

Cáncer de esófago

DIAGNÓSTICO *pág. 55*RESECCIÓN QUIRÚRGICA *pág. 60*TRATAMIENTO PALLIATIVO *pág. 68*

Puntos clave

La quimiorradioterapia es superior a la radioterapia exclusiva. No se recomiendan dosis superiores a 50,4 Gy.

La quimiorradioterapia, como tratamiento exclusivo, podría ser una estrategia adecuada en centros con una alta mortalidad quirúrgica.

La quimioterapia o la quimiorradioterapia de inducción previa a la cirugía no ha demostrado un beneficio claro frente a la cirugía exclusiva.

El beneficio de la quimiorradioterapia parece estar restringido al control local de la enfermedad.

Tratamiento multimodal

MARIBEL MÁRMOL Y JOAN MAUREL

Servei d'Oncología Médica. Institut de Malalties Hematooncològiques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El cáncer de esófago (CE) es uno de los tumores más agresivos con una supervivencia global inferior al 20% a 5 años¹. Más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan enfermedad no resecable o metastásica.

La incidencia del CE ha aumentado durante las últimas décadas. De ellos, el carcinoma escamoso sigue siendo el más frecuente en nuestro medio y supone dos tercios de los tumores. El adenocarcinoma de esófago ha aumentado y actualmente supone ya más de una tercera parte de los casos. El carcinoma escamoso de esófago suele presentarse en el tercio superior y medio, y se asocia al hábito tabáquico y a la ingesta enólica, así como a un déficit nutricional, mientras que el adenocarcinoma suele diagnosticarse en el tercio inferior del esófago y en la unión esofagogastrica, y se asocia al esófago de Barrett.

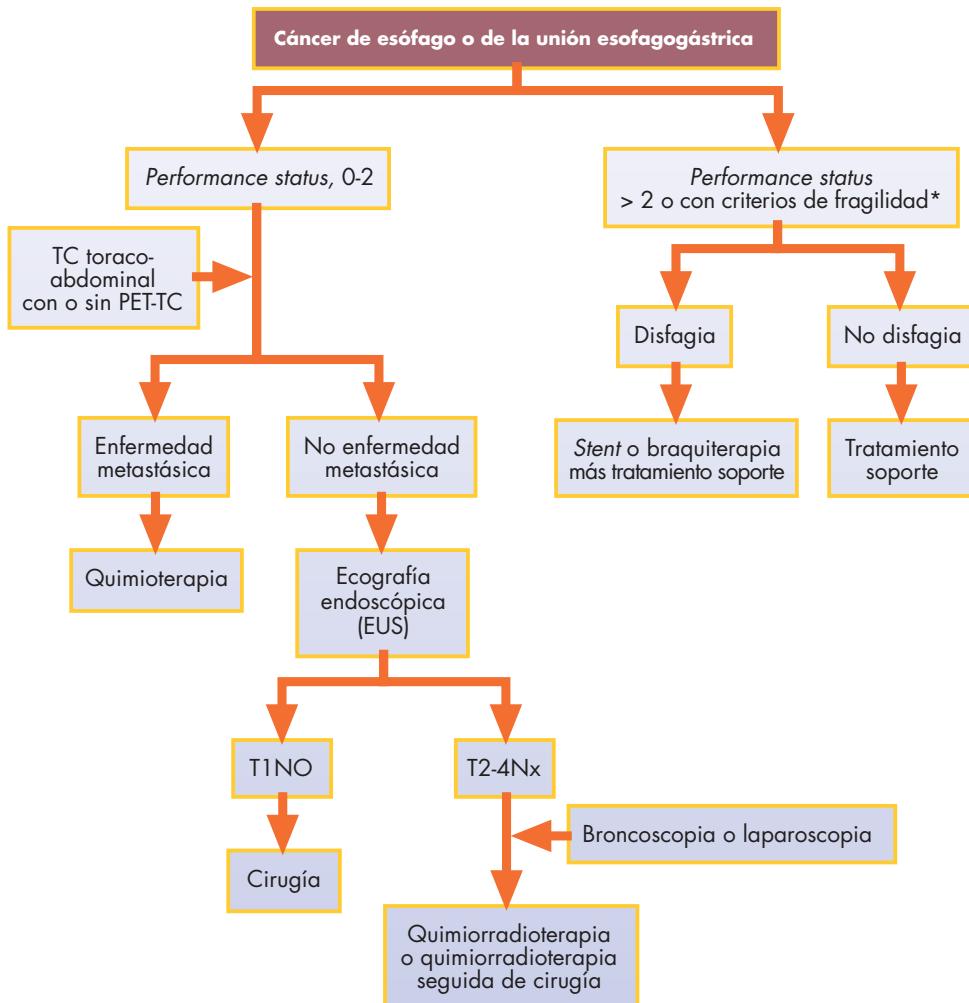
Diagnóstico

No hay estrategias claramente definidas en la estadificación de los pacientes con CE. Sin embargo, es fundamental, antes de plantear cualquier tipo de estrategia diagnóstica y terapéutica, la evaluación del estado general del paciente (*performance status* [PS]), su estado nutricional y la pérdida de peso asociada a la enfermedad. Un subgrupo no despreciable de pacientes presentan PS superior a 2 o criterios de fragilidad que aconsejan realizar únicamente tratamiento de soporte. En este grupo de pacientes, en especial cuando presentan disfagia, el uso de la braquiterapia endocavitaria presenta ventajas frente a la colocación de prótesis extensibles². La tomografía computarizada (TC) helicoidal toracoabdominal es la prueba de elección para estadificar a los pacientes con CE candidatos a

tratamiento activo. La sensibilidad de la TC para descartar metástasis es alta, sobre todo en el ámbito hepático y pulmonar, mientras que la sensibilidad disminuye en la enfermedad peritoneal y ganglionar, fundamentalmente en lesiones de tamaño inferior a 10 mm. La tomografía por emisión de positrones podría complementar a la TC en la evaluación de la enfermedad ganglionar, metastásica, no locorregional, aunque actualmente no existe suficiente información como para recomendar su uso habitualmente³. La laparoscopia diagnóstica estaría indicada en pacientes susceptibles de recibir tratamiento neoadyuvante en adenocarcinomas avanzados (uT3-4) de tercio inferior o unión gastroesofágica con el fin de descartar enfermedad peritoneal⁴. En los pacientes con tumores localizados en tercio superior y medio, sobre todo en los casos con estadio uT3-4 por ultrasonografía endoscópica (USE), la fibrobroncoscopía estaría recomendada para descartar fistulas traqueoesofágicas o infiltración del árbol bronquial. La USE está indicada en pacientes candidatos a tratamientos con quimiorradioterapia para excluir a pacientes con mínima enfermedad (T1N0), en candidatos a tratamiento con radioterapia exclusiva y en aquellos sin infiltración de la submucosa candidatos a resección endoscópica. La USE es más precisa que la TC en la evaluación locorregional de la enfermedad^{5,6}. La punción con aspiración con aguja fina guiada por USE de ganglios linfáticos locorregionales puede aumentar la sensibilidad de la técnica hasta un 93% y con un 100% de especificidad (fig. 1).

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico en el CE obtiene tasas de supervivencia a los 5 años del 25%,



Lectura rápida

El cáncer de esófago (CE) es uno de los tumores más agresivos con una supervivencia global inferior al 20% a 5 años. Más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan enfermedad no resecable o metastásica.

No hay estrategias claramente definidas en la estadificación de los pacientes con CE. Sin embargo, es fundamental, antes de plantear cualquier tipo de estrategia diagnóstica y terapéutica, la evaluación del estado general del paciente (*performance status*).

La tomografía computarizada (TC) helicoidal toracoabdominal es la prueba de elección para estadificar a los pacientes con CE candidatos a tratamiento activo.

La tomografía por emisión de positrones podría complementar a la TC en la evaluación de la enfermedad ganglionar metastásica no locorregional, aunque, actualmente, no existe suficiente información como para recomendar su uso de forma sistemática.

La ultrasonografía endoscópica está indicada en pacientes candidatos a tratamientos con quimiorradioterapia para excluir pacientes con mínima enfermedad (T1N0), en candidatos a tratamiento con radioterapia exclusiva y en aquellos sin infiltración de la submucosa candidatos a resección endoscópica.

Fig. 1. Estadificación del cáncer de esófago y opciones terapéuticas.

*Incluye a pacientes no susceptibles de recibir tratamiento con quimiorradioterapia.

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

con una mortalidad operatoria del 5 al 10%^{7,8}. Los factores que inciden en el mal pronóstico de la enfermedad son la recidiva locorregional y la diseminación a distancia. La radioterapia radical (64,8 Gy) se consideraba como tratamiento alternativo en los casos en el límite de la resecabilidad o en los irresecables. Sin embargo, el estudio RTOG 85-01 evaluó el impacto de la quimiorradioterapia con cisplatino-fluorouracilo y radioterapia (50,4 Gy) frente a radioterapia sola (64,8 Gy), y observó mejores resultados a 5 años en el grupo de tratamiento combinado (el 27 frente al 0%)⁹. No obstante, con posterioridad, el estudio RTOG 94-05 aleatorizó a 236 pacientes a recibir quimiorradioterapia (64,8 Gy) frente a quimiorradioterapia en dosis convencionales (50,4 Gy). Con un seguimiento medio de 2 años, no se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia media (13 meses frente a 18 meses) supervivencia a 2 años (el 31 frente al 40%) o fracaso locorregional (el 56 frente al 52%)¹⁰.

El impacto de la quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía aislada se ha evaluado en varios estudios aleatorizados, pero sólo 2 de ellos se diseñaron con una muestra suficiente para demostrar diferencias en la supervivencia. Ninguno de estos 2 estudios ha demostrado un beneficio claro de la quimioterapia seguida de cirugía frente a cirugía exclusiva^{11,12}. Por otra parte, hasta la fecha, se han publicado 4 estudios más en los que se compara la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía, con resultados dispares¹³⁻¹⁶. Sólo el estudio publicado por Walsh et al¹⁴ ha demostrado un beneficio claro de la quimiorradioterapia neoadyuvante. Sin embargo, este estudio ha sido criticado por los pobres resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados con cirugía exclusiva (0% de supervivencia a 3 años), lo que cuestiona la calidad de ésta.

Las respuestas completas patológicas (RCp) con esquemas de quimioterapia exclusiva son inferiores al 10%, mientras que con quimio-

Lectura rápida

El tratamiento quirúrgico en el CE obtiene tasas de supervivencia a los 5 años del 25%, con una mortalidad operatoria del 5 al 10%. Los factores que inciden en el mal pronóstico de la enfermedad son la recidiva locoregional y la diseminación a distancia.

El impacto de la quimioterapia neoadyuvante frente a la cirugía aislada se ha evaluado en varios estudios aleatorizados, pero sólo 2 de ellos se diseñaron con una muestra suficiente para demostrar diferencias en supervivencia.

Las respuestas completas patológicas con esquemas de quimioterapia exclusiva son inferiores al 10%, mientras que con quimiorradioterapia oscilan del 20 al 30%. La quimiorradioterapia es superior a la radioterapia exclusiva, probablemente debido al mejor control local de la enfermedad.

radioterapia oscilan entre el 20-30%. No está establecido cuál es el esquema de quimioterapia más eficaz. La mayoría de estudios han utilizado cisplatino con fluorouracilo en infusión continua. Los pacientes que consiguen una RCp presentan supervivencias superiores al 50% a 5 años¹⁷⁻²¹, por lo que se ha definido como uno de los mejores marcadores de eficacia en estudios fase II.

Un aspecto de especial relevancia es si la quimiorradioterapia mejora las expectativas de los pacientes debido a una disminución en las recidivas locales (entre el 30-40%) o por un mejor control de la enfermedad metastásica. En estudios realizados en pacientes con adenocarcinoma en los que se obtienen una RCp, éstos presentan una menor tasa de recidivas locales (el 7 frente al 19%) y de diseminación a distancia (el 14 frente al 30%) en relación con los pacientes sin RCp^{22,23}. Sin embargo, en los estudios aleatorizados, el beneficio parece restringido al mayor control local de la enfermedad (tabla 1). Al menos 2 estudios aleatorizados han cuestionado el impacto de la cirugía tras quimiorradioterapia radical. Probablemente, la alta mortalidad posquirúrgica en estos estudios multicéntricos (superior al 10%) podría justificar los resultados^{24,25}.

En resumen, con las evidencias actuales podemos concluir que la quimiorradioterapia es superior a la radioterapia exclusiva, probablemente debido al mejor control local de la enfermedad, que las dosis superiores a 50,4 Gy no han mostrado ser superiores a las dosis convencionales, y que ni la quimioterapia ni la quimiorradioterapia de inducción previa a la cirugía han demostrado un beneficio claro frente a la cirugía aislada. Son necesarios nuevos fármacos con una mayor actividad que los actuales y un mejor conocimiento de los me-

canismos de resistencia para avanzar en el tratamiento de la enfermedad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;83:870-3.
2. ●● Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from esophageal cancer: multicenter randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1497-504.
3. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:1085-92.
4. Krasna MJ, Jiao X. Thoracoscopic and laparoscopic staging for esophageal cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:186-94.
5. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:1626-35.
6. Grimm H, Binmoeller KF, Hamper K, et al. Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy*. 1993;25:224-30.
7. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190:562-72.
8. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 1990;77:845-57.
9. ●● 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;326:1593-8.
10. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:1167-74.
11. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection, with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: final report of a phase III randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1727-33.
12. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1979-84.
13. Urba SG, Orringer MB, Turrissi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:305-13.

Tabla 1. Estudios aleatorizados en cáncer de esófago

| Autor (ref.) | N | Esquema | CE/AC (%) | RCp | RL/M1 | OS |
|--------------------------|-----|------------------------|-----------|-----|-----------------------------------|------|
| OCWP ¹¹ | 802 | C frente a P-FU + C | 33/67 | 4 | 34 frente a 22; 10 frente a 12 | NS |
| Kelsen ¹² | 440 | C frente a P-FU + C | 48/52 | 7 | 31 frente a 32; 50 frente a 41 | NS |
| Urba ¹³ | 100 | C frente a P-FU/RT + C | 25/7 | 28 | 49 frente a 19; 60 frente a 65 | NS |
| Walsh ¹⁴ | 113 | C frente a P-FU/RT + C | -/100 | 22 | - | 0,01 |
| Burmeister ¹⁵ | 257 | C frente a P-FU/RT + C | 38/62 | 12 | 25 frente a 14; 41 frente a 45 | NS |
| Bosset ¹⁶ | 297 | C frente a P/RT + C | 100/- | 26 | - | NS |

AC: adenocarcinoma; C: cirugía; CE: carcinoma escamoso; F: fluorouracilo; M1: metástasis; OCWP: Oesophageal Cancer Working Party; OS: supervivencia; P: cisplatino; RCp: respuesta compleja patológica; RL: recurrencia local; RT: radioterapia.

14. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335:462-7.
15. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus. A randomized phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:659-68.
16. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemo-radiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337:161-7.
17. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2165-74.
18. Yeh A, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Factors predictive of survival for esophageal carcinoma treated with preoperative radiotherapy with or without chemotherapy followed by surgery. *J Surg Oncol.* 2003;83:14-23.
19. Darnton SJ, Archer VR, Stocken DD, et al. Preoperative mitomycin, ifosfamide, and cisplatin followed by esophagectomy in squamous cell carcinoma of the esophagus: pathologic complete response induced by chemotherapy leads to long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21:4009-15.
20. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathological complete response. *Cancer.* 2005;104:2365-72.
21. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol.* 2005;23:4330-7.
22. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after pre-operative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2005;104:1349-55.
23. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer.* 2006;106:552-8.
24. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FCDD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21: 519a.
25. 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;23:2310-7.

Bibliografía recomendada

Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from esophageal cancer: multicenter randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1497-504.

Estudio prospectivo en el que se establece, en pacientes no candidatos a tratamiento radical con disfagia, el beneficio de la brachiterapia frente a la colocación de prótesis.

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;326:1593-8.

Estudio prospectivo y aleatorizado en el que se demuestra el beneficio de la quimiorradioterapia en dosis de 50,4 Gy frente a la radioterapia en dosis altas (64,8 Gy).