

CARCINOMA DEL ESÓFAGO

El carcinoma epidermoide representa la mayoría de los carcinomas esofágicos en todo el mundo. Su incidencia es muy variable, desde aproximadamente 20 por 100 000 en Estados Unidos y Gran Bretaña, hasta 160 por 100 000 en ciertas partes de Sudáfrica y la provincia de Henan en China, e incluso 540 por 100 000 en el distrito de Guriyev en Kazajstán.



Epidemiología y Factores de Riesgo

Los factores ambientales responsables de estas áreas localizadas de alta incidencia no se han identificado de manera concluyente, aunque se han sugerido aditivos a los alimentos locales (compuestos nitrosos en verduras en escabeche y carnes ahumadas) y deficiencias minerales (zinc y molibdeno). En las sociedades occidentales, **fumar y el consumo de alcohol están fuertemente relacionados con el carcinoma epidermoide**. Otras asociaciones definidas vinculan el carcinoma epidermoide con acalasia de larga duración, estenosis por lejía, tilosis (un trastorno autosómico dominante caracterizado por hiperqueratosis de las palmas y plantas) y el virus del papiloma humano.

Cáncer Epidermoide

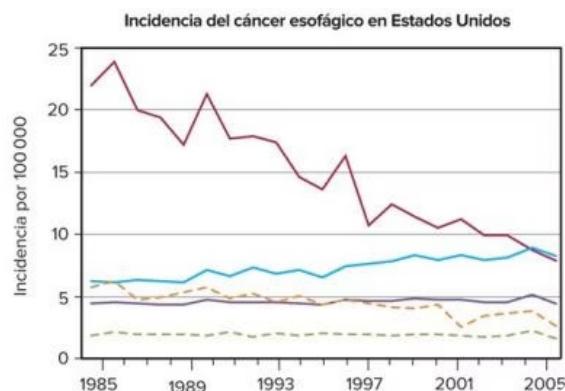
- Tabaquismo
- Consumo de alcohol
- Acalasia de larga duración
- Estenosis por lejía
- Tilosis
- Virus del papiloma humano

Adenocarcinoma

- Reflujo gastroesofágico
- Esófago de Barrett (BE)
- Obesidad
- Metaplasia intestinal

El adenocarcinoma de esófago, que alguna vez fue una neoplasia maligna inusual, se diagnostica con una frecuencia cada vez mayor y ahora representa más de 50% del cáncer esofágico en la mayoría de los países occidentales. El cambio observado en la epidemiología del cáncer esofágico, pasando de carcinoma predominantemente epidermoide asociado con el hábito de fumar y el consumo de alcohol, a adenocarcinoma en el contexto de BE es **uno de los cambios más dramáticos que ha ocurrido en la historia de la neoplasia humana**.

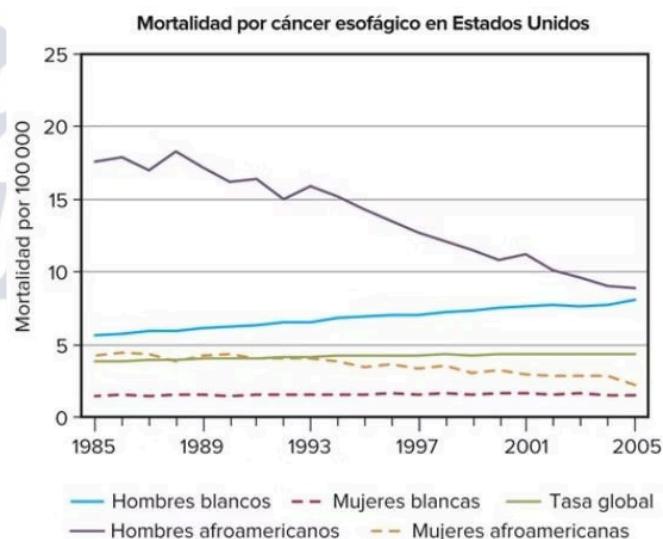
Tendencias de Incidencia y Mortalidad



Sin embargo el carcinoma esofágico es una neoplasia maligna relativamente poco frecuente, su prevalencia está explotando, en gran parte, como consecuencia a la asociación bien establecida entre el reflujo gastroesofágico, el BE y el adenocarcinoma esofágico.

Incidencia del cáncer esofágico en Estados Unidos

Gráfico de la incidencia del cáncer esofágico en Estados Unidos entre 1985 y 2005. La incidencia se mide por 100 000. La línea roja sólida representa el cáncer epidermoide, que disminuyó de aproximadamente 23 por 100 000 en 1985 a 8 por 100 000 en 2005. La línea azul sólida representa el cáncer adenocarcinoma, que aumentó de aproximadamente 6 por 100 000 en 1985 a 10 por 100 000 en 2005.



Aunque el BE fue una vez una enfermedad casi uniformemente letal, la supervivencia ha mejorado ligeramente debido a los avances en la comprensión de su biología molecular, prácticas de detección y vigilancia, mejor estadificación, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y tratamiento neoadyuvante.

Esófago de Barrett y Riesgo de Adenocarcinoma

En el desarrollo de un adenocarcinoma primario de esófago el factor etiológico más importante es un esófago con metaplasia intestinal o esófago de Barrett, que ocurre alrededor de 10 a 15% de los pacientes con la GERD. Cuando se estudia prospectivamente, **la incidencia de adenocarcinoma en un paciente con BE es de uno en 100 a 200 pacientes-año de seguimiento** (es decir, por cada 100 pacientes con BE seguidos durante 1 año, uno desarrollará adenocarcinoma).

10-15%

Pacientes con GERD

Desarrollan esófago de Barrett

40-60X

Riesgo Aumentado

Comparado con población sin
BE

1/100

Incidencia Anual

Adenocarcinoma en pacientes
con BE

Aunque este riesgo parece ser pequeño, es de al menos 40 a 60 veces el esperado para una población similar sin BE. Este riesgo es similar al de desarrollar cáncer de pulmón en una persona con un historial de fumar 20 paquetes por año. La vigilancia endoscópica para pacientes con BE se recomienda por dos razones: a) en la actualidad no existe evidencia confiable de que el tratamiento médico elimine el riesgo de transformación neoplásica y b) la malignidad en BE es curable si se detecta en una etapa temprana.

La apariencia macroscópica se parece a la del carcinoma de células escamosas. Microscópicamente, el adenocarcinoma casi siempre se origina en la mucosa de Barrett y se parece al cáncer gástrico. En raras ocasiones, surge en las glándulas submucosas y forma crecimientos intramurales que se asemejan a los carcinomas mucoepidérmicos y adenoides quísticos de las glándulas salivales.

Manifestaciones Clínicas

El cáncer esofágico por lo general se presenta con disfagia, aunque un número creciente de pacientes relativamente asintomáticos ahora se identifica en la endoscopia de vigilancia, o se presentan con síntomas GI superiores no específicos y se someten a una endoscopia de detección. **La disfagia generalmente se presenta al final de la historia natural de la enfermedad** porque la falta de una capa serosa en el esófago permite que el músculo liso se dilate con facilidad.

01

Disfagia Progresiva

Síntoma más común, aparece cuando >60% de la circunferencia está infiltrada

02

Pérdida de Peso

Anorexia y pérdida de peso preceden a la disfagia en tumores del cardias

03

Complicaciones Respiratorias

Estridor, fistula traqueoesofágica, tos, asfixia y neumonía aspirativa

04

Otros Síntomas

Parálisis de cuerdas vocales, hemorragia, dolor de espalda (metástasis)

Como resultado, la disfagia se vuelve lo suficientemente grave como para que el paciente busque consejo médico sólo cuando más de 60% de la circunferencia esofágica está infiltrada con cáncer. En consecuencia, la enfermedad suele ser avanzada si los síntomas anuncian su presencia. La fistula traqueoesofágica puede estar presente en algunos pacientes en su primera visita al hospital, y más de 40% tendrá evidencia de metástasis a distancia.

La extensión del tumor primario hacia el árbol traqueobronquial puede ocurrir principalmente con el carcinoma de células escamosas y puede causar estridor, fistula traqueoesofágica, tos, asfixia y neumonía aspirativa. En raras ocasiones, se produce una hemorragia grave del tumor primario o de la erosión en la aorta o los vasos pulmonares. Cualquiera de las cuerdas vocales puede ser invadida, causando parálisis, pero más comúnmente, la parálisis es causada por la invasión del nervio laríngeo recurrente izquierdo por el tumor primario o metástasis en LN.

Estrategia General para el Tratamiento

El tratamiento del cáncer esofágico está dictada por la etapa del cáncer en el momento del diagnóstico. En pocas palabras, es necesario determinar si la enfermedad se limita al esófago (T1-T2, N0), localmente avanzada (T1-3, N1) o diseminada (cualquier T, cualquier N, M1).



Enfermedad Limitada

T1-T2, N0: Extirpación del tumor con ganglios linfáticos adyacentes puede ser curativa. Tumores T in situ, T1a pueden tratarse endoscópicamente.

Localmente Avanzada

T1-3, N1: Tratamiento multimodal en paciente quirúrgicamente apto. Quimioterapia seguida de cirugía o radioterapia y quimioterapia seguida de cirugía (terapia neoadyuvante).

Enfermedad Diseminada

Cualquier T, cualquier N, M1: Tratamiento dirigido a la paliación de síntomas. Colocación endoscópica de férula esofágica expandible para disfagia.

Si el cáncer se limita al esófago, la extirpación del tumor con ganglios linfáticos adyacentes puede ser curativa. Los tumores muy tempranos confinados a la mucosa (T in situ, T1a, cáncer intramucoso) consiguen tratarse con tratamiento endoscópico. Cuando el tumor es localmente agresivo, el tratamiento moderno dicta un enfoque multimodal en un paciente quirúrgicamente apto.

Cuando se administra antes de la cirugía, estos tratamientos se denominan terapia neoadyuvante o de inducción. Para el cáncer diseminado, el tratamiento está dirigido a la paliación de los síntomas. Si el paciente tiene disfagia, como en muchos casos, la forma más rápida de paliación es la colocación endoscópica de una férula esofágica expandible. Para la paliación del cáncer de la GEJ, la radiación puede ser la primera opción, ya que férulas a través de la GEJ crean una gran cantidad de reflujo gastroesofágico.

Estadificación del Cáncer Esofágico

Elegir el mejor tratamiento para un paciente individual requiere una estadificación precisa. La misma comienza con la historia y el examen físico. La enfermedad de LN alejada del tumor, particularmente en la región cervical, puede ser palpable en el examen del cuello y por lo general indica la diseminación del cáncer.



La tomografía computarizada (CT) del tórax, el abdomen y la pelvis proporciona información sobre la invasión local del cáncer primario, la afectación de LN o la enfermedad diseminada. Los sitios más comunes de metástasis de cáncer esofágico son pulmón, hígado y superficies peritoneales, incluyendo el omento y el mesenterio del intestino delgado.

La introducción del ultrasonido endoscópico (EUS, *endoscopic ultrasound*) ha permitido identificar pacientes que son potencialmente curables antes del tratamiento quirúrgico. Con un endoscopio, **la profundidad de la penetración de la pared por el tumor y la presencia de metástasis a LN se pueden determinar 80% de precisión**. Se debe alentar una resección curativa si el EUS indica que el tumor no ha invadido los órganos adyacentes (T4b), y/o se visualizan menos de seis LN agrandados.

Sistema de Estadificación AJCC

Los factores que se sabe que son importantes en la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, como el tipo de célula, el grado de diferenciación celular o la ubicación del tumor en el esófago, no tienen efecto en la supervivencia de los pacientes que se han sometido a resección por enfermedad temprana. Los estudios también mostraron que los pacientes que tienen cinco o menos metástasis en LN tienen un mejor resultado.

Tumor Primario (T)

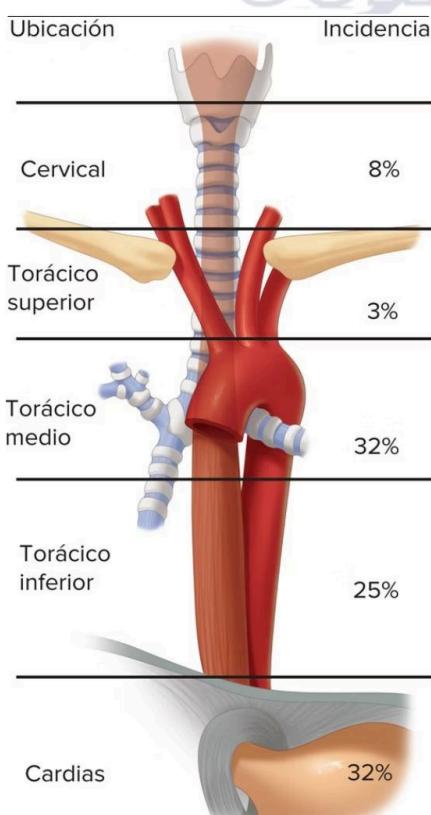
- **Tis:** Displasia de alto grado
- **T1a:** Invade lámina propia o muscular de la mucosa
- **T1b:** Invade submucosa
- **T2:** Invade muscular propia
- **T3:** Invade adventicia
- **T4a:** Tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma
- **T4b:** Tumor no resecable que invade aorta, cuerpo vertebral, tráquea

Ganglios Linfáticos (N)

- **N0:** No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
- **N1:** Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
- **N2:** Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
- **N3:** Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

- **M0:** No hay metástasis a distancia
- **M1:** Metástasis a distancia



En 2016, los refinamientos del sistema de estadificación del cáncer esofágico fueron aprobados por el AJCC, reconociendo la diferencia en la supervivencia producida por la resección de la enfermedad limitada por LN adyacente al tumor, en comparación con la enfermedad multinivel por LN y los ganglios linfáticos positivos alejado del primario.

La experiencia con la resección esofágica en pacientes con enfermedad en etapa temprana ha identificado características de cáncer esofágico que se asocian con una mejor supervivencia. Varios estudios sugieren que **sólo la metástasis a los LN y la penetración tumoral de la pared esofágica tienen una influencia significativa e independiente sobre el pronóstico.**

Enfoque Clínico y Algoritmo de Tratamiento

La selección de una operación curativa vs. una paliativa para el cáncer esofágico se basa en la localización del tumor, la edad y la salud del paciente, la extensión de la enfermedad y la estadificación preoperatoria.



Ubicación del Tumor

Cervical (8%): Radiación estereotáctica con quimioterapia concomitante es el tratamiento más aconsejable

Torácico medio (32%): Carcinomas epidermoideos, resección bajo visión directa (toracoscopia o toracotomía)

Torácico inferior y cardias (57%): Adenocarcinomas, resección en continuidad con disección de LN



Edad del Paciente

La resección para la cura en paciente mayor de 80 años rara vez está indicada debido al riesgo operatorio adicional y la menor esperanza de vida. Octogenarios con alto desempeño y excelente reserva cardiopulmonar pueden considerarse candidatos.



Reserva Cardiopulmonar

Función respiratoria: FEV1 idealmente ≥ 2 L. FEV1 <1.25 L = mal candidato para toracotomía (40% riesgo de muerte por insuficiencia respiratoria en 4 años)

Función cardíaca: Fracción de eyección en reposo $<40\%$ es signo ominoso



Estado Nutricional

Factor más predictivo de complicación posoperatoria. Pérdida de peso >20 lb con hipoalbuminemia (albúmina <3.5 g/dL) se asocia con mayor tasa de complicaciones y mortalidad. Considerar tubo de alimentación antes de quimiorradiación de inducción.

El cáncer esofágico cervical con frecuencia no se puede resecar debido a una invasión temprana de la laringe, los grandes vasos o la tráquea. La cirugía radical, incluida la esofagolarinectomía, se logra realizar en ocasiones para estas lesiones, pero la morbilidad resultante hace que este enfoque sea menos que deseable ante una curación incierta.

Los tumores que surgen en el tercio medio del esófago son los carcinomas epidermoideos con mayor frecuencia y se asocian a menudo con metástasis a los LN, que generalmente se encuentran en el tórax pero pueden estar en el cuello o el abdomen, y logran saltar áreas intermedias. En general, los cánceres T1 y T2 sin metástasis de LN se tratan sólo con resección, pero cada vez hay más datos que sugieren que la participación de LN o el cáncer transmural (T3) justifican el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de resección.

Los tumores del esófago inferior y el cardias suelen ser adenocarcinomas. A menos que la estadificación preoperatoria e intraoperatoria demuestre claramente una lesión incurable, se debe realizar una resección en continuidad con una disección de LN. Debido a la propensión de los tumores GI a diseminarse por largas distancias en la submucosa, se deben resecar longitudes largas del tracto GI que macroscópicamente impresiona normal.

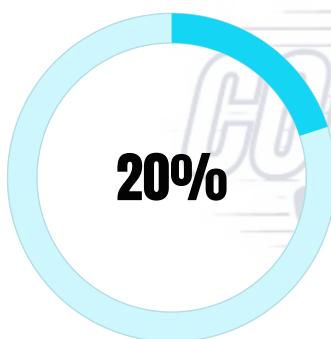
Tratamiento Quirúrgico y Paliación

El tratamiento quirúrgico del cáncer esofágico depende de la ubicación del cáncer, la profundidad de la invasión, las metástasis de LN, la aptitud del paciente para la operación y la cultura y las creencias de los individuos e instituciones en las que se realiza el tratamiento. **La única área de acuerdo total es que la esofagectomía no debe realizarse si no es posible llevar a cabo una resección R0.**

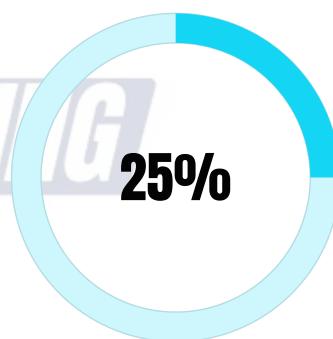
Cáncer Limitado a la Mucosa Resección endoscópica de la mucosa (EMR) para nódulos subcentimétricos en BE con displasia de alto grado. Cánceres intramucosos tienen poco riesgo de propagarse a LN regionales.	Esofagectomía Transhiatal Mínimamente invasiva o abierta. Minimiza complicaciones pulmonares. Adecuada para cánceres de GEJ. Menor morbilidad y mortalidad que procedimiento VATS.
Esofagectomía de Ivor Lewis Resección transtórráctica radical en bloque. Disección extensa de LN. Mayor supervivencia en muchas series pero mayor tasa de complicaciones.	Esofagectomía de Tres Campos Mínimamente invasiva o abierta. Disección más radical (45-60 LN). Anastomosis cervical minimiza consecuencias de filtración.

Paliación del Cáncer Esofágico

La paliación del cáncer esofágico está indicada para personas con cáncer metastásico esofágico o cáncer que invade órganos adyacentes (T4b) que no pueden deglutar, o personas con fistulas en el árbol traqueobronquial.



Respuesta completa a quimiorradiación definitiva



Pacientes con esofagectomía de rescate libres de enfermedad a 5 años

Los grados I a III de disfagia a menudo se pueden manejar con radioterapia, por lo general en combinación con quimioterapia. Para las personas con disfagia de grado IV y superior, generalmente es necesario un tratamiento adicional. El pilar del tratamiento es la colocación de férula esofágica. Las férulas removibles cubiertos se pueden usar para sellar fistulas o cuando el retiro de la férula sea deseable en el futuro.

Tratamientos Alternativos

La quimioterapia neoadyuvante preoperatoria 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino proporciona una ventaja de supervivencia sobre la cirugía sola en adenocarcinomas del esófago distal y del estómago proximal (ensayo MRC). La combinación preoperatoria de quimio y radioterapia con cisplatino y 5-FU demuestra una ventaja de supervivencia de 13% para la quimiorradiación neoadyuvante, más pronunciada para adenocarcinoma que para carcinoma epidermoide.

Los factores de predicción más fuertes del resultado de los pacientes con cáncer esofágico son la extensión anatómica del tumor en el momento del diagnóstico y la finalización de la extirpación del tumor mediante resección quirúrgica. Después de la resección incompleta de un cáncer esofágico, las tasas de supervivencia a 5 años son de 0 a 5%. En contraste, después de la resección completa, independientemente de la etapa de la enfermedad, la supervivencia a 5 años varía de 15 a 40%.