

Epidemiología del cáncer de esófago

QUETZALIHUITL ARROYO-MARTÍNEZ

*Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Colaborador del Servicio de Endoscopia Digestiva.
Hospital Comarcal La Merced. Osuna, Sevilla*

RESUMEN

El cáncer de esófago es el octavo tipo de cáncer por orden de frecuencia y la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. El carcinoma escamoso (CEE) y el adenocarcinoma (ACE) son los principales tipos histológicos. El CEE representa más del 90 % de los casos. En las últimas décadas la incidencia de ACE se ha incrementado de forma importante a nivel mundial. La mayor incidencia de CEE se concentra en el sudeste asiático y del ACE en Norteamérica, Norte de Europa y Oceanía. Ambos tipos histológicos son más frecuentes en hombres y su incidencia aumenta con la edad. Los principales factores de riesgo para CEE son el consumo de alcohol y tabaco, responsables de más del 75 % de los casos. Con respecto al ACE, la obesidad, el tabaco, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett son responsables de cerca del 70 % de los casos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de esófago. Carcinoma escamoso esofágico. Adenocarcinoma esofágico.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer de esófago es el octavo tipo de cáncer por orden de frecuencia, y es la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Según datos del proyecto GLOBOCAN -que incluye información de los cánceres más frecuentes en un total de 184 países colaboradores- en el 2020 se diagnosticaron un total de 604 100 nuevos casos, representado el 3,2 % del total de cánceres diagnosticados. Hubo un total de 544 076 muertes provocadas por esta enfermedad. La tasa de incidencia (TI) global se sitúa entre los 6 a 10 casos por

ABSTRACT

Esophageal cancer is the eighth type of cancer in order of frequency and the sixth leading cause of cancer death worldwide. Squamous cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma (ADC) are the main histological types. The CEE represents more than 90 % of the esophageal cancer cases. In recent decades the incidence of ADC has increased significantly worldwide. The highest incidence of CEE is concentrated in Southeast Asia and of ADC in North America, Northern Europe and Oceania. Both histological types are more frequent in men and their incidence increases with age. The main risk factors for CEE are the consumption of alcohol and tobacco, responsible for more than 75 % of the cases. With regard to CEA, obesity, tobacco, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus are responsible for about 70 % of cases.

KEYWORDS: *Esophageal cancer. Squamous cell carcinoma. Esophageal adenocarcinoma.*

100 000 habitantes. En las últimas décadas se ha observado un aumento muy importante de este tipo de cáncer, sobre todo a expensas de su variante histológica tipo adenocarcinoma (1) (Fig. 1).

Pese a que en los países con una alta incidencia se ha observado una relativa mejoría en cuanto a su diagnóstico en etapas más tempranas, la mortalidad por este tipo de tumores sigue siendo muy alta (con tasas de supervivencia a 5 años entre el 3 % y el 25 %) y que va a depender fundamentalmente del tipo histológico, el estadio tumoral y las opciones de tratamiento disponibles en los diferentes países (2).

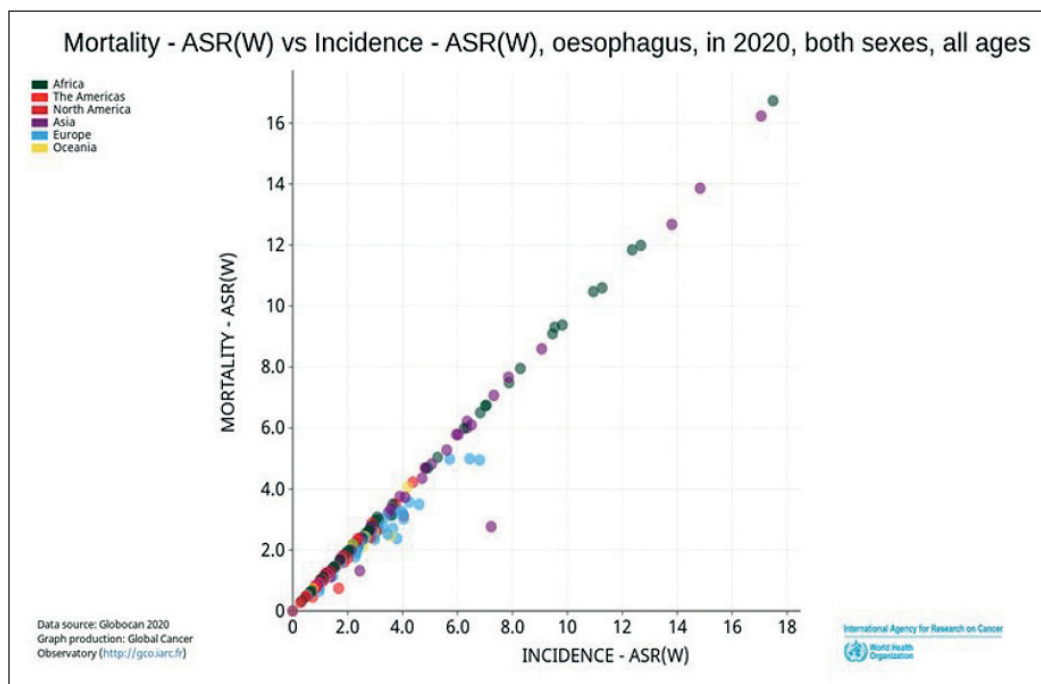


Fig. 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en 2020. ASR (“age-standardised rate” = tasa ajustada por edad). Fuente: Globocan 2020.

TIPOS DE CÁNCER DE ESÓFAGO

Los carcinomas primarios de esófago son los tumores esofágicos malignos más frecuentes. Se distinguen fundamentalmente dos variantes histológicas, el tipo adenocarcinoma (ACE) y el carcinoma escamoso, también llamado carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide. Estas dos variantes representan más del 90 % de los carcinomas primarios de esófago.

CARCINOMA EPIDERMOIDE ESOFÁGICO

El carcinoma epidermoide esofágico (CEE) es el tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial. Se estima que es el responsable de más del 90 % de los cánceres esofágicos a este nivel. Una de las características que distingue a este tipo de cáncer son las marcadas diferencias geográficas en cuanto a su incidencia. El llamado “Cinturón de cáncer de esófago de Asia Central” comprende la zona septentrional de China, el nordeste de Irán y los países de Asia central que se encuentran en medio (Turkmenistán, Mongolia, Tajikistán y Bangladesh). Esta zona presenta unas tasas de incidencia muy superiores a las observadas en el resto del mundo, con valores que superan los 100 casos por cada 100 000 habitantes. Exceptuando esta zona, el mayor número de casos de CEE se concentra Asia central y algunos países de África (con TI entre superiores a 10,5 por 100 000). Le siguen el resto de Asia, sur y este de África, sur de

Brasil, Uruguay, norte de Argentina y Noroeste de Francia con tasas de incidencias entre 4 y 10,5 por 100 000. El resto de países presentan una incidencia intermedia o baja para CEE (Fig. 2).

En la última década la TI para CEE ha descendido de forma significativa en los países de riesgo intermedio y bajo, no así en aquellos de riesgo muy alto, donde se mantiene prácticamente sin cambios pese a los diversos programas de *screening* (3).

En términos generales, el CEE afecta predominantemente al sexo masculino en una proporción aproximada de 3-4:1. En el este de Europa esta relación se incrementa hasta 8:1. Estas diferencias desaparecen o incluso se invierten en aquellos países con incidencias especialmente altas. En EE. UU. la incidencia es mayor entre hombres de raza negra que entre los de cualquier otro grupo étnico a nivel mundial (4).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CARCINOMA ESOFÁGICO ESCAMOSO

Historia familiar

Algunos estudios han observado cierto patrón de agregación familiar en algunas regiones de muy alta incidencia del norte de China (5,6). También se ha observado cierta susceptibilidad genética, especialmente en pacientes fumadores y bebedores severos. Esta susceptibilidad parece relacionada a polimorfismos de nucleóti-

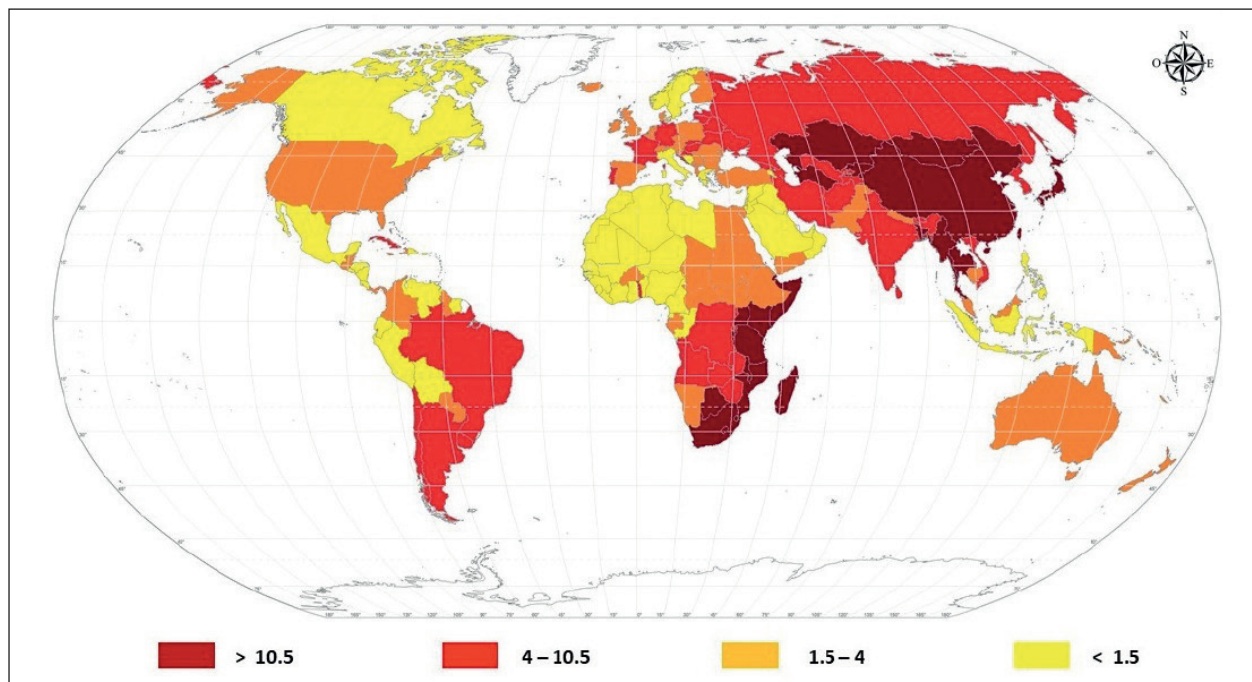


Fig. 2. Distribución mundial de la tasa de incidencia ajustada para carcinoma esofágico escamoso. Valores expresados en número de casos/100 000 habitantes.

dos en los genes que codifican la alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B) y el aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), ambas enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol. Se estima que la deficiencia de ALDH2 afecta al 36 % de la población del este asiático (7,8).

La tilosis (o queratodermia palmoplantar) es la única enfermedad genética asociada al CEE. Se trata de una rara enfermedad con patrón autosómico dominante, que se produce por una anomalía en el cromosoma 17q25 y que confiere un riesgo del 95 % de padecer CEE en pacientes mayores de 70 años (9).

Dieta y nutrición

Tal y como ocurre con otros tipos de cáncer, se ha establecido una correlación entre hábitos alimenticios, deficiencias nutricionales y el riesgo de padecer CEE. Aunque parece claro que este aumenta en aquellas poblaciones con deficiencias en el consumo de vitaminas y minerales (vitaminas A-C-E, niacina, riboflavina, molibdeno, manganeso, zinc, selenio, así como frutas y verduras frescas), a día de hoy no se ha identificado ninguna deficiencia en algún mineral o nutriente específico como causante del aumento de este riesgo. Parece que el consumo de nitrosaminas y sus precursores (nitratos y nitritos) también podría ser factores de riesgo asociado al CEE. Se cree que en determinadas regiones geográficas algunos hongos presentes en la tierra, los granos y cereales, catalizan la reducción de los nitratos a nitrosaminas (10).

Algunos estudios recientes parecen indicar que algunos productos de la combustión del carbón en cocinas mal ventiladas (fundamentalmente hidrocarburos aromáticos policíclicos), pueden ser factores de riesgo especialmente importantes, y podrían explicar, en menor o mayor medida, la mayor incidencia de este tipo de cáncer en las mujeres de raza blanca que no fuman cigarrillos (11).

Se ha observado que el consumo habitual de bebidas muy calientes (superiores a 65 °C) dobla el riesgo de CEE en algunos países de Latinoamérica, mientras que lo multiplica hasta por nueve en algunas regiones de China. La masticación de semillas de girasol (habitual en algunos Irán y Turquía) y “bettel” (común en muchas regiones del sudeste asiático), también parecen factores de riesgo para el desarrollo de CEE (12).

Una dieta variada, con consumo habitual de frutas, verduras y ácidos grasos monoinsaturados confiere un efecto protector sobre el desarrollo de CEE (13).

Alcohol y tabaco

El consumo regular y continuado de alcohol y tabaco constituyen los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CEE. Más del 90 % de los casos se atribuyen exclusivamente a estas dos exposiciones, fundamentalmente en los países con riesgo de CEE intermedio o bajo. El consumo de tabaco en cualquier cantidad y en cualquiera de sus formas (cigarrillos, pipa, puros y tabaco para masticar) aumenta hasta 5 veces el

riesgo de padecer CEE, cuando se compara con no fumadores. Este riesgo dosis-respuesta presenta un patrón acumulativo lineal, que aumenta según la duración y la intensidad del consumo. En los exfumadores el riesgo disminuye a partir del 5º año de abandono del consumo, sin embargo, no es hasta los 20 años de su abandono en que el riesgo de padecer CEE se iguala al de las personas que nunca han fumado (14).

En países con tasas incidencias para CEE especialmente altas, el tabaco no parece ser un factor de riesgo importante, al menos no uno que actúe de forma independiente. En las regiones donde la relación hombre:mujer es 1:1, prácticamente ninguna mujer fuma o bebe. Algunas teorías sugieren que estos grupos de alto riesgo podrían estar expuestos, de alguna u otra forma, a sustancias similares a las que se obtienen tras la combustión del tabaco, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas.

En lo que respecta al consumo de alcohol, el riesgo de padecer CEE aumenta de forma directamente proporcional al volumen consumido. El consumo de 3-4 bebidas/día lo multiplica por 5, el consumo de 5-6 bebidas/día lo multiplica por 7 y un consumo superior a 10 bebidas/día lo multiplica por 10 (15).

Existe un efecto sinérgico entre el consumo de alcohol y tabaco sobre el riesgo de desarrollo de CEE. Este riesgo también varía en función de la intensidad y duración del consumo. Fumadores que consumen más de 15 g de alcohol/día tienen 4 veces más riesgo de desarrollar CEE respecto a otras personas que consumen la misma cantidad de alcohol, pero que nunca han fumado. Si el consumo de alcohol es menor (entre 0-5 g/día), el riesgo de CEE es 8 veces mayor entre fumadores respecto a los que nunca han fumado. Si a un consumo excesivo de alcohol (más de 60 g/día), se le añade también el consumo de tabaco, el riesgo de desarrollar CEE es 20 veces mayor que el de la población general.

Un consumo mantenido de alcohol y/o tabaco tras el diagnóstico de CEE se considera factor de mal pronóstico, estando asociado a una mayor morbilidad y menores tasas de supervivencia.

Otros factores asociados

Los pacientes con otras neoplasias del tracto intestinal y respiratorio tienen un riesgo particularmente alto de CEE, probablemente secundario al que comparten los mismos factores de riesgo medio-ambientales (fundamentalmente el consumo de alcohol y tabaco). Los pacientes con CEE primario pueden presentar múltiples tumores primarios hasta en el 9,5 % de los casos, el 70 % de ellos localizados en el tracto digestivo o respiratorio. La incidencia global de CEE sincrónico o metacrónico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es de aproximadamente el 3 %.

Existen pocas enfermedades directamente relacionadas con el riesgo de padecer CEE. Los pacientes con acalasia tienen un riesgo entre 7 y 33 veces mayor de desarrollar cáncer respecto a la población general (16). Este tipo de pacientes suele presentar síntomas entre 15 y 20 años antes del diagnóstico de cáncer, con lo que habitualmente son diagnosticados en etapas más precoces. La incidencia de CEE en los pacientes con acalasia es de aproximadamente 340 casos por 100 000, una cifra bastante superior a la observada en la población general. Dado que no se ha podido identificar ninguna sustancia específica que favorezca el desarrollo de este tipo de tumor, se postula que la estasis de alimentos secundaria al aperistaltismo esofágico, asociado a una hipertensión del esfínter esofágico inferior, podrían prolongar el contacto entre algunas sustancias nocivas y el epitelio esofágico, lo que finalmente conduciría a una transformación neoplásica de las células epiteliales esofágicas (17).

Se ha observado que entre el 0,7 %-10,4 % de los diagnósticos de CEE se establecen en pacientes con gastrectomía parcial previa. Estas observaciones no resultan concluyentes al presentar numerosos sesgos, principalmente en lo relativo a deficiencias nutricionales preexistentes, y consumo de alcohol y tabaco. Por tanto, a día de hoy no existen recomendaciones establecidas para el control y *screening* de CEE en pacientes sometidos a una gastrectomía parcial (18).

Se ha correlacionado a la displasia y al CEE con algunos agentes infecciosos. En el caso del virus del papiloma humano, se ha comprobado que este virus afecta a las células epiteliales escamosas, induciendo su replicación y síntesis de algunas proteínas con potencial oncogénico, que finalmente conducen a la degeneración tumoral epitelial (19). Este mismo proceso, aunque de menor grado, se ha observado con las familias de hongos *Fusarium*, *Alternaria*, *Geotrichum*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium* (20).

Otros factores de riesgo asociado son la estenosis esofágica por esofagitis cáustica (el riesgo se incrementa a partir de los 40-50 años de la lesión inicial), la radioterapia mediastínica previa, las estenosis esofágicas benignas, la tilosis, la enfermedad celiaca y el síndrome de Plummer-Vinson (21).

A diferencia de lo que ocurre en ACE, no parece existir una relación directa entre el CEE y el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett, la obesidad o la infección por *Helicobacter pylori*.

ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

El diagnóstico de adenocarcinoma esofágico (ACE) representaba una muy pequeña proporción de las neoplasias primarias de esófago antes del uso extendido de la endoscopia flexible a principios de los años 1970. Desde entonces, su incidencia sigue una tendencia que

no para de crecer, pasando de 6,51 a 76,04/100 000 habitantes en las últimas décadas (1985-2020) (3). En países como EE. UU., constituye actualmente la causa más frecuente de cáncer esofágico primario. En Asia, al igual que en países occidentales, los casos de ACE han aumentado hasta situarse como un verdadero problema de salud pública (22,23). Este aumento se observa incluso en países donde hasta hace una década el ACE representaba una neoplasia relativamente rara. Existen marcadas diferencias en cuanto a la incidencia, distribución geográfica y factores de riesgo asociados al ACE respecto al CEE (Tabla I).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

Edad

Al igual que en casi todas las enfermedades neoplásicas, la edad representa un factor de riesgo en el desarrollo del ACE, sin embargo -y a diferencia de otros tipos de tumores- no parece tener un efecto carcinogénico directo. Una larga evolución sobre enfermedades inflamatorias esofágicas preexistentes (ERGE y EB) parece aún más importante que la edad absoluta. La edad media al

TABLA I
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS EN POBLACIONES DE RIESGO BAJO Y ALTO PARA CÁNCER DE ESÓFAGO

<i>Características</i>	<i>Poblaciones de bajo riesgo</i>	<i>Poblaciones de alto riesgo</i>
Tasa de incidencia	< 10/100 000 habitantes-año	10-26,5/100 000 habitantes-año > 100/100 000 habitantes-año en algunas regiones
Comportamiento epidemiológico	En ascenso	Estable, en retroceso en algunos países
Ratio Hombre:Mujer	4:1	1:1
Tipo histológico predominante	Adenocarcinoma (60 %)	Carcinoma escamoso (90 %)
Factores de riesgo	Alto nivel socioeconómico	Bajo nivel socioeconómico
	ERGE	Polimorfismo de ADH1B y ALDH2
	Esófago de Barrett	Dieta baja en frutas y verduras
	Tabaco	Consumo de nitrosaminas (nitratos y nitritos)
	Alcohol	Alcohol
	Obesidad	Tabaco
	RT mediastínica	Otras neoplasias intestinales/respiratorias
		Acalasia
		Infecciones (VPH, EBV, algunos tipos de hongos)
		Esofagitis cáustica
		RT cabeza y cuello
		Tilosis
		Enfermedad celiaca
		SPV
Edad al diagnóstico	< 65 años	> 65 años
Supervivencia a 5 años	15 %	< 10 %

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; ADH1B: alcohol deshidrogenasa 1B; ALDH2: aldehído deshidrogenasa 2; VPH: virus del papiloma humano; EBV: virus de Epstein Barr; RT: radioterapia; SPV: síndrome de Plummer-Vinson.

diagnóstico de ACE se estima entre los 65 y los 67 años, aunque parece ser que la tendencia es que cada vez se diagnostique a edades más tempranas (24).

Sexo

En este aspecto los estudios son bastante parecidos en cuanto a sus conclusiones. El sexo masculino presenta una mayor tasa de incidencia para ACE, con una relación hombre: mujer de aproximadamente 4:1. Las diferencias observadas entre cada sexo varían según la región geográfica estudiada, pudiendo ser de 8.5:1 en el caso de Norteamérica o del 2:1 en el caso del África subsahariana. Las causas en lo que respecta a la distribución por sexos no están del todo claras. Se sugiere que la lactancia materna y otras hormonas femeninas -como los estrógenos- confieren cierto papel protector frente a la ERGE. Las diferencias en el patrón de obesidad observado entre hombre y mujeres (más visceral y centro-abdominal en el caso de los hombres), también se ha sugerido como posible causante de estas diferencias (25).

Raza

El ACE es más frecuente en varones de raza blanca que en ningún otro grupo étnico estudiado. Se estima que su incidencia es del doble respecto a los hispanos y cuatro veces más respecto a los afroamericanos, asiáticos, habitantes de las islas del Pacífico y nativos americanos (26,27).

Esófago de Barrett

Se considera al esófago de Barrett (EB) una complicación de la ERGE de larga evolución, en la que el epitelio escamoso esofágico es reemplazado por epitelio intestinal de tipo columnar con presencia de células caliciformes. Este tipo de "epitelio de Barrett" se define histológicamente como metaplasia intestinal. El EB es la única lesión histológica aceptada como precursora del ACE. Se estima una prevalencia de entre el 1 % al 2 % en la población general (28). Según diferentes estudios, su presencia incrementa el riesgo de ACE unas entre 10 y 60 veces respecto a la población general, mientras que la ERGE sin EB solo lo incrementa 3,1 veces respecto a la población general (29). La transformación neoplásica del EB se lleva a cabo a través de una secuencia histológica bien establecida y estudiada: metaplasia intestinal, displasia de bajo grado, displasia de alto grado y cáncer. La mayoría de pacientes con EB no desarrollará ACE y morirá de otras causas no relacionadas con esta enfermedad, por tanto, a día de hoy no

se recomienda el *screening* poblacional con endoscopia para detectar EB, reservándose este tipo de estudios para pacientes con ERGE de larga evolución y/u otros factores de riesgo asociados (varones de > 50 años, obesidad e historia familiar de cáncer). En los casos de pacientes ya diagnosticados de EB, se recomienda su seguimiento a través de programas de vigilancia endoscópica con toma de biopsia (30).

Se estima que aproximadamente entre el 7 % y el 10 % de los pacientes con EB desarrollarán una displasia de alto grado (DAG) o ACE a los 10 años desde el inicio de síntomas (disfagia, odinofagia, náusea o vómito). El tiempo desde el inicio de los síntomas de ERGE hasta la aparición del EB ronda los 2,6 años, y serían necesarios más de 5 años para la aparición de displasia sobre la metaplasia intestinal. Se estima que el riesgo anual de ACE en pacientes con EB es del 0,12 % al 0,14 %, con una incidencia de entre 1,2 y 1,4 casos de ACE por paciente y año, y un riesgo acumulado a los 10 años del 3 % al 6 %. Este riesgo se incrementa de forma directamente proporcional a la extensión de la superficie esofágica afectada por la metaplasia intestinal (31,32).

Además de la extensión del EB, otros factores que implican un mayor riesgo de desarrollo de ACE a partir del EB son la presencia de hernia de hiato, un índice de masa corporal elevado y el consumo de medicamentos o alimentos que puedan relajar el esfínter esofágico inferior.

Reflujo ácido/base

La relación entre la ERGE y el ACE es bien conocida (33). Se considera la causa primaria que desencadena todos los cambios histopatológicos que envuelven al EB para su posterior evolución hacia displasia y ACE. La ERGE es una entidad muy frecuente en países occidentales. Los pacientes con síntomas frecuentes de ERGE tienen 10 veces más riesgo de presentar EB. Sin embargo, solo el 5 %-13 % de estos pacientes desarrollará EB a lo largo de su vida (34,35).

La inflamación mediada por el reflujo (tanto ácido como alcalino) podría actuar como factor carcinogénico tanto a través de la vía de ácido araquidónico (AA) como del estrés oxidativo. Un pH alterado, combinado con la presencia de sales biliares, promueven la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en el epitelio esofágico, la cual actúa como catalizadora de la conversión del AA en varias prostaglandinas, incluyendo la prostaglandina E-2 (PEG2). La PEG2 estimula la proliferación del epitelio de Barrett a la vez que inhibe los mecanismos naturales de defensa encargados de la muerte celular. Como consecuencia se acumulan una gran cantidad de células con gran componente de inestabilidad genética. La sobreexpresión de la COX-2 ha sido relacionada con la progresión del EB hacia ACE (36). La inflamación

mucosa crónica produce gran cantidad de radicales libres, disminuye los factores antioxidantes e incrementa la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo. Como respuesta a estos cambios inflamatorios, el epitelio escamoso normal del esófago puede ser sustituido por epitelio especializado de tipo intestinal. La sola presencia de RGE, en ausencia de EB, aumenta el riesgo de desarrollar ACE. Se ha observado una correlación con la frecuencia, la gravedad y la duración de los síntomas de reflujo y un mayor riesgo de ACE. Sin embargo, también conviene destacar que una proporción muy significativa de los pacientes con ACE (entre el 40 y el 50 %) no muestran antecedentes de ERGE (37).

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los inhibidores de la bomba de protones incrementan el pH, lo cual atenúa el daño del ácido sobre la mucosa esofágica. Aunque varios autores han demostrado que la normalización del pH favorece la diferenciación y disminuye la proliferación del epitelio de Barrett, el uso sistemático de los IBP no parece haber reducido la incidencia del ACE. Este tipo de medicamentos podrían resultar útiles, siempre y cuando se utilicen para el tratamiento del reflujo ácido gástrico puro. Su asociación a dosis bajas de aspirina podría tener un efecto sinérgico protector (38). En presencia de reflujo gastroduodenal alcalino, su utilidad resulta cuestionable (39).

Cirugía antirreflujo

La cirugía antirreflujo parece disminuir el riesgo de degeneración tumoral en los pacientes diagnosticados de EB. El seguimiento de estos pacientes debería incluir la realización de una pHmetría posoperatoria con el fin de detectar aquellos que mantienen reflujo gastroduodenal asintomático (40).

Infeción por Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (HP) es una bacteria que coloniza la mucosa gástrica. Actúa modulando la secreción de ácido gástrico. Cuando la infección por HP causa inflamación gástrica y atrofia, disminuye la producción de ácido gástrico al dañar las células parietales del fondo gástrico. Según diferentes estudios, la incidencia de EB y ACE se reduce aproximadamente a la mitad en presencia de HP y atrofia gástrica (41,42). En países como Uganda, Kenia, Nigeria, Etiopía y Zimbabue, la ERGE y el EB son enfermedades relativamente raras (casi inexistentes), y el ACE es responsable únicamente el 4 %-6 % de todas las neoplasias primarias de esófago. Sin embargo, la infección por HP en estos mismos

países es extremadamente común (Soweto, África del sur, el 46 % de niños han adquirido la infección al año de edad, y el 100 % alrededor de los 12 años). Se ha sugerido que la alta prevalencia de la infección por HP en estos países podría resultar un factor protector frente al ACE (43), sin embargo, dado que el HP está considerado un mutágeno de clase 1 según la Organización Mundial de la Salud, el papel "protector" de la infección por esta bacteria resulta altamente cuestionable, y se recomienda su erradicación cuando es detectada (44).

Nitritos salivares

Tanto los nitratos de los alimentos como aquellos concentrados en la saliva, son reducidos a nitritos por acción de las bacterias contenidas en el tracto digestivo superior. En pacientes con RGE, los nitritos se transforman en óxido nítrico (ON) en la luz esofágica. Esta situación puede incrementarse en casos de aclorhidria secundaria a toma crónica de IBP o por gastritis atrófica, donde las bacterias reductoras de nitritos encontrarían las condiciones necesarias para su supervivencia, agravando y elevando la presencia de ON en el esófago. Estudios *in vitro* han demostrado el poder carcinogénico del ON sobre el epitelio esofágico (45).

Otros factores de riesgo modificables

Obesidad

Se han encontrado fuertes asociaciones entre la obesidad y el riesgo de desarrollar ERGE, esofagitis erosiva y EB (46). También parece existir fuerte asociación entre el índice cadera-cintura y el riesgo de progresión del EB hacia ACE y su aparición a edades más tempranas (47).

Las diferencias en el patrón de obesidad femenina y masculina -en el caso de los hombres asociada a una mayor cantidad de tejido adiposo visceral-, que a su vez se asocia a una mayor resistencia a la insulina y activación de la cascada inflamatoria así como a niveles más bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales, grelina y adiponectina, podrían explicar, al menos en parte, las diferencias en la incidencia del ACE entre hombres y mujeres. Estos cambios fisiológicos, mantenidos en el tiempo, podrían estar implicados en el desarrollo de otros tipos de cáncer (mama, próstata, pulmón, colon y recto) (48).

El incremento en la incidencia de obesidad en países desarrollados (EE. UU. y Reino Unido), ha coincidido en el tiempo con el aumento en la incidencia de ACE, sin embargo, esta sola razón no parece explicar por sí misma el incremento en la incidencia de ACE observada. Países donde apenas se ha incrementado la prevalencia de obesidad (como Australia o Dinamarca), también presentan aumentos importantes en la incidencia de ACE (49).

Dieta

Al igual que en el caso del CEE, se ha establecido la relación entre la dieta alta en frutas y vegetales como factor protector frente al desarrollo de ACE, mientras que el consumo de carne roja procesada y grasas saturadas se consideran factores de riesgo. Un estudio observacional realizado en Suecia demostró que las personas que consumían altas cantidades de frutas y verduras presentaban un riesgo 50 % inferior de ACE, frente a aquellas que presentaban un menor consumo (50). Otros estudios han observado una reducción del riesgo de desarrollo de ACE mediante el consumo de pastillas multivitámicas, vitaminas E y C, antioxidantes como el zinc, vitamina A, B-criptoxantina, riboflavina, ácido fólico y fibra (51,52).

Independientemente de la cantidad de frutas y vegetales consumidos, parece ser que es la variedad y la regularidad en su consumo lo que actúa como factor protector frente al desarrollo de cáncer de esófago (53).

Alcohol

A la fecha existen numerosos estudios que buscan establecer una relación entre el consumo de alcohol y el ACE; los resultados son dispares, heterogéneos e involucran un número reducido de pacientes. La mayor parte de estos estudios no encuentra relación o incluso proponen que el vino tinto podría actuar como protector frente al ACE. En base a la evidencia epidemiológica con la que contamos hasta el momento, el consumo de alcohol no parece representar un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ACE (54).

Tabaco

Al igual que ocurre con el CEE, el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de ACE. Su consumo multiplica por dos el riesgo de padecer ACE. El riesgo relativo en fumadores y exfumadores es de 2,32 y 1,62, respectivamente, comparado con personas que nunca han fumado. Parece existir una correlación directamente proporcional entre el número de paquetes consumidos y el aumento de este riesgo (55).

Otros

No existe una clara evidencia que asocie el nivel socioeconómico y el riesgo de progresión desarrollo de ACE. Mientras que unos estudios sugieren que un nivel elevado nivel socioeconómico implica un mayor riesgo, otros estudios encuentran lo contrario (56).

Varios estudios han investigado el posible papel protector de la aspirina y de los antiinflamatorios no es-

teroideos (AINE) en la progresión del EB hacia ACE. El uso de estos medicamentos podría reducir hasta en un 30 % el riesgo de desarrollar ACE, tanto usados de forma esporádica como continuada, y sería la aspirina la que confería el mayor efecto protector (57). El riesgo disminuye de forma directamente proporcional a la frecuencia y duración de su uso. Efectos similares se han encontrado con el uso de estatinas (58).

El antecedente de radioterapia mediastínica multiplica por 10 el riesgo de ACE. Este riesgo parece más importante a partir de los 10 años del tratamiento (59).

CORRESPONDENCIA:

Quetzalihuítl Arroyo-Martínez
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Comarcal La Merced
Avda. La Constitución, 2
41640 Osuna, Sevilla
e-mail: quetzalihuítl@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. GLOBOCAN 2020 annexes; 2021. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/methods/GLOBOCAN2020_annexes.pdf. [Last accessed on 2021 August 23].
2. He H, Chen N, Hou Y, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis. *Thorac Cancer* 2020;11(5):1121-8. DOI: 10.1111/1759-7714.1331
3. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 2017;112(8):1247-55. DOI: 10.1038/ajg.2017.155
4. Runggay H, Arnold M, Laversanne M, Whitman DC, Thrift AP, Wei W, et al. International Trends in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma Incidence. *Am J Gastroenterol* 2021;116(5):1072-6. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001121
5. Su Z, Zou GR, Mao YP, OuYang PY, Cao XL, Xie FY, et al. Prognostic impact of family history of cancer in Southern Chinese patients with esophageal squamous cell cancer. *J Cancer* 2019;10(6):1349-57. DOI: 10.7150/jca.26511
6. Hu N, Dawsey SM, Wu M, Taylor PR. Family history of oesophageal cancer in Shanxi Province, China. *Eur J Cancer* 1991;27(10):1336. DOI: 10.1016/0277-5379(91)90116-u
7. Su H, Hu N, Shih J, Hu Y, Wang QH, Chuang EY, et al. Gene expression analysis of esophageal squamous cell carcinoma reveals consistent molecular profiles related to a family history of upper gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 2003;63(14):3872-6
8. Yang H, Wang JB, Zhang JY, Fan JH, Qiao YL, Taylor PR. Family History and Risk of Upper Gastrointestinal Cancer in the Linxian General Population. *Front Oncol* 2021;11:605106. DOI: 10.3389/fonc.2021.605106
9. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M, et al. The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999;12(3):173-6. DOI: 10.1046/j.1442-2050.1999.00042.x
10. Lu SH, Montesano R, Zhang MS, Feng L, Luo FJ, Chui SX, et al. Relevance of N-nitrosamines to esophageal cancer in China. *J Cell Physiol Suppl* 1986;4:51-8. DOI: 10.1002/jcp.1041290411
11. Roth MJ, Strickland KL, Wang GQ, Rothman N, Greenberg A, Dawsey SM. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons present within food from Linxian, China

- may contribute to that region's high incidence of oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(5):757-8. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10071-5
12. Chen Y, Tong Y, Yang C, Gan Y, Sun H, Bi H, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2015;15:449. DOI: 10.1186/s12885-015-1185-1
 13. Yang H, Zhang S, Yan H, Wang J, Fan J, Qiao Y, et al. Fresh fruit consumption may decrease the long-term risk of esophageal cancer mortality: A 30-year follow-up study in the Linxian Dysplasia Nutrition Intervention trial (NIT). *Thorac Cancer* 2020;11(7):1918-26. DOI: 10.1111/1759-7714.13482
 14. Chai T, Shen Z, Zhang P, Lin Y, Chen S, Zhang Z, et al. Comparison of high risk factors (hot food, hot beverage, alcohol, tobacco, and diet) of esophageal cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(17):e15176. DOI: 10.1097/MD.00000000000015176
 15. Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, et al. Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. *Gastroenterology* 2016;151(5):860-869.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.040
 16. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995;274(17):1359-62.
 17. Zagari RM, Marasco G, Tassi V, Ferretti S, Lugesani M, Fortunato F, et al. Risk of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus in Patients With Achalasia: A Long-Term Prospective Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2021;116(2):289-95. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000955
 18. Hashimoto N, Inayama M, Fujishima M, Ho H, Shinkai M, Hirai N, et al. Esophageal cancer after distal gastrectomy. *Dis Esophagus* 2006;19(5):346-9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00599.x
 19. Inoue M, Shimizu Y, Ishikawa M, Abiko S, Shimoda Y, Tanaka I, et al. Relationships of early esophageal cancer with human papillomavirus and alcohol metabolism. *World J Gastroenterol* 2020;26(39):6047-56. DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.6047
 20. Chang F, Syrjänen S, Wang L, Syrjänen K. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology* 1992;103(4):1336-48. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91526-a
 21. Patil M, Malipatel R, Devarbhavi H, Plummer-Vinson syndrome: A decade's experience of 132 cases from a single center. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(1):181-5. DOI: 10.1111/jgh.15139
 22. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer* 2015;137(9):2060-71. DOI: 10.1002/ijc.29670
 23. Arroyo-Martínez Q, Rodríguez-Télez M, García-Escudero A, Brugal-Medina J, González-Cámpora R, Caunedo Álvarez Á. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Spain. A unicentric study. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(10):609-17. DOI: 10.17235/reed.2016.4229/2016
 24. Islami F, DeSantis CE, Jemal A. Incidence Trends of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes by Race, Ethnicity, and Age in the United States, 1997-2014. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):429-39. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.044
 25. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus* 2014;27(8):757-63. DOI: 10.1111/dote.12147
 26. Rogers EL, Goldkind SF, Iseri OA, Bustin M, Goldkind L, Hamilton SR, et al. Adenocarcinoma of the lower esophagus. A disease primarily of white men with Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(6):613-8. DOI: 10.1097/00004836-198612000-00004
 27. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99(4):582-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04131.x
 28. Marques de Sá I, Marcos P, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature. *United European Gastroenterol J* 2020;8(9):1086-105. DOI: 10.1177/2050640620939376
 29. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53(8):1070-4. DOI: 10.1136/gut.2003.028076
 30. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111(1):30-50; quiz 51. DOI: 10.1038/ajg.2015.322Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2011;111(7):1077.
 31. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Fitzgerald RC, Charlett A, Winslet MC, et al. The influence of symptom type and duration on the fate of the metaplastic columnar-lined Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(10):1096-105. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03969.x
 32. Gatenby P, Caygill C, Wall C, Bhattacharjee S, Ramus J, Watson A, et al. Lifetime risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9611-7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9611
 33. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002;287(15):1972-81. DOI: 10.1001/jama.287.15.1972
 34. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63(6):871-80. DOI: 10.1136/gut.jnl-2012-304269
 35. Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, Mc Guigan J, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007;13(10):1585-94. DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1585
 36. Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998;58(14):2929-34.
 37. Chak A, Faulx A, Eng C, Grady W, Kinnard M, Ochs-Balcom H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer* 2006;107(9):2160-6. DOI: 10.1002/encr.22245
 38. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al.; ASPeCT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's esophagus (ASPeCT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392(10145):400-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6Erratum in: *Lancet* 2018;392(10164):2552.
 39. Nasr AO, Dillon MF, Conlon S, Downey P, Chen G, Ireland A, et al. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. *Surgery* 2012;151(3):382-90. DOI: 10.1016/j.surg.2011.08.021
 40. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett's esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007;246(1):11-21. DOI: 10.1097/01.sla.0000261459.10565.e9
 41. Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, Rugge M, Verstovsek G, Parente P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2014;109(3):357-68. DOI: 10.1038/ajg.2013.443
 42. Sonnenberg A, Turner KO, Spechler SJ, Genta RM. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of Barrett's metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(2):283-90. DOI: 10.1111/apt.13854
 43. Leon ME, Kassa E, Bane A, Gemechu T, Tilahun Y, Endalafer N, et al. Prevalence of human papillomavirus and *Helicobacter pylori* in esophageal and gastroesophageal junction cancer biop-

- sies from a case-control study in Ethiopia. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:19. DOI: 10.1186/s13027-019-0233-x
44. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353-67. DOI: 10.1136/gut-jnl-2015-309252
 45. Clemons NJ, McColl KE, Fitzgerald RC. Nitric oxide and acid induce double-strand DNA breaks in Barrett's esophagus carcinogenesis via distinct mechanisms. *Gastroenterology* 2007;133(4):1198-209. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.061
 46. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133(1):34-41; quiz 311. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.046
 47. Kendall BJ, Rubenstein JH, Cook MB, Vaughan TL, Anderson LA, Murray LJ, et al. Inverse Association Between Gluteofemoral Obesity and Risk of Barrett's Esophagus in a Pooled Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1412-1419.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.032
 48. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1472-89. DOI: 10.1093/jnci/92.18.1472
 49. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol*. 2016 Apr;41:88-95. DOI: 10.1016/j.canep.2016.01.013. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26851752.
 50. Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyrén O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(4):365-9. DOI: 10.1097/00008469-200108000-00010
 51. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis* 2006;27(11):2250-7. DOI: 10.1093/carcin/bgl096
 52. Chen H, Tucker KL, Graubard BI, Heineman EF, Markin RS, Potischman NA, et al. Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Nutr Cancer* 2002;42(1):33-40. DOI: 10.1207/S15327914NC421_5
 53. Jeurnink SM, Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Boshuizen HC, Numans ME, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 20125;131(6):E963-73. DOI: 10.1002/ijc.27517
 54. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012;23(2):287-97. DOI: 10.1093/annonc/mdr136
 55. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(3):344-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31821092cd
 56. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):1-10. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00602-0
 57. Macfarlane TV, Lefevre K, Watson MC. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Br J Cancer* 2014;111(9):1852-9. DOI: 10.1038/bjc.2014.473
 58. Fatehi Hassanabad A, Wong JVS. Statins as Potential Therapeutics for Esophageal Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2021;52(3):833-8. DOI: 10.1007/s12029-021-00648-4
 59. Fekete F, Mosnier H, Belghitit J, Uribe M, Sauvanet A. Esophageal cancer after mediastinal irradiation. *Dysphagia* 1993;8: 289-91.