

Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología

CÁNCER DE ESÓFAGO

Autores:

Cirugía: José L. Guerra Mesa, Juan C. Collado Otero, Juan R. Cassola Santana, José M. Vázquez González

Oncología Médica: Carlos Díaz Salas

Radioterapia: Lourdes Pérez Peña

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es una neoplasia relativamente poco frecuente, pero de gran letalidad. Se detecta generalmente en etapas avanzadas, sintomáticas (disfagia), habiendo ya invadido al menos la muscularis propia, y casi siempre con metástasis a ganglios linfáticos u otros órganos. Los tumores pequeños, confinados a la mucosa o submucosa, altamente curables por cirugía, son hallazgos casuales durante endoscopías gástricas.

Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas con un cambio en el predominio del tipo histológico y de su localización dentro del órgano. Actualmente, el adenocarcinoma del tercio inferior del esófago es más frecuente que el carcinoma epidermoide, de los tercios medio y superior.

El adenocarcinoma se asocia a la enfermedad por reflujo gastro-esofágico crónico, principalmente con el "esófago de Barrett", el cual, puede considerarse como una lesión premaligna, por lo que en estos casos debe hacerse un seguimiento endoscópico estrecho, para detectar la aparición de una displasia de alto grado sobre la metaplasia de Barrett, o de un adenocarcinoma en etapa temprana.

En el carcinoma epidermoide está demostrada la relación entre, consumo de alcohol y el hábito de fumar, en este orden, con un notable aumento en el riesgo de padecerlo, si ambos factores se asocian. Otros factores de riesgo asociados son: el incremento del total de calorías y grasas en la dieta, la presencia del papiloma virus humano, la acalasia y la estenosis esofágica por ingestión de cáusticos.

Suele presentarse a partir de la quinta década de la vida, y es más frecuente en el hombre, que en la mujer. El pronóstico es muy malo. Menos del 20% de los operados, permanecerán vivos a los cinco años. Por tanto, los esfuerzos deben concentrarse en la prevención.

SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA

a) Anamnesis

Antecedentes patológicos familiares de cáncer de esófago y digestivo en general.

Antecedentes patológicos personales de enfermedades digestivas previas (esofagitis, hernia hiatal), hábitos alimentarios y/o tóxicos (tabaquismo, alcoholismo).

Síntomas: disfagia, regurgitación, ardor o dolor retrosternal, sialorrea, tos (afección respiratoria asociada o por broncoaspiración, tos al deglutir en la fístula traqueo-esofágica), pérdida de peso.

b) Examen físico

Examen general, evaluar capacidad funcional (índice de Karnofsky) y estado nutricional. Evaluar si existe disfonía (parálisis recurrencial).

Aparato respiratorio: buscar signos de deterioro funcional respiratorio o de bronco-aspiración (áreas de condensación, estertores), o de fístula traqueo o bronco-esofágica.

Buscar signos de metástasis a distancia, en particular en hígado y ganglios cervicales.

• Exámenes complementarios**c) Exámenes complementarios**

• **Estudios de laboratorio clínico:** hemograma, eritrosedimentación, coagulograma, estudio de la función hepática y renal, glicemia, y otros.

• Estudios imagenológicos:

- Rx tórax (valoración pre-operatoria y para evaluar invasión mediastinal o presencia de metástasis pulmonares, presencia de procesos infecciosos pleuro-pulmonares.).

- Rx de esófago, estómago y duodeno (EED): permite apreciar las características del tumor (localización exacta de sus límites superior e inferior, tamaño en sentido vertical, grado de estenosis y dilatación pre-estenótica, infiltración por contigüidad), y valorar el estado morfológico de estómago y duodeno (con vistas a decisiones de técnica quirúrgica). Otros estudios posibles son Rx dinámico de esófago, técnicas especiales de estómago (por ejemplo para el polo superior).

- US Ultrasonografía: cervical (metástasis a ganglios cervicales), abdominal (metástasis hepáticas o a ganglios retroperitoneales), esofágica endoscópica (profundidad de penetración de tumor en la pared del esófago, estructuras vecinas invadidas, ganglios mediastinales). El ultrasonido endoscópico (USE) se considera hoy un estudio obligado, pues es más eficaz que la TAC en precisar la profundidad de penetración (T) y el estado de los ganglios regionales (N).

- TAC de tórax y abdomen: para precisar con mayor detalle las características del tumor y estructuras vecinas, y posibles metástasis distantes.

• Estudios endoscópicos:

- Esófago-gastro-duodenoscopia: permite el diagnóstico definitivo por toma de biopsia y contribuye al estadiamiento. Determinar localización, caracteres macroscópicos, grado de permeabilidad de la luz esofágica. Es posible, además, realizar lavado y/o citología exfoliativa, y la punción aspirativa para estudio citológico, en tumores submucosos en los cuales resulta difícil la toma de un fragmento adecuado para la biopsia. Permite además precisar el estado del estómago y duodeno, con vistas al tratamiento quirúrgico.

- laparoscopia y la toracoscopia han sido adoptadas por muchos, como estudios habituales de estadiamiento, para evitar operaciones innecesarias. Con estos métodos se mejora aún más el estadiamiento N en tórax y abdomen.

- Otros: Puede resultar necesario además realizar: laringoscopia indirecta (p.ej. si parálisis recurrencial), traqueo-broncoscopia (si sospecha de infiltración traqueal o bronquial, descartar enfermedades pulmonares asociadas, o para realizar lavado bronquial), exploración mediastinal, toracoscopia y laparoscopia.

- **Otros exámenes:** pruebas funcionales respiratorias, evaluación cardiovascular (ECG, y/o ecocardiograma pre-operatorio), estudios microbiológicos (exudado naso-faríngeo y esputo bacteriológico, si fuera necesario).

ESTADIAMIENTO (Ver clasificación TNM en Anexo)

TRATAMIENTO

El tratamiento principal del cáncer de esófago es la resección quirúrgica.

La mayoría de los casos se detectan en etapa avanzada, con pobre sobrevida. En los tumores en etapa temprana la cirugía es el tratamiento de elección. En la mayoría de los pacientes sintomáticos, generalmente la lesión ha invadido al menos la muscularis propia, y tiene grandes posibilidades de diseminación a ganglios regionales o a sitios distantes.

La mayoría de los pacientes, sin indicación de cirugía potencialmente curativa, serán tratados de forma sintomática, básicamente para aliviar la disfagia: endoprótesis, RT externa con QT (mejor que RT sola), recanalización por láser o electrocoagulación endoluminal, otras.

Principios generales de tratamiento

1. No comenzar ningún tratamiento sin definir previamente el tipo celular y el estadiamiento.
2. Grupos de tratamiento multidisciplinarios: cirujano, oncólogo médico, radioterapeuta, radiólogo, gastroenterólogo.
3. Atención en servicios con experiencia en cirugía torácica y tratamiento oncológico.
4. El único tratamiento con posibilidades de curación es la cirugía. El resto de los tratamientos tienen poco impacto sobre el pronóstico, pero sí, sobre la paliación.
5. Los pacientes en tratamiento paliativo se controlarán de acuerdo a sus necesidades evolutivas, sin conductas agresivas innecesarias.

Preparación previa al tratamiento

- La indicación de cirugía debe ser muy bien valorada en los pacientes mayores de 70 años, pero la edad cronológica por sí sola no contraindica el tratamiento quirúrgico.
- Mejorar el estado general y nutricional, generalmente comprometidos. Eliminar alcoholismo.
- Mejorar la función pulmonar: eliminar el tabaquismo, fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, antibióticos si necesario. Tratar procesos sépticos bucales.
- Estudiar (radiografía y endoscopia) los posibles órganos a utilizar como substitutos del esófago.
- Preparación pre-operatoria de esófago, estómago y colon.
- Antibióticoterapia profiláctica peri-operatoria.

b) TRATAMIENTO SEGUN ESTADIOS CLINICOS

Etapa 0, I y IIA

- **Tratamiento estándar:** cirugía.
- **Alternativa:** si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RT-QT

Etapa IIB

- **Tratamiento estándar:** Cirugía más RT - QT adyuvante concurrente
- **Alternativa:** si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RT-QT

Etapa III

- **Tratamiento estándar:** RT-QT. Puede requerirse, de forma temporal o permanente, un método adicional de paliación de la disfagia (ver anexo). En lesiones T3N1M0 puede realizarse, cirugía más RT-QT adyuvante concurrente.
- Alternativa: sólo tratamiento paliativo de la disfagia (ver anexo). Valorar inclusión en ensayo clínico con nuevos métodos de tratamiento.

Etapa IV

- En algunas lesiones técnicamente resecables en estadio IVA del esófago distal, puede hacerse tratamiento quirúrgico con linfadenectomía del tronco celíaco.
- Tratamiento: sólo sintomático, principalmente la paliación de la disfagia (ver anexo). En particular: colocación de endoprótesis, y/o recanalización endoluminal con láser o electrofuguración, y/o RT-QT.
- Valorar inclusión en ensayo clínico, cuidando no empeorar la calidad de vida.

Nota: en pacientes que se consideren inoperables y/o irresecables, actualmente está en fase de inclusión, el protocolo Fase II de combinación de quimioterapia con CDDP/5FU al anticuerpo monoclonal Nimotuzumab.

RECURRENCIA

- Tratamiento: Sólo sintomático. Tratamiento paliativo de la disfagia.
- Valorar inclusión en ensayo clínico, cuidando no empeorar la calidad de vida.

SEGUIMIENTO

A los pacientes que se les realizó tratamiento estándar con intención curativa, el seguimiento deberá realizarse mediante examen clínico, humoral, radiográfico e imagenológico cada cuatro meses el primer año. Durante el el segundo y tercer año post-operatorio, cada seis meses y luego, anualmente.

Condiciones especiales: seguimiento del “esófago de Barrett”.

Realizar endoscopia con biopsia a intervalos de 1cm en toda la longitud del segmento de Barrett y realizar citología por cepillado, técnica que es capaz de detectar células malignas que en ocasiones, no son detectadas mediante biopsia. Las muestras para biopsia deben ser diagnosticadas, como mínimo, por dos patólogos expertos. La confirmación del diagnóstico de displasia de alto grado debe ser sinónimo de resección quirúrgica. La incidencia de la asociación de carcinoma superficial o invasivo, en estos casos alcanza el 50%.

Si la biopsia arroja esófago ‘sin displasia’, el seguimiento se realizará cada 1-2 años; si displasia de bajo grado, deberá realizarse cada 6-12 meses; si displasia de alto grado, deberá repetirse la endoscopia inmediata y si se confirma, deberá intervenir quirúrgicamente.

REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS

1. Bains MS. Ivor Lewis esophagectomy. Chest Surg Clin North Am 1995; 5:515-526.
2. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagogastrectomy: Clinical experience and refinements. Ann Surg 1999; 230:392-397.

3. Korst RJ, Altorki NK. Imaging for esophageal tumors. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:61-69.
4. Ikeda M, Natsugoe S, Ueno S, et al. Significant host- and tumor-related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:197-202.
5. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:305-313.
6. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598.
7. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, et al. Combined modality therapy in esophageal cancer: the Memorial experience. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 228-232.
8. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2844-2850.
9. Minsky BD, Pajak T, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (RTOG 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high dose (64.8 Gy) vs. standard dose (50.4 Gy) radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1167-1174.
10. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical
11. trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:754-761.
12. MRC Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-1733.
13. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. *Proc ASCO* 2002; 21:130a.
14. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:665-673.
15. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538-543.
16. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310-2317.
17. Loizou LA, Grigg D, Atkinson M, et al. A prospective comparison of laser therapy and intubation in endoscopic palliation for malignant dysphagia. *Gastroenterology* 1991; 100:1303-1310.
18. Wright RA, O'Conner KW. A pilot study of endoscopic injection chemo/sclerotherapy of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1991; 36:47.
19. DePalma GD, DiMatteo E, Romano G, et al. Plastic prosthesis versus expandable stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: A controlled prospective study. *Gastrointest Endosc North Am* 1996; 43:478-482.
20. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:212-215.
21. Ruol A, Zaninotto G, Costantini M, et al. Barrett's esophagus: management of high-grade dysplasia and cancer. *J Surg Res* 2004; 117:44-51.
22. Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, et al. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1988; 12:15-23.

Anexo A: CLASIFICACION HISTOLOGICA

1. Carcinoma epidermoide.

Variantes: carcinoma de células fusiformes (antiguamente llamado pseudosarcoma o carcinosarcoma), carcinoma verrucoso.

2. Adenocarcinoma

Variante: adenoacantoma

3. Otros tumores epiteliales:

- Carcinoma basaloide (basal adenoideo quístico, también llamado cilindroma)
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoescamoso
- Tumor de colisión
- Carcinoma de células pequeñas
- Tumor carcinoide

4. Tumores no epiteliales: leiomiocarcinoma, melanoma maligno, etc.

Anexo B: ESTADIAMIENTO**Clasificación TNM**· **Categoría T – Tumor primario**

Tx : No puede evaluarse el tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

T1: Tumor que invade la lámina propia o submucosa.

T2: Tumor que invade la muscularis propia .

T3: Tumor que invade la adventicia.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade órganos o estructuras vecinas.

· **Categoría N- Ganglios linfáticos regionales**

Nx: No pueden evaluarse los ganglios regionales.

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos.

N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

· **Categoría M- Metástasis a distancia**

Mx: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Tumores del esófago torácico inferior

M1a Metástasis en ganglios celíacos

M1b otras metástasis a distancia

Tumores del esófago torácico superior

M1a Metástasis en ganglios cervicales

M1b otras metástasis a distancia

Tumores del esófago torácico medio

M1a No aplicable

M1b Metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos no regionales

AGRUPAMIENTO POR ESTADÍOS [⌘]

Estadio	Categoría T	Categoría N	Categoría M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2,T3	N0	M0
Estadio IIB	T1, T2	N1	M0
Estadio III	T3	N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

[⌘]AJCC. Cancer staging Handbook. Sixth edition, 2002.

Anexo C: CIRUGIA

La cirugía es el principal tratamiento del cáncer de esófago en etapas tempranas, donde puede lograr la curación (operación radical que incluye esofagectomía y linfadenectomía regional); pero, en la mayoría de los pacientes, con tumores avanzados, sólo tiene un papel paliativo (bypass, gastrostomía, yeyunostomía).

Hay dos técnicas básicas para la resección esofágica por cáncer:

1. Esofagectomía total o subtotal, con anastomosis faríngea o al esófago cervical, respectivamente. Está indicada en tumores del tercio medio y superior, puede ser utilizada también en los del tercio inferior. Puede realizarse de dos formas:

- a) **Esofagectomía total por técnica trifásica**, con tiempos abdominal, torácico (derecho) y cervical.
- b) **Esofagectomía total sin toracotomía** (esofagectomía trans-hiatal).

2. Esofagectomía parcial distal de Ivor Lewis: movilización del estómago por laparotomía, resección y anastomosis por toracotomía derecha. Está indicada en tumores del esófago distal (torácico inferior y unión esófago-gástrica), y en menor medida, en tumores del tercio medio torácico. Es una operación más fácil y rápida que la esofagectomía total, con menor morbi-mortalidad, y garantiza los criterios oncológicos en tumores del esófago distal.

Extensión de la resección ganglionar

Existen controversias en cuanto a la extensión de la resección ganglionar en la cirugía del cáncer esofágico. En el mundo occidental se utiliza más la "linfadenectomía de dos campos" (disección de los grupos ganglionares regionales del abdomen y del mediastino), mientras que en el Asia, principalmente en Japón, se practica la "linfadenectomía de tres campos" (disección de los grupos ganglionares cervicales, mediastínicos y del hemiabdomen superior).

Anexo D: QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia neoadyuvante

Cuando la neoplasia es localmente avanzada, la QT neo-adyuvante en combinación a RT concurrentes podría reducir la masa tumoral, aumentar la resecabilidad, y eventualmente la supervivencia, sin embargo, esta modalidad aún está en investigación y no constituye un tratamiento estándar.

Quimioterapia adyuvante

Recomendada en adyuvancia, combinada a RT concurrente.

Quimioterapia paliativa

Puede ser utilizada en enfermedad metastásica, como tratamiento de rescate, en pacientes con estado general aceptable, aunque de pobre eficacia. Son preferibles las medidas paliativas y de soporte.

Esquemas de Tratamiento:

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
5FU/CDDP (ciclos cada tres semanas)			
Cisplatino	75 mg/m ² /d	IV (1hora Inf.)	D 1
5- Fluouracilo	750 mg/m ² /d	IV (Inf. Cont.)	D1-4
CDDP (monoterapia)			
CDDP	30mg/m ² /d	IV (30 min. Inf.)	D 1 semanal
Semanas 1,5,8 y 11			
5FU/LV (ciclos cada cuatro semanas)			
5-Fluouracilo	425mg/m ² /d	IV (Inf. Cont.)	D 1-5
Leucovorin	20mg/m ² /d	IV	D 1-5
Radioterapia	1,8Gy/d	5 días/sem x 5	DT 50,4Gy

Anexo E: RADIOTERAPIA

La radioterapia sola pre-operatoria no incrementa significativamente la resecabilidad, y produce deterioro respiratorio que puede aumentar la morbi-mortalidad quirúrgica, en gran medida por dehiscencia anastomótica.

Por tanto, la indicación de RT debe limitarse a pacientes no operados, generalmente como tratamiento paliativo, para el control de la disfagia o el sangrado, aunque en algunos casos en etapas I o II, la RT + QT concurrentes logran la curación.

Otras indicaciones son: si bordes de sección quirúrgica positivos, si presencia de ganglios positivos, o si existe contraindicación a la cirugía por razones médicas.

Radioterapia sola: se aplica una dosis/tumor total de 65 Gy. Irradiación de todo el esófago con dosis de 50 Gy y luego, irradiación adicional (“refuerzo”) con 15 Gy en un campo reducido sobre el tumor primario.

RT + QT concurrentes: pueden emplearse dosis algo menores (50 – 50.4 Gy).