paliativa
- Mejor tratamiento de soporte. Valorar siempre abordaje de la disfagia y si no es candidato a tratamiento oncológico activo interconsulta a unidad de paliativos.

### Tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada con metástasis a distancia o no candidatos a QT-RT

En esófago avanzado escamoso la quimioterapia dispone de menor evidencia. Las combinaciones con cisplatino muestran aumento de la tasa de respuestas sin ganancia en supervivencia frente a la monoterapia. Los resultados en escamosos son inferiores a los obtenidos en adenocarcinomas. Al igual que en adenocarcinomas cabe considerar la posibilidad de sustituir 5FU por Capecitabina si la vía oral es posible. En escamoso también se acepta la sustitución Cisplatino por Oxaliplatino para minimizar toxicidad en pacientes cardiopatas, con nefropatías y pacientes añosos aunque el Cisplatino es uno de los agentes más activos y la combinación de elección de Cisplatino con 5FU es el régimen más investigado en cáncer de esófago con tasas de respuesta esperables del 20-50%.

### Conclusiones

Después de se ha hecho el diagnóstico de cáncer de esófago, el determinar el estadio e indispensable para decidir cuál terapia es la mejor. Se hace todo lo posible para identificar a los

candidatos para terapia curativa, pero en occidente esa identificación usualmente no es posible. Si los estudios de imágenes (TAC, Resonancia magnética, PET, etc.) muestran metástasis a distancia (estadio IV), se debe usar el manejo endoscópico para el control de la disfagia y quimioterapia, aunque a veces el tratamiento es solo de soporte con o sin gastrostomía. Si no se observa metástasis a distancia en estudio de imágenes se recomienda realizar USE (Ultrasonido endoscópico) ya que es el mejor método para evaluar la profundidad de la invasión tumoral y ganglios linfáticos. Pacientes con estadios I y II deberían ser seguidos de cirugía; en ciertas ocasiones el tratamiento endoscópico puede ser apropiado para pacientes con neoplasia limitada al epitelio. Muchos pacientes tendrán estadio III y el mejor tratamiento es desconocido, por lo cual hay que individualizar, sabiendo que la QT-RT o QT son alternativas preoperatorias que reducen el volumen tumoral y disminuyen el alto riesgo a desarrollar metástasis a distancia.

## Referencias

- Rice TW. Staging of esophageal cancer: TNM and beyond. *Esophagus* 2010;7: 189–95.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *m J Gastroenterol*. 2016; 111: 30-50
- Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1887-900.
- Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, Boger P, Bhandari P, de Caestecker J, Griffiths H, Haidry R, Laasch HU, Patel P, Paterson S, Ragnath K, Watson P, Siersema PD, Attwood SE. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut*. 2018; 67: 1000-23.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5598-5606 [PMID: 24039351 DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5598]
- Levine MS, Chu P, Furth EE, et al. Carcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: sensitivity of radiographic diagnosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1423–6.
- Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;57: 817–22.
- Zagar SA, Khurro MS, Jan GM, et al. Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Cytol* 1991;35:549–52.
- Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228–31.
- Lal N, Bhasin DK, Malik AK, et al. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the esophagus. *Gut* 1992;33:724–6.
- Faigel DO, Deveney C, Phillips D, et al. Biopsy-negative malignant esophageal stricture: diagnosis by endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 2257–60.
- Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2043–53.
- Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Tilden RL, et al. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998;93:911–5.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010.
- International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumors*. 7th edition. Oxford (United Kingdom): Wiley-Blackwell; 2009.
- Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus* 2009;22:1–8.
- Ishwaran H, Blackstone EH, Apperson-Hansen C, et al. A novel approach to cancer staging: application to esophageal cancer. *Biostatistics* 2009;10:603–20.
- Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: data-driven staging for the 7th edition of the AJCC cancer staging manual. *Cancer* 2010;16:3763–73.
- Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. A cancer staging primer: esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:527–9.
- Rice TW, Blackstone EH, Rybicki LA, et al. Refining esophageal cancer staging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1103–13.
- Dikken JL, Coit DG, Klimstra DS, et al. Prospective impact of tumor grade assessment in biopsies on tumor stage and prognostic grouping in gastro-esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2012;118:349–57.
- Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1995;5:537–47.
- Rice TW, Blackstone EH, Adelstein DJ, et al. Role of clinically determined depth of tumor invasion in the treatment of esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1091–102.
- Heidemann J, Schilling MK, Schmassmann A, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma. *Dig Surg* 2000;17:219–24.

26. Rice TW, Mason DP, Murthy SC, et al. T2N0M0 esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:317–24.
27. Pech O, Guñter E, Dusemund F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 2010;42:456–61.
28. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479–90.
29. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastroesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534–9.
30. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, et al. Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1037–41.
31. Bhutani MS, Barde CJ, Markert RJ, et al. Length of esophageal cancer and degree of luminal stenosis during upper endoscopy predict T stage by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002;34:461–3.
32. Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, et al. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer* 1993;71:2910–7.
33. Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ, et al. Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2813–5.
34. Reed CE, Mishra G, Sahai AV, et al. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1999;67:319–21.
35. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001;54:714–9.
36. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, et al. Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2001;234:613–8.
37. Chen J, Xu R, Hunt GC, et al. Influence of the number of malignant regional lymph nodes detected by endoscopic ultrasonography on survival stratification in esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:573–9.
38. Twine CP, Roberts SA, Rawlinson CE, et al. Prognostic significance of the endoscopic ultrasound defined lymph node metastasis count in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2010;23:652–9.
39. Roshandel G, Nourouzi A, Pourshams A, Semnani S, Merat S, Khoshnia M. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Iran Med* 2013; 16: 351-357 [PMID: 23725069]
40. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, Siersema PD, van Dekken H, van Lanschot JJ. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005; 446: 497-504 [PMID: 15838647 DOI: 10.1007/s00428-005-1243-1]
41. Chang JY, Li H, Zhu XR, Liao Z, Zhao L, Liu A, Li Y, Sahoo N, Poenisch F, Gomez DR, Wu R, Gillin M, Zhang X: Clinical implementation of intensity modulated proton therapy for thoracic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:809–818.
42. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: Pre-operative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–2084.