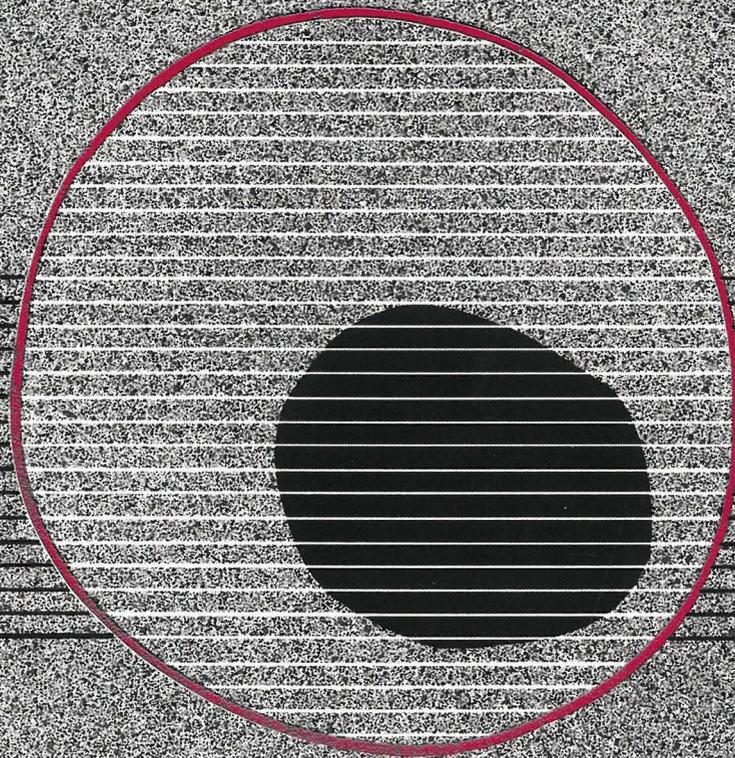


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE ESÓFAGO

VOL. 21, NUM. 2, 2007



ARAN Ediciones



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 21**

**NÚM. 2**

Cáncer de esófago: epidemiología y factores etiológicos A. Sánchez-Pemaute, E. Pérez-Aguirre, A. J. Torres García	63
Estadificación del cáncer de esófago M. A. Gómez España, R. Serrano Blanch, E. Aranda Aguilar	71
Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago A. J. Torres García, A. Sánchez-Pemaute, P. Talavera Eguizabal, E. Pérez Aguirre, B. Ielpo, E. Martín Antona, L. Díez Valladares	79
Quimiorradiación en el cáncer de esófago F. J. Martínez, S. Roldán, A. Tormo, R. Díaz	90
La quimioterapia en el tratamiento del cáncer de esófago A. Cervantes, E. Rodríguez Braun, A. Pérez Fidalgo, I. Chirivella	102



# Cáncer de esófago: epidemiología y factores etiológicos

A. SÁNCHEZ-PERNAUTE, E. PÉREZ-AGUIRRE, A. J. TORRES GARCÍA

*Servicio de Cirugía II. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

Los tumores esofágicos, desde el punto de vista epidemiológico, al igual que desde el histológico, se clasifican en dos tipos, los tumores epidermoides y los adenocarcinomas. Los primeros son tumores de presentación frecuente en determinadas áreas geográficas, y mantienen relación con la ingesta de ciertos alimentos, generalmente conservas en salazón y ahumados, y con el consumo de alcohol y tabaco. Los mecanismos moleculares que rigen su aparición están dominados por las alteraciones en p53 y en otros genes reguladores del ciclo celular. También se ha descrito relación con infección por el virus del papiloma. Los adenocarcinomas son generalmente tumores de presentación distal, que se encuentran en relación con la presencia de metaplasia intestinal (esófago de Barrett). Su incidencia ha aumentado exponencialmente en las últimas dos décadas, aparecen en un estrato social más elevado y se relacionan con la dieta pobre en fibra, con la presencia de reflujo, la obesidad, y también con el consumo de tabaco y de alcohol. La característica diferencial es que afectan a un determinado grupo de riesgo sobre el que se puede realizar un seguimiento estrecho para conseguir un diagnóstico precoz.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de esófago. Factores de riesgo. Oncogenes. Alcohol. Tabaco. Obesidad. Reflujo.

## ABSTRACT

*Esophageal tumours can be classified into two subtypes, as from an epidemiological point of view as from a pathological one, i.e., squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The former are tumours of great association to determinant geographic areas, and strongly related to alimentary habits, as are salty preserved food and smoked fish, alcohol consumption and tobacco smoking. Molecular mechanisms implicated in these tumours are mainly p53 mutations and alterations in the expression of other genes related to the cell cycle. It has also been described a relation to the infection with the papilloma virus. On the other hand, adenocarcinoma usually affects the distal organ, and appears related to intestinal metaplasia (Barrett's oesophagus). The incidence of adenocarcinoma has increased exponentially over the past two decades, it affects people of a higher social group, and is related with a low-fiber intake, the presence of gastroesophageal reflux disease, obesity and also with alcohol consumption and tobacco smoking. The great difference lays on that adenocarcinoma mainly affects a very concrete population group, over which a narrow follow up can be carried out to get a higher rate of early diagnosis.*

**KEY WORDS:** *Esophageal cancer. Risk factors. Oncogenes. Alcohol. Tobacco. Obesity. Reflux.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el octavo en frecuencia a lo largo del mundo, con aproximadamente medio millón de casos nuevos anuales lo que supone el 4,2% del total de tumores. Es la sexta causa de muerte por cáncer, con casi 400.000 muertes anuales, que constituyen el 5,7% de las muertes por cáncer (1). Como se puede deducir de las cifras expuestas, la supervivencia a largo plazo es

baja, un 16% en Estados Unidos (2) y un 10% en Europa (3).

Durante las dos últimas décadas hemos asistido a un cambio progresivo en la forma de presentación de los tumores que afectan al esófago: si hace 20 años se hablaba prácticamente de manera exclusiva de los carcinomas epidermoides del esófago torácico, se ha registrado un incremento constante de los adenocarcinomas del esófago distal hasta tal punto que en la actualidad

los primeros han llegado a constituir la excepción más que la norma. Aunque los dos tipos tumorales mencionados comparten propiedades de agresividad, pronóstico y tipo de cirugía necesaria para su tratamiento, en lo referido a su epidemiología y etiopatogenia son radicalmente distintos, y por tanto los abordaremos separadamente.

#### CARCINOMA EPIDERMOIDE

El carcinoma epidermoide del esófago presenta una distribución geográfica peculiar, con amplia variación en su incidencia según el área geográfica de que se trate y la raza considerada. En Asia, África y norte de Francia, la mortalidad por carcinoma escamoso del esófago se acerca a 100 casos por 100.000 habitantes y año (4). En Estados Unidos la presentación varía en función del género y la raza, siendo la incidencia más baja para las mujeres de raza blanca, 1,1 casos por 100.000, y la más alta para los varones de raza negra, entre los que se alcanzan los 10 casos por 100.000 habitantes (5). En nuestro país la presentación también es variable en su distribución geográfica, presentándose con mayor incidencia en el norte y noroeste de la península y en las Islas Canarias (6). Existe una discreta disminución de la incidencia de carcinoma escamoso a lo largo de las últimas décadas que puede acompañar al cambio de costumbres alimentarias o a la disminución del hábito tabáquico en las sociedades occidentales (7).

#### FACTORES DE RIESGO

##### CONSUMO DE ALCOHOL

Existe una clara evidencia epidemiológica acerca del incremento del riesgo de carcinoma escamoso del esófago (4), con numerosos trabajos que demuestran cómo el riesgo aumenta paralelamente a la cantidad de alcohol ingerido diariamente. No se conoce con seguridad el mecanismo por el cual el alcohol induce la aparición de cáncer en el esófago, bien si es un irritante directo de la mucosa esofágica, bien si aumenta la susceptibilidad del órgano a la acción de otros carcinógenos o bien si contribuye a las deficiencias dietéticas que pueden acompañar al desarrollo de este tipo tumoral (5). Lo que sí se conoce es que el riesgo relativo de padecer cáncer de esófago se multiplica por 3 para los grandes bebedores, y que parece existir un sinergismo en la actuación de tabaco y alcohol que hace que la conjunción de los dos factores multiplique este riesgo relativo por 5 (8). Parece también que el riesgo disminuye con el abandono del hábito alcohólico, disminuyendo en un 70% tras 10 años sin consumo de alcohol (9). Sin embargo, en un estudio realizado en China en regiones con muy elevada incidencia en cáncer de esófago no se ha encontrado asociación directa con el consumo de alcohol, lo que parece indicar que tiene que haber otros factores que actúen conjuntamente con este carcinógeno para inducir la aparición de carcinoma escamoso del esófago (10).

#### TABAQUISMO

Es unánime la opinión de que el tabaco está directamente relacionado con el carcinoma epidermoide del esófago, con incremento del riesgo de padecer cáncer de 5 veces entre los fumadores y de hasta 10 veces entre los grandes fumadores (4). El riesgo disminuye rápidamente con el abandono del hábito, hasta llegar a cifras comparables con la población no expuesta a los 5-10 años (11,12). De forma similar a lo ocurrido con el consumo de alcohol, parece que el tabaco precisa de una actuación conjunta con otros carcinógenos para ejercer claramente su efecto carcinogénico sobre la mucosa esofágica.

#### PESO

A diferencia de lo que ocurre con el adenocarcinoma, como veremos más adelante, no existe asociación entre el sobrepeso y la obesidad con los tumores epidermoides, sino todo lo contrario. El carcinoma epidermoide afecta más frecuentemente a individuos hiponutridos, con índices de masa corporal inferiores a 25.

#### DIETA

La dieta ha sido considerada desde siempre en relación con el desarrollo de tumores del tracto digestivo. Distintos componentes de la misma son probables carcinógenos, igualmente que otros componentes protegerían contra la aparición de cánceres digestivos. Entre los productos ingeridos, los que más frecuentemente se han relacionado con los cánceres esofagogástricos son las nitrosaminas las que probablemente se responsabilicen de la aparición de estos tumores. Las nitrosaminas exógenas se obtienen preformadas de la carne curada, las conservas ahumadas, los productos malteados—como la cerveza o el whisky— y las conservas en salazón (13-15). Este tipo de alimentos son consumidos más frecuentemente en los países asiáticos, donde la incidencia de cáncer de esófago es más elevada (15). También el aporte de nitrosaminas puede ser endógeno, obtenidas a partir de nitratos y nitritos ingeridos. Los nitritos se siguen utilizando en la actualidad como conservantes de productos cárnicos. También se producen nitritos en el organismo a partir de nitratos reducidos por la acción de la saliva; las principales fuentes de nitratos son las verduras y el agua. Como factores protectores presentes en la dieta se incluyen las verduras y la fruta por su alto contenido vitamínico.

#### NIVEL SOCIOECONÓMICO

Existe una asociación entre el bajo nivel socioeconómico determinado por las ganancias mensuales, la educación y el trabajo desempeñado, y el carcinoma escamoso del esófago (11). Esto se ha comprobado tanto en las sociedades orientales (10), como en las occidentales (16). Cuando se ha estimado la influencia del nivel

socioeconómico en relación con otros factores que se pueden asociar a este, como son el tipo de alimentación, el tabaquismo o el consumo de alcohol, parece que el nivel socioeconómico se comporta como factor de riesgo de manera independiente. Un dato curioso es que la incidencia de cáncer de esófago es mayor entre las personas con vida en pareja más corta: el riesgo de padecerlo es mayor para personas con vida en pareja de menos de 10 años de duración cuando se comparan con aquellas cuya vida en pareja supera los 20 años (5).

#### MEDICACIÓN

Existe un posible factor protector de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que su consumo regular parece reducir el riesgo relativo a 0,58 (17). Es conocido desde hace años que algunos antiinflamatorios reducen la progresión al cáncer en poliposis colónica familiar. En 1971 se describió la acción de los antiinflamatorios no esteroideos sobre la ciclooxigenasa (COX), una enzima limitante en el metabolismo del ácido araquidónico (18). La enzima cataliza la biosíntesis de prostaglandina H<sub>2</sub>, precursora de otros derivados prostaglandínicos, prostaciclina y tromboxanos. Hasta hace poco tiempo había dos isoenzimas descritas, la COX-1 y la COX-2; la COX-1 se expresa constitucionalmente en muchos tejidos, y controla la homeostasis manteniendo niveles fisiológicos de prostaglandinas; la COX-2 es inducida por citoquinas, mitógenos y factores de crecimiento, y es responsable tanto de reacciones inflamatorias como de desarrollos tumorales. Recientemente se ha descrito la COX-3, relacionada con dolor y fiebre (19). Tanto la enzima COX-2 como la prostaglandina E2 juegan un papel muy importante en la carcinogénesis, desde el desarrollo del tumor hasta la invasión y las metástasis, a través de distintos mecanismos. La expresión de COX-2 estimula la proliferación celular a través de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibe la apoptosis mediante la sobre-regulación de bcl-2 y suprime la respuesta inmune del huésped. También es inductor angiogénico a través de la expresión de VEGF y bFGF y participa en el potencial metastático mediante la expresión de metaloproteasa 2. La inhibición de COX-2 limitaría varios pasos intermedios de la carcinogénesis; dado que la aspirina tiene conocidos efectos secundarios como son la hemorragia digestiva o la disfunción plaquetaria –por la inhibición conjunta de COX-2 y COX-1– se han sintetizado inhibidores selectivos de COX-2, como son los 1,2-diarilciclopentanos (celecoxib y rofecoxib), las metanosulfonamidas (NS398 y nimesulide) y ciertos derivados de los antiinflamatorios no esteroideos como son el meloxicam y el etodolac (19). La acción de estos compuestos en la prevención de los tumores esofágicos está actualmente en investigación.

#### INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS HUMANO

Existen distintas líneas de investigación que demuestran la asociación entre la infección por papilomavirus y

el desarrollo de cáncer de esófago: el papilomavirus se relaciona con tumores benignos del esófago; hay evidencia en estudios en animales de la transformación maligna de las lesiones producidas por papilomavirus; en más de un 20% de tumores esofágicos se encuentra infección viral, así como anticuerpos en los pacientes con cáncer de esófago; y finalmente, en estudios *in vitro* se ha demostrado la transformación maligna de las células esofágicas por acción de este tipo de virus (20).

#### ASOCIACIÓN FAMILIAR

Está descrito un incremento del riesgo relativo de padecer cáncer de esófago de hasta casi 4 veces en familiares de afectos, incluyendo el ambiente carcinógeno que puede también tener asociación familiar, como es el consumo de alcohol, el tabaquismo y el tipo de dieta (8).

#### ONCOGENES

El carcinoma escamoso del esófago se forma, al igual que otros tumores humanos, mediante un proceso de pasos múltiples en el que se parte de un aumento de la proliferación de las células del epitelio esofágico, se avanza a través de la hiperplasia de las células basales, displasia y carcinoma *in situ*, hasta llegar al carcinoma invasor.

La carcinogénesis a nivel celular está directamente relacionada con alteraciones en el control del crecimiento y la diferenciación celular y de la apoptosis. En este proceso están imbricados multitud de genes y sus productos proteicos. Se alteran normalmente genes dominantes, oncogenes, por incremento de su función y genes recesivos o genes supresores tumorales, por inactivación o ausencia. Asimismo, la alteración de los sistemas de regulación de la muerte celular, como es la disfunción de la telomerasa, participa de manera indirecta permitiendo el acúmulo de errores genéticos en células inmortalizadas.

En el carcinoma escamoso del esófago, de igual manera que en otros tumores humanos, se han estudiado prácticamente todos los oncogenes y genes supresores conocidos, en el inicio de la biología molecular de forma individual y en la actualidad por arrays que permiten el análisis de miles de genes simultáneamente. Tras una gran cantidad de información sobre alteraciones de distintos genes, parece que los protagonistas de la malignización del epitelio escamoso esofágico son los genes de las ciclinas, p53, c-myc, bcl-2, c-erbB-2, p21, p16, p27 y probablemente también, aunque de forma menos específica, la telomerasa.

Desde principios de la pasada década se conoce la presencia de mutaciones de p53 en los tumores epidermoides esofágicos, con una frecuencia del 30% (21). Las mutaciones en este gen supresor, protector de la integridad genómica, anulan su función, que básicamente consiste en la detección de errores en la secuencia genómica y la detención del ciclo celular para su reparación, o bien, si esta no es posible, la conducción de la célula hacia vías apoptóticas, evitando así la reper-

cusión de las aberraciones génicas (22). En tumores ginecológicos existe relación demostrada entre la inactivación de p53 y la expresión del gen E6 del papilomavirus humano, virus que, como comentábamos anteriormente, parece involucrado en la carcinogénesis de tumores de vía digestiva superior (20,22). Otros genes implicados en la regulación del ciclo celular, como son el de la ciclina D1 en 11q13, el gen MDM2 y el gen del retinoblastoma parece que interactúan con p53 y participan no solamente en el desarrollo tumoral sino en un empeoramiento del curso de la enfermedad (23).

Existen otros genes, además de p53, implicados en la apoptosis. La familia de genes y proteínas bcl-2, entre las que se encuentran bcl-XL, bax, bad y bak, juegan un papel importante en el control de la muerte programada: bcl-2 y bcl-XL suprimen la apoptosis, conduciendo pues al crecimiento celular ilimitado y al apoyo de la carcinogénesis, mientras que bax, bad y bak favorecen la apoptosis. No solamente se confirma la participación de estos genes en el carcinoma escamoso sino su relación con la progresión tumoral y por tanto con el pronóstico, aventurándose algunos grupos a proponer una estadiificación molecular del carcinoma epidermoide (24).

El gen c-myc, uno de los primeros oncogenes dominantes descritos como responsable de la mielocitomatosis aviaria y posteriormente con relación a tumores hematológicos, es uno de los más frecuentemente encontrados alterados en el cáncer de esófago. Es un gen con función dual, ya que si originalmente se describió su acción como oncogen dominante, hace ya casi una década se confirmó su participación en vías apoptóticas como gen supresor tumoral (25). Parece que c-myc se comporta de un modo u otro según las condiciones presentes en la célula, y según interacciones con otro u otros oncogenes. Existe algún modelo de carcinogénesis esofágica descrito –en cultivos celulares– en los que c-myc se demuestra incapaz de realizar por sí solo la transformación tumoral, pero cuando se asocia otro factor proliferativo como bcl-XL sí participa en el desarrollo de tumores esofágicos (26). Curiosamente este modelo tumoral encuentra la formación de diferente tipo histológico en función de la expresión génica, ya que si se añade bcl-XL se forman tumores escamosos, mientras que si a c-myc se suma la acción de H-ras o de EGFR el fenotipo será adenocarcinoma.

#### OTROS FACTORES DE RIESGO

Se ha descrito un incremento del riesgo de padecer cáncer de esófago de tipo escamoso en individuos expuestos a radiaciones, como son los expuestos a radioterapia o a accidentes nucleares. También se ha descrito una mayor incidencia en personas que trabajan con conocidos carcinógenos, como son asbestos, percloroetileno y productos de combustión.

#### ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO DISTAL

El adenocarcinoma de esófago es el tumor humano que más ha incrementado su incidencia en los últimos

años. En los últimos 25 años, en Estados Unidos se ha registrado un incremento aproximado de 6 veces, de 3,8 casos por millón entre 1973 y 1975 hasta 23,3 casos por millón en 2001 (27). La diferencia con los siguientes tumores que han incrementado su incidencia en las últimas décadas –melanoma y cáncer de próstata– es significativa, ya que estos solamente han duplicado la incidencia en los pasados 20 años. Y este incremento no es secundario a una reclasificación tumoral de los carcinomas esofágicos, ya que el único territorio donde se ha producido un aumento de la incidencia es el esófago distal, manteniéndose el resto con incidencias similares a las de hace 20 años. Tampoco parece que sea secundario a un aumento del número de diagnósticos, como ha ocurrido en el cáncer de mama o en el de próstata, que se diagnostican tumores más precoces; esto en el adenocarcinoma de esófago no sucede, porque paralelamente al incremento de diagnósticos ha aumentado la mortalidad, al contrario que ocurre con los cánceres de próstata o de mama (27).

El adenocarcinoma de esófago se diferencia claramente del epidermoide por su razón sexual, aproximadamente 7, y por la distribución étnica, ya que se afecta más frecuentemente la raza blanca, al contrario de lo que ocurre con los tumores escamosos. Asimismo, su localización predominante es en el esófago distal, con o sin afectación de la unión gastroesofágica. Como veremos a continuación, los factores de riesgo caracterizan también a este tipo tumoral diferenciándolo del carcinoma epidermoide.

#### FACTORES DE RIESGO

##### REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ESÓFAGO DE BARRETT

El principal factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma de esófago es la existencia de esófago de Barrett, y por tanto la presencia previa de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

El antecedente de ERGE ha quedado demostrado en varios estudios poblacionales. Chow demuestra, en 1995, cómo existe una duplicación del riesgo de padecer cáncer de esófago entre los individuos con ERGE, hernia hiatal, esofagitis o ulceración de esófago distal o disfagia (28). Es más, existe una relación directa con el tiempo de duración de la ERGE y los síntomas derivados de esta (29). Sin embargo, el riesgo de padecer cáncer de esófago para el paciente con reflujo sigue siendo bajo. La ERGE es altamente prevalente en las sociedades occidentales, estimándose que aproximadamente un 15-20% de los adultos presentan algún episodio de reflujo a la semana. Sin embargo la incidencia de adenocarcinoma de esófago distal no supera los 2-3 casos por 100.000 habitantes y año (30). Entre la ERGE y el adenocarcinoma esofágico hay un paso intermedio, difícil de identificar si no se realiza endoscopia, que es el esófago de Barrett.

El epónimo Barrett designa el tapizado del esófago distal por mucosa columnar como sustitución de la normal arquitectura epitelial plana. A pesar de que durante

años el esófago de Barrett se ha considerado como una anomalía congénita, distinta de las ectopias gástricas conocidas como *inlet patches*, parece que la evidencia científica apoya su origen adquirido en relación directa con la ERGE. Probablemente la primera referencia al origen adquirido de esta afección es el artículo de Tilston de principios del siglo XX, que sugirió que la primera condición para la aparición de una úlcera en el esófago distal era la incompetencia cardíal que hacía que los ácidos del estómago entorpecieran la cicatrización de la lesión esofágica (31). Los factores de riesgo asociados a la aparición del epitelio columnar en el esófago distal son: a) la presencia de reflujo gastroesofágico con ácido y pepsina; b) la incompetencia acusada del esfínter esofágico inferior; c) la presencia de reflujo alcalino; d) la hipersecreción ácida gástrica; e) el trastorno motor del cuerpo esofágico con retraso en el aclaramiento ácido; f) la disminución en la sensibilidad del esófago; y g) el consumo de alcohol. El reflujo alcalino o reflujo duodenogástrico, inicialmente investigado por el grupo de DeMeester (32) con pHmetría esofágica de 24 horas, ha sido confirmado posteriormente como asociado al esófago de Barrett mediante estudios isotópicos, y sobre todo por la publicación de casos clínicos en los que aparece epitelio columnar en el esófago distal tras gastrectomía total (33). Stoker y Williams (34) sugieren que la causa de la lesión de la mucosa esofágica que precede a la metaplasia gástrica es la mezcla de los jugos gástrico y duodenal, con un sinergismo entre las secreciones ácida y alcalina produciendo la lesión intracelular. La enorme importancia del reflujo alcalino como coadyuvante en la formación –y probablemente en la degeneración– del esófago de Barrett radica en que obliga a un replanteamiento del tratamiento de la ERGE en los pacientes con Barrett, ya que es preciso bloquear tanto el ácido –con inhibidores de la bomba de protones– como los álcalis.

Entre el resto de los factores de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett merece la pena destacar la hiposensibilidad del esófago, lo que justifica que los pacientes con esófago de Barrett normalmente busquen consulta médica cuando desarrollan complicaciones del mismo, como úlceras, hemorragia, estenosis o adenocarcinoma.

La evolución del esófago de Barrett hacia el cáncer está siendo estudiada profundamente, pero aún no se conocen con claridad los mecanismos que subyacen a esta degeneración. En el momento actual solamente se puede distinguir el grupo de mayor riesgo tumoral por medio de marcadores morfológicos, principalmente la displasia epitelial (35). La displasia ha sido definida por Riddell y cols. (36) como un epitelio inequívocamente neoplásico estrictamente confinado por dentro de la membrana basal de la glándula sobre la que asienta. Esta definición, inicialmente introducida para la enfermedad inflamatoria intestinal, ha sido adoptada para el estudio del epitelio columnar esofágico. La displasia incluye cambios en la arquitectura tisular, como la distorsión glandular, extensiones papilares en la luz de las glándulas y configuración villiforme de la superficie mucosa, y alteraciones citológicas, como variación en el tamaño y forma de los núcleos, aumento de los nucleo-

los, aumento de la relación núcleo/citoplasma, hiperchromatismo y aumento del número de mitosis. Aunque tradicionalmente se clasificaba la displasia en tres grados (de bajo grado, moderada y de alto grado), en la actualidad no se considera la etapa intermedia, existiendo por tanto displasia de bajo o de alto grado. En ocasiones se considera también el término “indefinido para displasia”. El término carcinoma *in situ* es indistinguible de displasia de alto grado (37). El carcinoma intramucoso es aquel en el que las células neoplásicas ya han atravesado la membrana basal hacia la lámina propia, y se acompaña de una pequeña posibilidad de invasión linfática regional.

De manera paralela a la progresión morfológica detectable en biopsias endoscópicas del esófago de Barrett, existen cambios moleculares reconocibles que acompañan a la secuencia displasia-carcinoma. La evolución no está tan bien caracterizada como la de la secuencia adenoma-carcinoma en la carcinogénesis colorrectal. Hanahan y Weinberg (38) han propuesto la necesidad de seis grandes cambios en las células para convertirse en malignas: la presencia de señales de crecimiento celular, la elusión de las señales de inhibición del crecimiento, la anulación de la apoptosis, la replicación sin límite, la angiogénesis y la invasión. Como base molecular de todos estos cambios se han reconocido distintas anomalías, entre las que se encuentran la expresión de Ki67 como marcador de proliferación celular, la pérdida de heterocigosidad en 9p (p16) y la hipermetilación de p16, la alteración en la expresión de las ciclinas D1 y E, la amplificación de EGFR, la sobreexpresión de c-erbB2, las mutaciones en p53, APC y Rb, la alteración en la expresión de cadherina-E y  $\beta$  catenina, la expresión de telomerasa, las alteraciones en bcl-2 y bax, etc.

Ya hemos comentado que la transformación neoplásica en el Barrett no está tan aclarada como en el colon; el objetivo es conocer cómo y por qué se producen los distintos pasos evolutivos en la carcinogénesis del esófago de Barrett, pero en la actualidad solamente podemos comentar la presencia de alteraciones moleculares en distintas etapas evolutivas, siendo conscientes de que pueden ser causa o consecuencia de la malignización.

Uno de los primeros cambios que se pueden detectar es la presencia de aneuploidía, es decir, un número de cromosomas distinto a 2N, que se reconoce por medio de la citometría de flujo. La aneuploidía no se relaciona con ninguna alteración concreta de los genes expuestos anteriormente, sino que refleja grandes alteraciones en la secuencia de DNA motivadas por la presencia de inestabilidad genómica. Más del 90% de las lesiones con displasia de alto grado o adenocarcinoma sobre esófago de Barrett muestran aneuploidía en sus células, y esta aneuploidía podría ser diagnosticada en biopsias que no revelaran la presencia de displasia de alto grado en la microscopía con técnicas convencionales. Supone así la citometría de flujo un arma que sirve para el diagnóstico precoz o la sospecha de displasia de alto grado-adenocarcinoma. La técnica no se ha generalizado porque aunque hay grupos que encuentran gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de progresión tumo-

ral, estos resultados no han sido reproducidos por otros autores (3-41).

Los marcadores de proliferación celular son también de los más precoces en revelar la existencia de progresión neoplásica. Los más importantes son PCNA y Ki67, pero aunque sensibles, las técnicas inmunohistoquímicas que revelan su sobreexpresión son poco específicas, lo que resta valor en la clínica diaria (42).

Y llegamos al protagonista omnipresente en las neoplasias humanas, el p53, que se expresa en mucosa metaplásica, y que conforme progresa la transformación tumoral va presentando más y más alteraciones. Las pérdidas alélicas en 17p son las más precoces, anteriores a las acontecidas en APC (5q), y son fácilmente detectables por técnicas inmunohistoquímicas. La mucosa metaplásica no displásica presenta sobreexpresión de p53 en muy bajo porcentaje, alrededor de un 5%, porcentaje que aumenta a un 10-20% en la displasia de bajo grado y a más de un 60% en displasia de alto grado y adenocarcinoma (43). Los primeros resultados en estudios retrospectivos han motivado investigaciones prospectivas que demuestran cómo la secuencia de acontecimientos morfológicos va precedida por alteraciones moleculares en p53: Kim (44) y Younes (45) publican dos estudios que reúnen 97 pacientes, de los cuales 9 desarrollan displasia de alto grado o carcinoma, incluyendo 8 de 13 con biopsia con p53 positiva, y solamente 1 entre 84 con p53 negativo. Weston (46) posteriormente ha confirmado estos resultados y ha demostrado cómo los enfermos en los que se detecta alteración en la expresión de p53 progresan más fácilmente a displasia de alto grado y adenocarcinoma.

#### TABACO

El hábito tabáquico, igual que sucedía con el carcinoma epidermoide, también parece constituir un factor de riesgo para padecer adenocarcinoma de esófago (47). El riesgo para el fumador duplica al de la población no fumadora, y está relacionado con la cantidad de tabaco fumado. Así como en el cáncer escamoso y también en el de pulmón, el abandono del hábito supone una disminución brusca del riesgo de cáncer, en lo que respecta al adenocarcinoma el riesgo sigue incrementado aún tras 30 años después del abandono del tabaco.

#### ALCOHOL

Aunque se ha comunicado la posible relación entre el alcoholismo y el desarrollo de adenocarcinoma de esófago, hasta el momento ningún estudio observacional ha podido obtener datos concluyentes a este respecto. Hoy por hoy no se puede asegurar que el alcohol influya en la carcinogénesis de este tipo de tumores.

#### OBESIDAD

La obesidad, una enfermedad crónica e incurable, que se ha convertido en la epidemia del siglo XXI,

constituye un factor de riesgo para multitud de enfermedades, entre las que se encuentran algunas neoplasias malignas, como son el carcinoma colorrectal, el carcinoma de mama en la mujer postmenopáusica, el cáncer de endometrio, de vesícula, de próstata, de vejiga urinaria, de tiroides y los tumores de tejido conectivo (29). Recientemente, en un estudio multicéntrico se ha puesto de manifiesto que el exceso de peso eleva el riesgo de padecer adenocarcinoma de esófago (48), con incremento progresivo conforme asciende el índice de masa corporal (IMC); parece incrementar ligeramente también el riesgo de padecer tumores de la unión gastroesofágica pero no influye sobre los tumores epidermoides ni sobre los cánceres de estómago. La influencia de la obesidad sobre el adenocarcinoma de esófago se centra en las edades más jóvenes, y aunque se ha especulado con que la relación entre obesidad y desarrollo tumoral esté mediada por la presencia de reflujo gastroesofágico y hernia hiatal (ambos inducidos por el incremento de presión intraabdominal), hay trabajos que encuentran independencia entre ambos factores para facilitar la oncogénesis. De esta manera, se ha propuesto la selección de pacientes con reflujo severo y obesidad importante como candidatos a la práctica de seguimiento endoscópico estrecho.

#### DIETA

Al igual que con la obesidad, mucho se ha especulado con los factores dietéticos que regulan el riesgo de padecer adenocarcinoma esofágico. De manera opuesta a lo que ocurre con el carcinoma epidermoide, en el caso del adenocarcinoma no se habla de factores favorecedores, sino de factores protectores. La información se centra en el consumo de vitaminas de origen vegetal como protectores (49), quizás por su efecto antioxidante que neutralizaría las lesiones inducidas en el DNA por los radicales libres, como los producidos por el tabaco. Recientemente también se ha relacionado con el efecto antitumoral la dieta rica en fibra, fundamentalmente la fibra de los cereales, cuya acción se dirigiría a contrarrestar la de los nitritos.

#### HELICOBACTER PYLORI

Incluimos finalmente un comentario acerca de la relación del adenocarcinoma de esófago y la infección por *Helicobacter pylori* debido al gran protagonismo que tiene dicho germen sobre el órgano adyacente, el estómago. Si bien se reconoce unánimemente que el *Helicobacter pylori* es un carcinógeno para los tumores gástricos, la bacteria podría ser incluso un factor protector para el desarrollo de cáncer de esófago (29).

#### CONCLUSIONES

El esófago es un órgano caprichoso en lo referido a los tumores que sobre él se asientan. Quizás por su ori-

gen embriológico, desarrolla en su parte superior un tipo de tumores de intensa similitud con los cánceres de vía aérea, el *carcinoma epidermoide*. Es este un tumor asociado a factores de riesgo aceptados para el carcinoma broncogénico y los de cabeza y cuello, como son la adicción al tabaco y al alcohol, que se presenta en individuos generalmente de bajo nivel social y estado nutricional límite. Los mecanismos moleculares que favorecen el desarrollo de tumores epidermoides en el esófago son similares a los del cáncer de pulmón, estando liderados por las mutaciones en p53. Pero en el esófago distal aparece otro tipo de tumor, en este caso *adenocarcinoma*, de agresividad similar pero con claras diferencias etiológicas: manteniendo una relación con el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad y el reflujo son los protagonistas aquí de la inducción del desarrollo tumoral. Los cánceres de esófago distal se diferencian también, en etiología y comportamiento, de los tumores inmediatamente adyacentes, los cánceres de la unión gastroesofágica tipo II y III de Siewert (50).

El desarrollo molecular de los cánceres de esófago y la unión gastroesofágica probablemente esconda la llave del tratamiento más adecuado de cada tipo de tumor, al igual que la selección de los grupos de alto riesgo que se beneficiarán de un programa de seguimiento adecuado.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Sánchez-Pernaute  
Servicio de Cirugía II, 7ª planta, ala Norte  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Martín Lago, s/n.  
28040 Madrid  
e-mail: asanchezp.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al., editors. SEER cancer statistics review, 1975-2001. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2004.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al.; EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14: v61-v118.
- Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 2-8.
- Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006; 17: 2-9.
- Aragones N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, et al. Oesophageal cancer mortality in Spain: A spatial analysis. *BMC Cancer* 2007; 7: 3-28.
- Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 285-94.
- Garavello W, Negri E, Talamini R, Levi F, Zambon P, Dal Maso L, et al. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1390-3.
- Lee CH, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Huang HL, et al. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer* 2005; 113: 475-82.
- Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Donq ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005; 113: 456-63.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-56.
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 450-64.
- Tricker AR, Preussmann R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: Occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutant Res* 1991; 259: 277-89.
- Tricker AR. N-nitroso compounds and man: Sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 266-8.
- Hotchkiss JH. Preformed N-nitroso compounds in foods and beverages. *Cancer Surv* 1989; 8: 295-321.
- Jansson C, Johansson AL, Nyren O, Lagergren J. Socioeconomic factors and risk of esophageal adenocarcinoma: A nationwide Swedish case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1754-61.
- Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
- Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K. Role of cyclooxygenase-2 in the carcinogenesis of gastrointestinal tract cancers: A review and report of personal experience. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1336-45.
- Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 721-8.
- Hollstein MC, Metcalf RA, Welch JA, Montesano R, Harris CC. Frequent mutation of the p53 gene in human esophageal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9958-61.
- Lehrbach DM, Nita ME, Ceconello I, Clinical Genomics of Esophageal Cancer Group. Molecular aspects of esophageal squamous cell carcinoma carcinogenesis. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 256-61.
- Shimada Y, Imamura M, Shibagaki I, Tanaka H, Miyahara T, Kato M, et al. Genetic alterations in patients with esophageal cancer with short- and long-term survival rates after curative esophagectomy. *Ann Surg* 1997; 226: 162-8.
- Nita ME, Nagawa H, Tominaga O, Tsuno N, Hatano K, Kitayama J, et al. p21Waf1/Cip expression is a prognostic marker in curatively resected esophageal squamous cell carcinoma, but not p27Kip1, p53, or Rb. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 481-8.
- Dang CV. C-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1-11.
- Seok-Hyun K, Nakagawa H, Navaraj A, Naomoto Y, Klein-Szanto AJP, Rustgi AK, et al. Tumorigenic conversion of primary human esophageal epithelial cells using oncogene combinations in the absence of exogenous ras. *Cancer Res* 2006; 66: 10415-24.

27. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142-6.
28. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995; 274: 474-7.
29. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 92: 151-9.
30. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 1972-81.
31. Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132: 240-65.
32. DeMeester TR, Attwood SE, Smyrk TC, Therkildsen DH, Hinder RA. Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 1990; 212: 528-40.
33. Meyer W, Vollmar F, Bar W. Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to its pathogenesis. *Endoscopy* 1979; 11: 121-6.
34. Stoker DL, Williams JG. Alkaline reflux oesophagitis. *Gut* 1991; 32: 1090-2.
35. Geboes K, Van Eyken P. The diagnosis of dysplasia and malignancy in Barrett's oesophagus. *Histopathology* 2000; 37: 99-107.
36. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appleman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-68.
37. Fléjou J-F. Barrett's oesophagus: From metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 2005; 54: 6-12.
38. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
39. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1669-76.
40. Teodori L, Gohde W, Persiani M, Ferrario F, Tirindelli Danesi D, Scarpignato C, et al. DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia-free Barrett's esophagus: Thirteen-year follow-up study on a cohort of patients. *Cytometry* 1998; 34: 257-63.
41. Fennerty MB, Sampliner RE, Way D, Riddell R, Steinbronn K, Garewal HS. Discordance between flow cytometry abnormalities and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1989; 97: 815-20.
42. Hong MK, Laskin WB, Herman BE, Johnston MH, Vargo JJ, Steinberg SM, et al. Expansion of the Ki67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer* 1995; 75: 423-9.
43. Chatelain D, Flejou JF. High-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus: Histological mapping and expression of p53, p21 and Bcl-2 oncoproteins. *Virchows Arch* 2003; 442: 18-24.
44. Kim R, Clarke MR, Melhem MF, Young MA, Vanbibber MM, Safatle-Ribeiro U Jr, et al. Expression of p53, PCNA, and C-erbB-2 in Barrett's metaplasia and adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2453-62.
45. Younes M, Ertan A, Lechago LV, Somoano JR, Lechago J. p53 protein accumulation is a specific marker of malignant potential in Barrett's metaplasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 697-701.
46. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: Immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1355-62.
47. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
48. Chow W-H, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 150-5.
49. Zhang Z-F, Kurtz RC, Yu G-P, Sun M, Gargon N, Karpeh M Jr, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: The role of diet. *Nutr Cancer* 1997; 27: 298-309.
50. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-9.

# Estadificación del cáncer de esófago

M. A. GÓMEZ ESPAÑA, R. SERRANO BLANCH, E. ARANDA AGUILAR

*Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

## RESUMEN

El cáncer de esófago, aunque es una neoplasia poco frecuente, tiene una elevada mortalidad, siendo la supervivencia global del 5-30% a los 5 años.

En los últimos años se han incorporado nuevas técnicas diagnósticas como ecoendoscopia, TAC helicoidal, PET, TAC-PET, que nos están ayudando a una mejor estadificación y por tanto a un mejor conocimiento del pronóstico de los pacientes para poder establecer la mejor estrategia terapéutica.

Hoy por hoy, se han mejorado y ampliado las opciones de tratamiento con la incorporación de nuevos fármacos y combinaciones, diferentes estrategias de tratamiento (cirugía radical o paliativa, neoadyuvancia, quimio-radioterapia concomitante o secuencial, quimioterapia o radioterapia paliativa) y por otro lado, un mayor conocimiento de la biología molecular y la aparición de fármacos dirigidos contra dianas específicas; buscando siempre un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica y en definitiva mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de esófago. Diagnóstico. Estadificación. Pronóstico.

## ABSTRACT

*Esophageal cancer is a serious form of cancer not frequent but with high mortality, being the global survival about 5-30% at five years.*

*During last ten years the development for new imaging techniques (like endoscopic ultrasonographic, helical CT, PET, PET-SCAN) helping us to a better staging and therefore for a better knowledge of patients' prognostic to stablish different treatments options: new surgery techniques, chemotherapy, chemoradiotherapy (concomitant/sequential), new targets, palliative options. The primary goal of this is to choose the best treatment option improving overall survival and quality of live of patients.*

**KEY WORDS:** *Esophageal cancer. Diagnosis. Staging. Prognostic.*

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de esta neoplasia difiere entre países y razas. En la unión Europea se diagnosticaron 32.000 casos con 25.000 muertes en el año 2004 (1); en Estados Unidos se ha estimado 14.550 casos nuevos con mortalidad de 13.770. La incidencia en España es de 5 casos

por 100.000 varones y menos de 0,5 en mujeres (2).

Es más frecuente en el sexo masculino y con mayor incidencia entre los 55 y 65 años. El pronóstico es malo con una supervivencia global a los 5 años en torno al 5-30% (Tabla I).

El carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma constituyen el 95% de todos los tumores esofágicos,

TABLA I  
SUPERVIVENCIA CÁNCER ESÓFAGO

<i>Estadios</i>	<i>Supervivencia 5 años (%)</i>
0	80
I	50
II	23
III	8
IV	< 5

mientras que la incidencia del epidermoide se ha mantenido estable o incluso en descenso, se ha producido un incremento rápido del adenocarcinoma sobre todo en países occidentales, en hombres de raza blanca y en los de localización distal; el 5% restante lo componen carcinomas indiferenciados, carcinoides, leiomiomas, melanoma y rhabdomyosarcoma entre otros (3).

Actualmente existen controversias acerca de la estadificación de los adenocarcinomas de la unión gastroesofágica. Siewert propone una clasificación basada en las características demográficas y morfológicas tumorales que podría servir de base para establecer correlaciones clínico-patológicas y clínico-moleculares (4).

Mediante la estadificación lo que estamos buscando es el establecimiento de un pronóstico para realizar el mejor tratamiento. Para ello además es necesario el conocimiento de otros factores pronósticos como los clínicos, patológicos y moleculares y de factores predictivos de respuesta.

En la presente actualización revisaremos los aspectos más destacables de dichos factores pronósticos así como de la estadificación de esta neoplasia.

#### FACTORES PRONÓSTICOS

Factor pronóstico se define como aquellos datos que nos informan acerca de la posible evolución de una enfermedad como características del paciente, del tumor, de la clínica y diagnóstico, referido a determinados intervalos de tiempo como supervivencia global o intervalo libre de recaída. Nos puede ayudar a identificar determinados pacientes de alto riesgo de recaída y así poder proponer un tratamiento adyuvante. Para que una variable adquiera el calificativo de valor pronóstico y poder utilizarla en la práctica o en nuevos estudios ha de demostrar: estrecha relación con el pronóstico del paciente, información que vaya más allá de la suministrada por los factores pronósticos convencionales y que el método utilizado para definirla sea reproducible y su determinación factible.

A diferencia del factor pronóstico el factor predictivo de respuesta nos va a ayudar a la elección del mejor tratamiento.

El estudio de estos factores es la base en la que se fundamenta la personalización de la terapéutica. En el cáncer esofágico, al igual que en otras neoplasias, los

objetivos que se persiguen son: predecir la posibilidad de invasión regional o sistémica, la efectividad de un tratamiento quirúrgico, la respuesta al tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas, el patrón de recurrencias y la supervivencia.

#### RELACIONADOS CON EL PACIENTE

En los diferentes estudios epidemiológicos se ha observado un mejor pronóstico en mujeres y en jóvenes, aunque los resultados son contradictorios (5). La justificación de edad temprana básicamente se debe a una mejor tolerancia al tratamiento multidisciplinar y a una mejor evolución. No obstante, estudios realizados en otras neoplasias, como cáncer de colon en edades avanzadas, observan que no existe mayor toxicidad. Quizás el factor determinante sea más que la edad biológica la edad cronológica y la comorbilidad. Trumper estudia la eficacia y tolerabilidad en pacientes mayores en un trabajo donde se analizaron 3 ensayos clínicos de cáncer esofago-gástrico y los mayores de 70 años tuvieron similares tasas de respuestas, supervivencia y control sintomático que el grupo de menores de 70 años sin aumentar la toxicidad (6).

Generalmente al diagnóstico de carcinoma esofágico, que suele ser tardío, los pacientes presentan malnutrición, con pérdida de peso superior al 10% inicial, siendo este uno de los factores pronósticos clínicos más desfavorables. De ahí que en los últimos años el soporte nutricional sea un factor importante a tener en cuenta dentro de la terapéutica de estos pacientes.

Otros factores clínicos asociados a diagnóstico de enfermedad avanzada, y por tanto de peor pronóstico, suele ser la presencia de disfagia, la cual se correlaciona con el estado nutricional.

Aunque la presencia de esófago de Barrett predispone al desarrollo de neoplasia esofágica, por sí mismo no es un factor pronóstico desfavorable (7).

#### RELACIONADOS CON EL TUMOR

La localización cervical es un factor pronóstico desfavorable, debido a la alta morbimortalidad para la resección quirúrgica completa, asociada además al estado general del paciente y a la malnutrición presente, por tanto, generalmente se requirieron otras pautas de tratamiento diferentes como son la quimioterapia y/o radioterapia (8).

Clásicamente el subtipo histológico adenocarcinoma de tercio inferior o de la unión se asociaba a un peor pronóstico con respecto al epidermoide. Gracias a los avances en las estrategias de tratamiento y a una menor invasividad linfática de estos tipos histológicos, la supervivencia a largo plazo se ha igualado incluso mejorado con respecto a los epidermoides, siendo de 42 frente al 30% a los 5 años (9).

Con respecto al grado de diferenciación, los carcinomas indiferenciados, aunque son escasos en el esófago, se han asociado a peor pronóstico. Conforme han avan-

zados las técnicas y el estudio histopatológico, la mayoría de estos carcinomas indiferenciados, pueden englobarse dentro de los otros subtipos, aunque no se debe olvidar la subjetividad del observador en algunas ocasiones.

La longitud del tumor es un factor pronóstico independiente, aquellos mayores de 5 cm tienen peor pronóstico con supervivencia inferior al 10% a los 5 años y una probabilidad de presentar metástasis de hasta un 75% de los casos (5).

Con respecto al aspecto morfológico macroscópico se distinguen 3 formas: proliferativa o exofítica, infiltrante ulcerativa o endofítica, y mixta. De ellos los exofíticos se relacionan con mejores respuestas al tratamiento y mayor supervivencia (10).

#### ESTADIFICACIÓN

El sistema más utilizado y mejor correlacionado con el pronóstico es el TNM, última edición revisada *International Union Against Cancer (UICC)* (11) (Tabla II).

El grado de profundidad a través de la pared del esófago viene definido por el T en la clasificación del TNM, de tal forma que cuando el tumor invade la submucosa, pero no la sobrepasa, queda englobado dentro del T<sub>1</sub>; si no sobrepasa muscular propia es T<sub>2</sub>; cuando invade adventicia sería T<sub>3</sub>, y si se afectan las estructuras adyacentes se engloba dentro del T<sub>4</sub>.

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes, con supervivencias que van de un 50 a un 20% cuando existe afectación ganglionar. No sólo es la afectación ganglionar factor pronóstico sino también el número de ganglios afectados y la relación existente entre el número de ganglios afectados y número de resecaos. El tamaño ganglionar también se correlaciona con el pronóstico, siendo peor en aquellos mayores a 10 mm. La presencia de más de 5 ganglios afectados se correlaciona con progresión de más de un 80% de los casos (5,12). Se define en el TNM mediante el N: N0 cuando no existe afectación ganglionar, y N1 refleja la presencia de ganglios afectados. Cuanto mayor sea el número de ganglios resecaos mayor fiabilidad de pronóstico nos ofrecerá la definición del N, se sugiere que el número total de ganglios a resecaos sería superior a 15 (13).

Dentro del TNM es la presencia de metástasis a distancia definida por el M. Se incluyen la presencia de afectación de ganglios linfáticos celiacos en el cáncer de esófago inferior y de ganglios cervicales en el esófago superior definido como M1a. Se clasifica como M1b la presencia de metástasis a distancia y ganglios no regionales en los de localización en esófago medio. Es el factor pronóstico más importante; la mediana de supervivencia de aquellos con presencia de metástasis a distancia es inferior a 1 año, independientemente de otros factores pronósticos como tratamiento realizado, tipo histológico y localización. Los órganos más frecuentemente afectados por metástasis son pulmón, hígado y hueso.

TABLA II  
CLASIFICACIÓN TNM. ESTADIOS

<i>T: Tumor primario</i>	
Tx: no se puede evaluar el tumor primario	
T <sub>0</sub> : no existen signos de tumor primario	
T <sub>is</sub> : carcinoma <i>in situ</i>	
T <sub>1</sub> : tumor que invade lámina propia o submucosa	
T <sub>2</sub> : invade muscular	
T <sub>3</sub> : invade adventicia	
T <sub>4</sub> : invade estructuras adyacentes	
<i>N: Ganglios linfáticos regionales</i>	
N <sub>x</sub> : no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	
N <sub>0</sub> : no se demuestran metástasis ganglionares regionales	
N <sub>1</sub> : metástasis ganglionares regionales	
Nota: los ganglios considerados como regionales dependen de la localización de tumor	
<i>M: Presencia de metástasis a distancia</i>	
M <sub>0</sub> : no metástasis a distancia	
M <sub>1</sub> : presencia de metástasis a distancia	
<i>-Para tumores de esófago inferior:</i>	
M <sub>1a</sub> Metástasis en ganglios linfáticos celiacos	
M <sub>1b</sub> Otras metástasis a distancia	
<i>-Para tumores de esófago superior:</i>	
M <sub>1a</sub> Metástasis en ganglios linfáticos cervicales	
M <sub>1b</sub> Otras metástasis a distancia	
<i>-Para tumores de esófago medio:</i>	
M <sub>1a</sub> No aplicable	
M <sub>1b</sub> Metástasis en ganglios no regionales u otras metástasis a distancia	
<i>Estadios</i>	
Estadio 0	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IIA	T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IIB	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
Estadio III	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ; T <sub>4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IV	Cualquier T, Cualquier N, M <sub>1</sub>
Estadio IVA	Cualquier T, Cualquier N, M <sub>1a</sub>
Estadio IVB	Cualquier T, Cualquier N, M <sub>1b</sub>

## ALTERACIONES MOLECULARES

Gracias al desarrollo de la biología molecular cada vez conocemos más acerca del proceso de carcinogénesis de los diferentes tumores. Sin embargo, aún no está definido el papel que pueda tener en la evolución y pronóstico del cáncer esofágico.

Conocemos alteraciones genéticas a todos los niveles: ciclo celular, apoptosis, adhesión, proliferación, anomalías en número y contenido de ADN de los cromosomas, señalización y transmisión de señales. No obstante debido al papel multifactorial de dichas alteraciones, resulta casi imposible conocer la evolución del tumor conociendo alteraciones aisladas. En la actualidad se está estudiando el análisis conjunto de dichas alteraciones.

Los avances en las técnicas de estudio de estas alteraciones moleculares son importantes, aunque la inmunohistoquímica sigue siendo la más utilizada con sus inconvenientes, como pueden ser la subjetividad del observador y la determinación semicuantitativa. Otras como PCR sobre tejido fresco y parafinado y estudio de polimorfismo en sangre periférica se están incorporando al estudio.

Aunque se conocen numerosas alteraciones relacionadas con el pronóstico, y útiles como predictores de respuestas, la mayoría se han realizado en estudios retrospectivos y necesitan de validación en estudios prospectivos (14) (Tablas III y IV).

## RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Debido al diagnóstico tardío de la enfermedad, la cirugía a pesar de ser el único tratamiento curativo obtiene resultados pobres siendo en la mayoría de los

casos el tratamiento paliativo la única opción terapéutica. La resección completa es un factor de buen pronóstico sobre todo si se asocia a un buen ECOG y a un buen estado nutricional.

## DIAGNÓSTICO

Tras la sospecha clínica, el primer paso a seguir sería la realización de una exploración física completa, incluyendo regiones ganglionares sobre todo supraclaviculares, cervicales y axilares. Generalmente suele ser anodina y tan sólo detectamos una pérdida de peso. Cuando la enfermedad se encuentra diseminada sí que podemos encontrar signos de dicha afectación, como la presencia de hepatomegalia, ascitis, derrame pleural, etc. Es necesario incluir en la exploración inicial el estudio ORL dada la incidencia de segundas neoplasias.

Dentro del estudio de laboratorio se debe incluir la realización de hematimetría donde puede encontrarse anemia microcítica o megaloblástica; una bioquímica general, en la cual debido a la malnutrición puede existir hipoalbuminemia y alargamiento del tiempo de protrombina o por propia afectación hepática donde además podemos encontrar elevación de fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasas. Otras alteraciones como hipercalcemia pueden ser consecuencia de la presencia de metástasis óseas o síndrome paraneoplásico.

## ESTUDIO BARITADO

El esofagograma de doble contraste permite por un lado la localización de la lesión, longitud, presencia o

TABLA III  
FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Receptor factor crecimiento	↑ Expresión proteína EGFR	↑ Recurrencia local ↑ T y N* ↓ Supervivencia
Angiogénicos	↑ Expresión proteína Cox-2	↓ Metástasis ↓ Estadio ↑ T y N
	↑ Expresión proteína VEGF	↑ Estadio ↓ Supervivencia
Genes supresores de tumores	↑ Expresión proteína p53	↓ Supervivencia
Reguladores de ciclo celular	↑ Expresión proteína p21	↑ Supervivencia
Reparadores ADN	↓ Expresión gen ERCC-1	↑ Riesgo recurrencia ↓ Supervivencia
Apoptosis	↑ Expresión proteína Bax	↑ Supervivencia

TABLA IV  
FACTORES MOLECULARES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

		<i>Respuesta a neoadyuvancia</i>
Receptor factor crecimiento	↓ Expresión gen/proteína Her2/neu	↑
Angiogénicos	↑ Expresión proteína Cox-2	↓
	↓ Expresión proteína VEGF	↑
	↓ TP	↑
Genes supresores de tumores	Expresión proteína p53 negativa/positiva (controvertido)	↓↑
Reguladores de ciclo celular	↑ Expresión proteína p21	↑
Reparadores ADN	↓ Expresión gen ERCC-1	↑
Apoptosis	↓ Expresión gen Survivina	↑

no de fístulas, características del tumor y motilidad del órgano, afectación de cardias y compromiso de la luz. No obstante tiene sus inconvenientes, pudiendo pasar desapercibidas lesiones en estadios iniciales o dificultad en la interpretación en edades avanzadas por alteraciones en la motilidad propias de la edad. La imagen más frecuente es la presencia de una masa intraluminal, aunque también puede observarse una estenosis. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la acalasia, estenosis benignas y candidiasis esofágicas entre otros. La especificidad del estudio baritado es similar a la endoscopia aunque esta nos va a permitir obtener muestras para el estudio histológico (15).

#### ENDOSCOPIA ALTA

Es la prueba de elección ante la sospecha de neoplasia esofágica. Se recomienda la endoscopia con tubo flexible frente al endoscopio rígido. Esta nos va a informar de la localización de la lesión, debiendo precisar siempre que se pueda la distancia desde los incisivos, el extremo proximal y distal del tumor así como de la región cardial; la longitud si no existe estenosis que impida el paso del endoscopio; el aspecto macroscópico de la lesión y la toma de biopsias, recomendándose la toma múltiple de biopsias para aumentar la rentabilidad diagnóstica, entre 7 y 10 junto al cepillado con citología. La citología ayuda al diagnóstico y por tanto debe ser complementaria a la biopsia nunca sustituirla, y ayuda a determinar la resecabilidad (16).

#### ECO-ENDOSCOPIA

Añade al estudio endoscópico la evaluación de la infiltración a través de la pared y el estudio de la afectación ganglionar al igual que la invasión de órganos vecinos. Requiere mayor experiencia del examinador que la endoscopia convencional.

Esta técnica tiene una resolución espacial por debajo de 0,2 mm, diferenciando las 5 capas del esófago (mucosa, *muscularis mucosae*, submucosa, muscular propia y adventicia) empleando una frecuencia de 7,5 MHz. Se pueden utilizar distintas frecuencias, aunque a mayor frecuencia menor penetración a través de la pared, no superando los 3 cm a través de la pared las minisondas de alta frecuencia. El uso de estas altas frecuencias aumenta la rentabilidad de lesiones iniciales. Su empleo debe realizarse tras la endoscopia con toma de biopsia y su utilización puede estar limitada por la presencia de estenosis.

Las características ecoendoscópicas de afectación ganglionar a frecuencias de 7,5 MHz vienen definidas por: mayor a 10 mm, redondeados, bien delimitados, heterogéneos e hipoecogénicos, aunque sólo se cumplen todas estas características en un 25% de los afectados; se definirían como benignos o baja sospecha de malignidad aquellos  $\leq 5$  mm, elípticos, de bordes borrosos, homogéneos e hiperecogénicos (17).

Numerosos estudios han demostrado que la ecoendoscopia es superior a la TAC para el estudio de la afectación locorregional, con una precisión para el T del 85-90% y para el N del 75%. Además posibilitaría la realización de PAAF diagnóstica de estas adenopatías, lo cual aumentaría la rentabilidad diagnóstica sobre todo de las celiacas.

En la revisión de Kelly y cols., se incluyen 13 trabajos de cáncer esófago-gástrico o de la unión gastroesofágica, realizados entre 1981-1996, y se concluye que la rentabilidad de la ecoendoscopia es superior a la TAC para distinguir los T1 de T2 y de T3-4. En dicha revisión la ecoendoscopia ofrece una sensibilidad para el T que oscila entre 71,4-100% con especificidad 67,7-100% y para el N 59,5-97,2 y 40-100% respectivamente. En cuanto a la TAC para el T la sensibilidad es del 40-80% con especificidad 14,3-97,1%, y para N 40-79,3 y 25-66,7% respectivamente (18).

En una reciente revisión de Lightdale y cols., la seguridad de la ecoendoscopia para el T es mayor del 80%

siendo superior al 90% en los T3; siendo para el N de un 75%. La limitación fundamental es para la afectación a distancia y es poco adecuada para la valoración de la respuesta tras tratamiento con quimio- y/o radioterapia, ya que no puede distinguir entre fibrosis e inflamación postratamiento del tumor residual bajando la rentabilidad hasta un 40-50%, aunque se puede correlacionar la respuesta con reducción de más de 50% del diámetro tumoral (19).

#### RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Posibilita la valoración del mediastino, la afectación pleuro-pulmonar así como la existencia de signos de broncopatía crónica o cardiomegalia. Debe completarse el estudio con TAC torácico ya que es más sensible para la detección de metástasis pulmonares.

#### TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

Continúa siendo la exploración clave para determinar la actitud terapéutica a seguir. Es de gran utilidad para valorar la presencia de metástasis a distancia, la invasión de estructuras adyacentes, así como la afectación ganglionar. Permite la localización para la realización de biopsias o punción-aspiración con aguja fina dirigidas por TAC.

Posibilita la planificación de la radioterapia así como la evaluación de la respuesta al tratamiento, aunque no puede diferenciar entre enfermedad residual, edema o fibrosis postratamiento, por lo que no es la mejor técnica para valorar la respuesta locorregional.

Las limitaciones más importantes son la incapacidad para determinar la invasión del tumor primario y la escasa sensibilidad para predecir la presencia de metástasis ganglionares, ya que no puede distinguir entre hiperplasia reactiva y afectación tumoral.

No puede distinguir entre T1 y T2 y T3 macroscópicamente de adenopatías yuxtatalesionales sobre todo en pacientes caquéticos. Es más frecuente la infra- que la sobre-estadificación. Sí que puede predecir en un 80% de los casos la invasión de mediastino (20).

El tamaño ganglionar como criterio de afectación es deficiente, ya que en ocasiones son reflejo de hiperplasia reactiva. La exactitud de esta técnica para el diagnóstico de afectación ganglionar mediastínica oscila entre el 38 y el 70%. Adenopatías celiacas mayores de 8 mm son consideradas patológicas con una sensibilidad del 48% y especificidad del 93% (20). En diversas series la predicción de metástasis ganglionares tiene alta sensibilidad pero baja especificidad (21).

Diagnostica la presencia de metástasis hepáticas en > 80% de los casos, aunque pueden pasar desapercibidas lesiones < 1 cm y carcinomatosis peritoneal.

Westerterp y cols. realizan una revisión de 4 estudios con diagnóstico de carcinoma de esófago (adenocarcinoma y carcinomas epidermoides) estadios I a IV tratados con quimioterapia o quimioradioterapia. En dos de ellos la sensibilidad de la TAC para la valoración de la

respuesta al tratamiento preoperatorio fue del 33 y 71% con una especificidad del 66 y 50% respectivamente (22).

#### RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Tiene escaso papel en el estudio de extensión en las neoplasias de esófago. A veces es utilizada para el estudio de la afectación de órganos adyacentes y estructuras vasculares (23).

No existe evidencia que la RNM tenga ventajas sobre la TAC torácica en la estadificación del cáncer esofágico. Sí que es útil en la valoración de hígado en pacientes con alergia a contraste intravenoso o en lesiones hepáticas, donde la TAC no puede aclarar su naturaleza (24). La resonancia endoluminal no tiene ventajas en la estadificación frente a la ecoendoscopia.

#### PET (TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES)

Representa un avance en las técnicas diagnósticas de imagen. A diferencia de la TAC, que sólo estudia determinadas áreas anatómicas, la PET permite el estudio de forma global pudiendo llegar a detectar hasta un 20% de metástasis no detectadas por TAC. Para la afectación locorregional tiene una sensibilidad del 50% y especificidad del 80%.

Tiene sus limitaciones como la presencia de metástasis menores de 1 cm y la localización anatómica de la afectación, siendo a veces difícil por esta técnica, problema que con la incorporación de la TAC-PET puede solventarse.

En relación al posible papel pronóstico, en el trabajo de Cerfolio y cols., donde se analizan 89 pacientes con cáncer esofágico en diferentes estadios (I a IV), se observa que aquellos tumores indiferenciados, estadios más avanzados, al igual que aquellos con supervivencias más cortas, tienen mayor SUV (*Standardized Uptake Value*), siendo este un factor pronóstico independiente, pudiendo predecir la supervivencia mejor que el TNM, por lo que sería útil para la elección del tratamiento (25).

Otra utilidad de la PET sería la valoración de la respuesta como se concluye en el trabajo retrospectivo de Ott y cols., donde los cambios en la actividad metabólica predicen las respuestas, recaídas y recurrencia. Aquellos con respuestas metabólicas tras primera PET, la cual se realiza antes del inicio del tratamiento y definida como reducción de más del 35% de la captación en la segunda PET programada a los 14 días, presentaban unas respuestas patológicas del 44% con un 70% de supervivencia a los 3 años, mientras que aquellos no respondedores la tasa de respuestas fueron del 5% y supervivencia de 35% a los 3 años. Ya que la valoración se hace de forma precoz, en aquellos no respondedores no se retrasaría la cirugía (26).

En el estudio prospectivo de Brücher y cols. se incluyeron 105 pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de esófago T3 N0/+ M0. Se realizó PET previo al inicio del tratamiento y a las 3-4 semanas de la

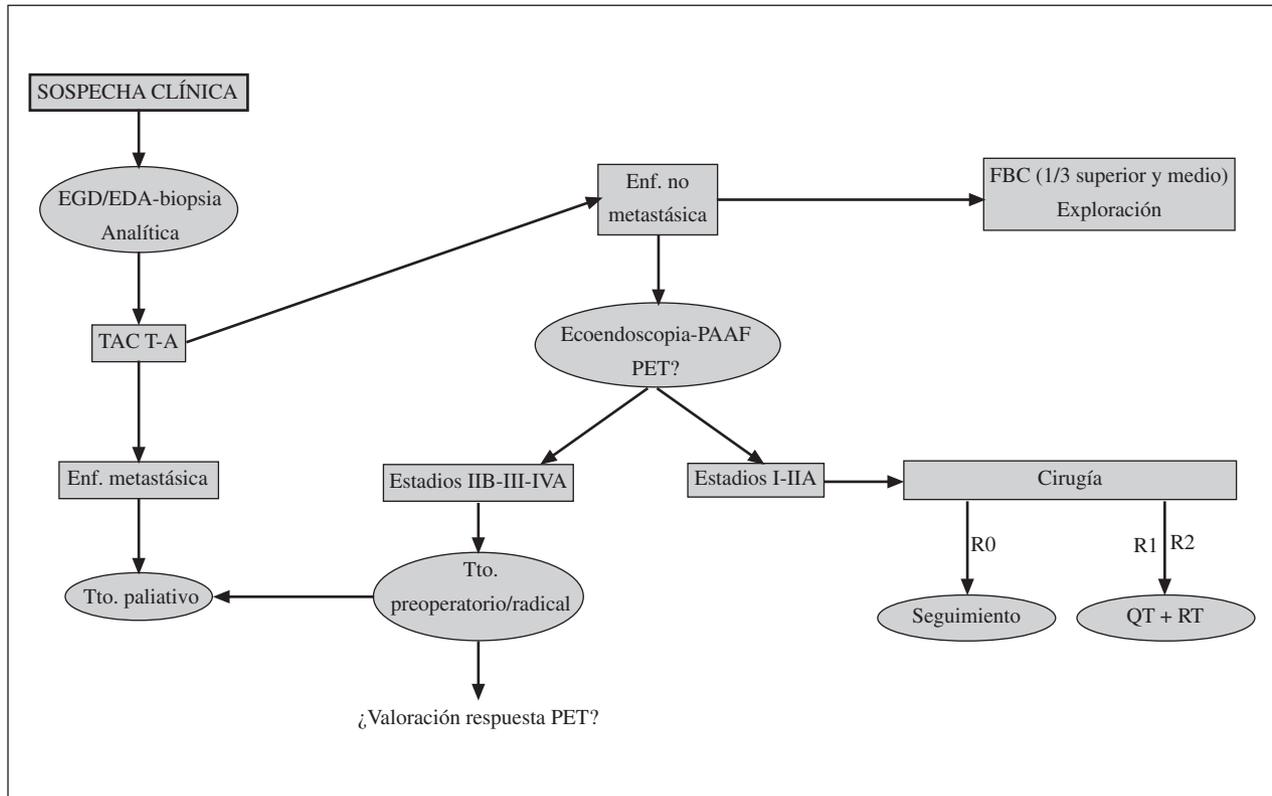


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico en carcinoma esofágico.

finalización del tratamiento con radioquimioterapia, aquellos respondedores por PET (disminución de la actividad metabólica en un 52%) tuvieron mayor intervalo libre de enfermedad y supervivencia respecto a los no respondedores, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Estos pacientes además fueron valorados con TAC y endoscopia no encontrando significación estadística entre las respuestas observadas en estas y la supervivencia. Los autores concluyen que la PET es factor pronóstico independiente de supervivencia (27).

#### LAPAROSCOPIA

La detección de afectación peritoneal es en ocasiones difícil con las técnicas de imagen convencionales. La realización de laparoscopia reduciría el porcentaje de laparotomías innecesarias. En casos seleccionados de pacientes sobre todo con localización de tercio distal esofágico, la laparoscopia con ecografía laparoscópica puede ayudar a definir el estadio y tomar la decisión de la mejor estrategia terapéutica a seguir. En el trabajo de Davies, en pacientes con carcinoma esofágico (T1-T4) la precisión diagnóstica de la ecografía laparoscópica fue del 71% para el T y 66% para el N (28).

#### FIBROBRONCOSCOPIA

Necesaria previa a la cirugía en tumores de tercio superior y medio; ya que la presencia de fístulas o invasión de tráquea contraindica la cirugía.

En la actualidad, con la combinación de la TAC y ecoendoscopia suele ser suficiente para descartar la presencia de infiltración del árbol traqueo-bronquial, quedando la broncoscopia reservada para aquellos casos dudosos o en los que no se han podido realizar las anteriores, por ejemplo por la presencia de estenosis que impida el estudio ecoendoscópico.

Se solicitarán otras pruebas en función de la sintomatología que presente el paciente: TAC craneal, ecocardiografía, gammagrafía ósea, etc. En la figura 1 se representa un posible algoritmo diagnóstico para el estudio de esta neoplasia.

#### CORRESPONDENCIA:

M. A. Gómez España  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Avda. Menéndez Pidal, s/n  
14004 Córdoba  
e-mail: magespanya@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 481-8.
2. Torres García A, Sánchez-Pernaute E, Pérez-Aguirre E, Hernando F, Díez L, Balibrea JL. Cáncer de esófago: epidemiología y factores etiológicos. *Rev Cáncer* 2000; 14: 219-26.
3. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Sem Oncol* 1999; 26: 2-8.
4. Siewert JR, Feith M, Werner M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-61.
5. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the US: The importance of tumor length and lymph node status. *Cancer* 2002; 95: 1434-43.
6. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hankis R, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42 (7): 827-34.
7. Illueca C, Llombart-Bosch A, Ferrando Cucarella J. Prognostic factors in Barrett's esophagus: An immunohistochemical and morphometric study of 120 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 726-37.
8. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S, Tanabe T. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg* 2002; 87: 38-44.
9. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons from more than 1.000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg* 2001; 234: 360-7.
10. Hambræus GM, Mercke CE, Willen R, Ranstam J, Samuelsson L. Prognostic factors influencing survival in combined radiotherapy and surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus with special reference to a histopathologic grading system. *Cancer* 1988; 62: 895-904.
11. Sobin LH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. New York: John Wiley; 2003.
12. Dhar DK, Tachibana M, Kinukawa N, Riruke M, Kohno H. The prognostic significance of lymph node size in patients with squamous esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 1010-6.
13. Fumagalli U. Panel of experts: Resectable surgery for cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2005; 1996: 30-8.
14. Vallböhmer D, Lenz HJ. Predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006; 19: 425-32.
15. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, et al. Double contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-45.
16. Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, Leighton JA, Faigel DO. For the standards of practice committee american society for gastrointestinal endoscopic. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 817-22.
17. Sobrino M. Ecografía endoscópica en la estadificación del carcinoma de esófago. *Oncología* 2004; 27 (4): 145-8.
18. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001; 49: 534-9.
19. Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (20): 4483-9.
20. Consigliere D, Chua L, Hui F. Computed tomography in the pre-operative evaluation of resectability and staging in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg* 1992; 158: 537-40.
21. Maerz LL, Debeney CW, López RR, MacConnell DB. Role of computed tomographic scans in the staging of esophageal and proximal gastric malignancies. *Am J Surg* 1993; 165: 558-60.
22. Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic. *Rev Radiol* 2005; 236: 841-51.
23. Takashima S, Takeuchi N, Shizaki H, et al. Carcinoma of the esophagus: CT versus MR imaging in determining resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 297-302.
24. Hagspiel KD, Neidle KFW, Eichenberger AC. Detection of liver metastases comparison of supermagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US and percutaneous US. *Radiol* 1995; 196: 471-8.
25. Cerfolio RJ, Bryant AS. Maximum Standardized Uptake Values on PET of esophageal cancer predicts stage, tumor biology and Survival. *Ann of Thoracic Surg* 2006; 82 (2): 391-5.
26. Ott K, Weber WA, Lordick F, Becker K, Busch R. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24 (29): 4692-8.
27. Brücher BL, Wieder H, Lordick F, Becker K, Weiss W, Busch R. Final report of assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients by 18-FDG-PET. *Pro Gastrointestinal Cancers Symposium* 2006: 3a.
28. Davies AR, Deans DAC, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006; 19: 496-503.

# Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago

A. J. TORRES GARCÍA, A. SÁNCHEZ-PERNAUTE, P. TALAVERA EGUIZABAL, E. PÉREZ AGUIRRE,  
B. IELPO, E. MARTÍN ANTONA, L. DÍEZ VALLADARES

*Servicio de Cirugía 2. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago constituye uno de los pilares básicos de la atención de los pacientes afectados de esta enfermedad. Su complejidad hace que, aún en la actualidad, existan diferentes estrategias aplicables a las diferentes situaciones clínicas. En el presente trabajo se comentan los criterios de operabilidad, reseccabilidad, estadiificación preoperatoria, así como los diferentes tipos de resección aplicables a estos pacientes, destacando las más recientes alternativas de la cirugía mínimamente invasiva.

Asimismo, se discuten los puntos de mayor controversia de la cirugía del cáncer de esófago: mayor o menor radicalidad de la linfadenectomía, vías de abordaje y elección del sustituto esofágico.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Esófago. Cirugía.

## SUMMARY

*Surgical treatment of oesophageal carcinoma is one of the basic pillars in the management of patients suffering from this disease. At present time, due to its complexity, there are different applicable strategies to different clinical situations. In this paper, we comment the operability, respectability and staging criteria. Also, all the surgical resection approaches are dealt with, including the new minimally invasive surgery approach.*

*Otherwise, we discuss the most controversial items about the surgical procedures of oesophageal carcinoma: more or less extended lymphadenectomy, surgical approach, and selection of the oesophageal substitute.*

**KEY WORDS:** Cancer. Esophagus. Surgery.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago ha sido el más tardío en desarrollarse entre los de los tumores del tubo digestivo. Este hecho es debido a la alta morbimortalidad que ha acompañado desde antiguo a la cirugía del esófago, tanto a las técnicas realizadas para el tratamiento de enfermedades benignas, como para las resecciones por cáncer.

El esófago es un tubo musculado que discurre por tres compartimentos anatómicos diferentes, originándose en la faringe y atravesando el cuello, el tórax y el abdomen, hasta finalizar en el estómago. El mayor problema con vistas a la resección lo constituye el tórax, lugar en que el órgano entra en contacto con la vía aérea, los grandes vasos mediastínicos y el corazón, así como las pleuras lateralmente. El acceso al tórax limitó históricamente la posibilidad de realizar cirugías exérecas sobre el esófago; cuando

se solventó este problema, principalmente gracias al desarrollo de la ventilación orotraqueal con presión positiva, se pusieron de manifiesto otros problemas relacionados con la esofaguectomía, como son los trastornos cardiorrespiratorios derivados de la lesión de la inervación parasimpática mediastínica, o los problemas anastomóticos secundarios a la carencia de una verdadera membrana serosa envolviendo al esófago y a la deficiente vascularización del injerto pediculado transpuesto para sustituir a la víscera reseçada.

La esofaguectomía sigue siendo la única posibilidad de "curación" o, al menos, de incremento de la supervivencia y paliación de la sintomatología que se puede ofrecer al paciente con un cáncer de esófago; y debido a la escasa repercusión sobre la supervivencia obtenida con los tratamientos adyuvantes a la resección (1), la técnica quirúrgica continúa su evolución en persecución de una mayor radicalidad, con cada vez mayores resecciones tanto linfáticas como de los tejidos periesofági-

cos. En los últimos años, se están evaluando diferentes estrategias de tratamiento multidisciplinarios, especialmente en tumores avanzados, con quimioterapia y/o radioterapia preoperatorios (2).

La cirugía del cáncer de esófago ha experimentado un cambio importante en el último decenio, principalmente debido a la introducción de métodos paliativos no quirúrgicos con alta eficacia y baja morbilidad, como son las prótesis autoexpandibles y la fulguración endoscópica con láser, métodos aplicables a pacientes con tumores no resecables o con mal estado general que contraindiquen la cirugía. Asimismo, la mejora de los cuidados médicos y de enfermería preoperatorios, los avances en los campos de la anestesia y de los cuidados intensivos, y la mejora, cómo no, de las técnicas quirúrgicas, han contribuido también a este cambio de las indicaciones quirúrgicas y de los resultados obtenidos, a corto y largo plazo. Más recientemente la implementación de la cirugía de mínimo acceso o mínimamente invasiva (la cirugía videoendoscópica: laparoscópica y toracoscópica) ha ampliado las alternativas a tener en cuenta a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago.

#### OPERABILIDAD

Hace escasamente dos décadas, tras el diagnóstico de un cáncer de esófago solamente se contemplaba un tratamiento posible, la cirugía, bien con intención resectiva o bien con intención paliativa. La elevada morbimortalidad de la cirugía paliativa en el cáncer de esófago, o bien la realización de una derivación o bien la simple práctica de una ostomía de alimentación, favoreció la difusión de los tratamientos con prótesis endoluminales, en principio rígidas y de colocación quirúrgica, y más adelante flexibles y de inserción endoscópica o radiológica. Con ello, la operabilidad de los pacientes con carcinoma esofágico ha disminuido sensiblemente. Solamente los pacientes con tumores potencialmente resecables y en buen estado deben ser sometidos hoy día a intervención quirúrgica.

Debido a la gran magnitud de la cirugía, son precisas para asegurar un buen resultado una adecuada función cardíaca y una buena reserva pulmonar, con abandono del tabaco al menos dos semanas antes de la intervención. La edad no es *per se* una contraindicación para la intervención, aunque lo pueden ser las condiciones cardiorrespiratorias presentes en los pacientes ancianos. La cirrosis hepática y la presencia de hipertensión portal se acompañan tras la esofagectomía de una elevadísima mortalidad, que hace impracticable la técnica en caso del conocimiento previo de la enfermedad, o cuando menos, obliga a una esofagectomía simple sin resección linfática asociada.

#### RESECABILIDAD

El paciente con disfagia es sometido como primera prueba a una endoscopia digestiva alta, que en el caso del cáncer de esófago consigue el diagnóstico y algunas aproximaciones sobre la resecabilidad de la lesión. Tras la endoscopia existe todo un arsenal de pruebas médicas y quirúrgicas a disposición del cirujano con vistas a la

realización de un preciso estudio de extensión. Entre ellas, las de más utilidad son la radiografía simple de tórax, el tránsito baritado, la ultrasonografía endoscópica, la broncoscopia, la tomografía axial computerizada, la resonancia magnética nuclear, la tomografía por emisión de positrones y la cirugía mínimamente invasiva.

Los hallazgos radiográficos del carcinoma esofágico son más la excepción que la norma. Las posibilidades de evaluar el esófago en una radiografía simple de tórax son limitadas, y solamente la existencia de signos indirectos, como es la presencia de un nivel hidroaéreo mediastínico o un engrosamiento de la línea paratraqueal posterior por encima de 6 mm, pueden ser orientativos hacia la presencia de un tumor esofágico. En realidad la mayor utilidad de la radiografía de tórax se centra en la estimación de la presencia o no de metástasis pulmonares.

El tránsito baritado, bien simple o bien con técnica de doble contraste, permite conocer la morfología completa de la lesión, la existencia de infiltración de la vía aérea por el paso de contraste a la misma, y la altura exacta del tumor, datos todos que apoyan la indicación quirúrgica y permiten elegir la técnica más adecuada.

La endoscopia digestiva, como ya hemos comentado, es la única prueba que consigue el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Recientemente, la incorporación al material endoscópico de un transductor de ultrasonidos, la ultrasonografía endoscópica, parece haberse convertido en la prueba más precisa para la evaluación preoperatoria del cáncer de esófago y la estimación de la resecabilidad de la lesión primaria. La ecoendoscopia ha demostrado ser superior a la tomografía axial en la evaluación del tumor (T) (3-9) y de la existencia de adenopatías regionales (N) (10), aunque presenta la limitación de la alta proporción de pacientes con tumores completamente estenosantes que impiden el paso del endoscopio. Debido a ello, la sensibilidad de la prueba para detectar irreseabilidad de la lesión no es demasiado buena, mientras que la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo se acercan al 100% (11).

La tomografía axial computerizada no ha sido sustituida por ninguna otra prueba, y es mandatoria su realización en todo paciente con una neoplasia esofágica diagnosticada, dado que permite una adecuada valoración de la lesión primaria, una buena estimación de la existencia de invasión linfática, y proporciona la más completa información sobre la presencia de metástasis a distancia (12-17). La resonancia magnética no ha superado en el momento actual los resultados obtenidos por la tomografía axial.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-f-fluoro-deoxi-d-glucosa, y sobre todo la asociación PET-TAC, es cada día más empleada en la estadificación preoperatoria del cáncer de esófago. En un reciente estudio que realiza un análisis coste/beneficio de diferentes pruebas diagnósticas (sonoendoscopia, TAC, sonoendoscopia-PAAF, PET, y toracoscopia/laparoscopia), la asociación PET + sonoendoscopia-PAAF se mostró más efectiva, pero la asociación TAC + sonoendoscopia-PAAF fue más eficiente y menos costosa (18). Como se ha comentado, la cirugía videoendoscópica (laparoscópica y toracoscópica) se ha incorporado plenamente a la estadificación pretratamiento del cáncer de esófago.

## ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

El sistema de estadificación TNM para tumores fue desarrollado por Denoix entre los años 1943 y 1952, y adoptado posteriormente por la UICC. En el cáncer de esófago se propuso un sistema de clasificación TNM a comienzos de los 70. Posteriormente, y tras las modificaciones realizadas por las sociedades japonesas, se ha generalizado la estadificación TNM de 1988 (19).

La descripción del tumor primario T se basa en la progresión de la invasión tumoral a lo largo de las capas del esófago: los tumores limitados a la lámina propia sin sobrepasarla son clasificados como T1; si afectan a la muscularis propia T2; si afectan a todas las capas T3; y si infiltran órganos adyacentes T4. Existen otras categorías poco frecuentes como el Tis o carcinoma *in situ*, el tumor que no puede ser evaluado, TX, o la ausencia de tumor, T0. La evaluación de la invasión ganglionar en la clasificación de la UICC se limita a la existencia de algún ganglio afecto (N1) o ninguno (N0). La existencia de metástasis a distancia se acompaña de la localización de estas: M1PUL, M1HEP, etc. Una vez analizadas las categorías descritas, T, N y M, se clasifican los tumores en estadios según la supervivencia de los mismos. La estadificación TNM se recoge en la tabla I.

A principios de la pasada década, en función del análisis de la supervivencia, Skinner (20) desarrolló un sistema de estadificación tumoral basado en la penetración tumoral en la pared del órgano, en la existencia de más o menos 4 ganglios linfáticos afectados y en la existencia o no de metástasis a distancia. Recientemente, el sistema WNM (*wall, node, metastasis*) ha sido reevaluado junto con el clásico TNM por Ellis y cols. (21,22). Ellis ha observado que no existen diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los enfermos en estadio IIA y IIB, y entre estos últimos y los pacientes en estadio III. De igual manera, este autor ha demostrado la similitud en la evolución de los enfermos con tumores T1 y T2 y entre los pacientes con tumores T3 y T4. Así propone una nueva estadificación tumoral basada en la WNM de Skinner con algunas modificaciones. Este sistema (Tabla II), realizado tras un estudio de 408 pacientes sometidos a resección, clasifica a los pacientes en cuatro estadios con importantes diferencias pronósticas.

Otro estudio realizado sobre 216 pacientes intervenidos entre 1989 y 1993 en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York (23) propone la revisión de la estadificación del cáncer de esófago considerando dos categorías de invasión linfática, N1 y N2, dependiendo de su localización, y considerando también el número de ganglios afectados, 0 frente a 1-3 y frente a 4 o más. Todo ello parece indicar la necesidad de una actualización del sistema de estadificación del cáncer de esófago, con la valoración de los parámetros que analizan los grupos antes mencionados.

## TIPOS DE RESECCIÓN

Desde la introducción de la anestesia orotraqueal, la técnica quirúrgica empleada más frecuentemente para la resección esofágica comenzó a ser la esofagectomía transtorácica; la justificación es clara: mejor campo quirúrgico para la

TABLA I

## SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO

<i>Tumor primario (T)</i>			
T <sub>x</sub>	No se puede determinar el tumor primario		
T <sub>0</sub>	No existe evidencia de tumor primario		
T <sub>is</sub>	Carcinoma <i>in situ</i>		
T <sub>1</sub>	El tumor invade la lámina propia o submucosa		
T <sub>2</sub>	El tumor invade la muscular propia		
T <sub>3</sub>	el tumor invade la "adventicia"		
T <sub>4</sub>	El tumor invade las estructuras adyacentes		
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>			
N <sub>x</sub>	No se puede determinar la afectación linfática		
N <sub>0</sub>	No existen metástasis en ganglios linfáticos regionales		
N <sub>1</sub>	Existen metástasis en ganglios linfáticos regionales		
<i>Metástasis a distancia (M)</i>			
M <sub>x</sub>	No se puede determinar la presencia de metástasis a distancia		
M <sub>0</sub>	No existen metástasis a distancia		
M <sub>1</sub>	Existen metástasis a distancia		
<i>Estadificación</i>			
Estadio 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio 1	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIA	T <sub>2,3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIB	T <sub>1,2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio III	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IV	T <sub>4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>1</sub>

TABLA II

## CLASIFICACIÓN WNM MODIFICADO (ELLIS Y COLS., 1993)

<i>Tumor primario (T)</i>	
W <sub>0</sub>	Tumor primario dentro de la muscularis mucosa (intramucoso)
W <sub>1</sub>	Tumor primario limitado a la pared esofágica (intramural)
W <sub>2</sub>	Tumor primario que se extiende a través de toda la pared del esófago (transmural)
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	
N <sub>0</sub>	No existe afectación linfática
N <sub>1</sub>	Menos de cinco ganglios linfáticos afectados
N <sub>2</sub>	Más de cinco ganglios linfáticos invadidos
<i>Metástasis a distancia (M)</i>	
M <sub>0</sub>	No existen metástasis a distancia
M <sub>1</sub>	Existen metástasis a distancia

resección del órgano, y posibilidad de realizar con facilidad una cirugía oncológicamente aceptable, con la exéresis del órgano afecto y de su territorio de drenaje linfático.

Sin embargo, los resultados a principios de la década de los 80 no eran todo lo buenos que se deseaba. En 1980, Richard Earlam y J.R. Cunha-Melo, del *London Hospital de Whitechapel* el primero, y becado el segundo por el Consejo Nacional Brasileño para el Desarrollo Científico y Tecnológico (24), realizaron una extensa revisión de la bibliografía acerca de los resultados postoperatorios de la cirugía del cáncer de esófago. Tras el análisis de casi 84.000 pacientes, las conclusiones obtenidas demostraban los pobres resultados obtenidos globalmente con la resección esofágica: de cada 100 pacientes diagnosticados de carcinoma esofágico, 58 son sometidos a exploración quirúrgica, en 39 de ellos se podrá realizar la exéresis del tumor, 26 abandonarán el hospital con el tumor reseado, 18 sobrevivirán un año, 9 vivirán 2 años y solamente 4 alcanzarán los 5 años de supervivencia. Esta supervivencia del 4% a cinco años, asciende al 9% cuando se consideran los pacientes intervenidos, al 12% cuando se incluyen los sometidos a resección y al 18% cuando solamente se incluyen aquellos que sobreviven a la intervención. El estudio está parcialmente sesgado, como reconocen los autores, por la inclusión, en muchos de los trabajos analizados, de los adenocarcinomas de cardias de manera indistinta; al revisar de forma independiente el adenocarcinoma de cardias los autores encuentran una mortalidad operatoria para este tipo tumoral que ronda el 10%, lo que demuestra que la mortalidad postoperatoria del carcinoma epidermoide podría ser incluso mayor.

Así pues, la comunidad quirúrgica se enfrentaba a comienzos de la pasada década al reto de la disminución de la mortalidad tras la esofagectomía, en un intento por justificar la realización de esta técnica frente a otras alternativas terapéuticas con peores resultados a largo plazo pero con muy baja mortalidad, como la radioterapia.

#### ESOFAGUECTOMÍA TRANSHIATAL

Los primeros intentos de esofagectomía sin toracotomía de Denk y Grey Turner quedaron olvidados desde que la anestesia permitió la realización segura de toracotomía para el acceso al esófago. En 1960 Ong y Lee (25), y posteriormente en 1966 LeQuesne y Ranger (26) publicaron sendos resultados satisfactorios tras la resección transhiatal faringo-laríngeo-esofágica y la reconstrucción mediante faringogastroanastomosis. En los años siguientes se popularizó la resección transhiatal para lesiones malignas del esófago cervical y la hipofaringe y para lesiones benignas del esófago torácico (27-29).

En un intento de disminuir la morbimortalidad de la esofagectomía transtorácica y su posterior reconstrucción, el grupo de Orringer adoptó desde mediados de los 70 la política de realizar siempre la anastomosis en la región cervical, resecando en todos los casos el esófago hasta el cuello, independientemente de la altura de la lesión a tratar. A pesar de la necesidad de tres incisiones, torácica, cervical y abdominal, la morbimortalidad secundaria a las fístulas anastomóticas virtualmente desapareció entre sus pacientes.

Poco después de adoptar esta postura, y con la experiencia quirúrgica adquirida en las mediastinoscopias, Orringer introdujo la resección transhiatal para el tratamiento de todos los cánceres del esófago. Los más de 1.000 pacientes intervenidos de esta manera justifican su indicación de esofagectomía transhiatal en todo paciente que precise resección esofágica, independientemente de la causa (30-34).

Las dos críticas fundamentales a la esofagectomía transhiatal defendida por Orringer son la violación por una parte de los principios básicos de la cirugía, al realizarse la resección a ciegas y por tanto sin la adecuada hemostasia, y por otra de los principios de la cirugía oncológica, al no realizar la resección en bloque del tumor y de todo su territorio de drenaje linfático. Frente a estas críticas, la mortalidad hospitalaria menor del 5% y la supervivencia a 4 años del 17% (Fig. 1) sin tratamiento adyuvante –muy similar a la obtenida en los grupos occidentales que realizan resecciones más amplias con mayor morbimortalidad– hacen que la esofagectomía transhiatal sea una buena alternativa hoy día para el tratamiento de los cánceres de esófago.

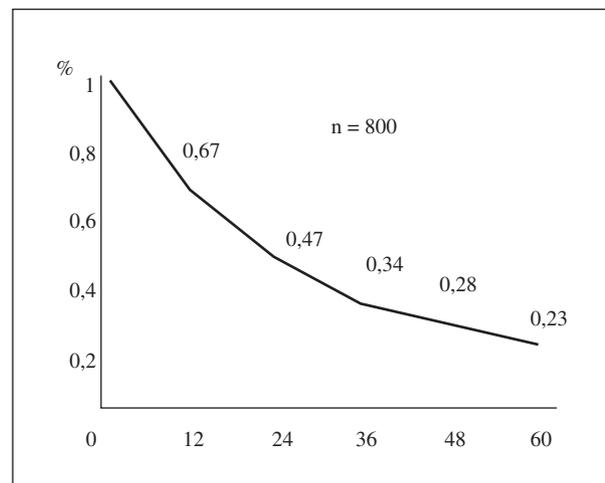


Fig. 1. Supervivencia a largo plazo de pacientes con carcinoma esofágico intervenidos por vía transhiatal. Tomada de Orringer, et al. (34).

Las complicaciones de la esofagectomía transhiatal se pueden resumir en dos grandes categorías: las intraoperatorias, que son el neumotórax, los desgarros traqueales y la hemorragia, y las postoperatorias, que ocurren en los primeros 10 días críticos tras la intervención y que incluyen la ronquera y las alteraciones de la deglución como consecuencia de la lesión recurrente, la fístula y dehiscencia anastomótica, el quilotórax, las taquicardias supraventriculares y los derrames pleurales sintomáticos. El desgarro traqueal es una complicación rara (1%) que se soluciona según su localización por medio de un *split* esternal y reparación directa, o bien a través de toracotomía derecha. La hemorragia intraoperatoria también es una complicación rara, que obliga cuando se presenta a la apertura del tórax para su tratamiento. Generalmente, las arterias esofágicas procedentes de la aorta, se bifurcan rápidamente en pequeños capilares que tras la esofagectomía “a ciegas”, dejan pronto de sangrar gracias a los mecanismos naturales de

hemostasia por trombosis y contracción de su pared. Además, conforme se gana experiencia en la resección transhiatal, la mayor parte de la cirugía se puede realizar bajo visión directa, pudiéndose practicar la disección hasta la bifurcación traqueal ayudada por los métodos de hemostasia tradicionales mediante pinzas y ligaduras. Los casos en los que se palpa a través del hiato una fuerte adherencia del tumor a la aorta, se deben desestimar para la resección transhiatal.

La fístula anastomótica cervical no tiene las dramáticas consecuencias de las fístulas mediastínicas, y puede ser bien tratada de forma conservadora. Generalmente sucede dentro de los 10 primeros días tras la cirugía, y se manifiesta por la aparición de signos inflamatorios en la cervicotomía. La sospecha de fístula anastomótica cervical obliga a la apertura completa de la herida quirúrgica y a la realización de curas seriadas con el fin de mantenerla lo más seca posible. Normalmente, en las fístulas tardías, y siempre que se asegure una buena nutrición del paciente, se produce el cierre espontáneamente antes de 15 días. Con el fin de evitar las estenosis a medio plazo se ha defendido la utilización precoz de bujías dilatadoras por el propio paciente (35).

Si bien los resultados del grupo de Ann Arbor ofrecen un porcentaje de fístulas anastomóticas cercano al 0%, en otros grupos con experiencia en la técnica estos no se reproducen. Así, el grupo de la Clínica Mayo publica en 1993 un 24% de fístulas anastomóticas, y una mortalidad global del 2,3% (36). En un cuestionario europeo publicado en 1986 por Peracchia (37) que analizaba la experiencia de 26 autores europeos sobre 838 casos (666 tumorales) se recogía una mortalidad global del 15% con un porcentaje de fístulas anastomóticas del 24% en las resecciones por neoplasia intratorácica.

#### ESOFAGUECTOMÍA TRANSTORÁCICA

La especial situación del esófago, atravesando la cavidad torácica en el mediastino posterior, y las peculiaridades de su fisiología que se alteran con la resección parcial o total del órgano (vagotomía bilateral, desaparición del esfínter esofágico inferior) hacen que las técnicas resectivas y reconstructivas para tratar los cánceres del esófago no obtengan unos resultados demasiado satisfactorios. La alta morbimortalidad que acompaña a los procedimientos es probablemente la responsable del gran número de técnicas descritas para la esofaguectomía.

La esofaguectomía transtorácica es la única que permite realizar el tratamiento de las enfermedades malignas del esófago dentro de criterios de cirugía oncológica: conseguir una resección sin tumor residual (R0), así como una correcta estadificación de la enfermedad. Existen múltiples posibilidades para la resección del esófago a través del tórax:

1. *Esofaguectomía abdominal y torácica derecha; técnica de Ivor Lewis.* La combinación de laparotomía y toracotomía derecha o procedimiento de Ivor Lewis, fue propuesta por vez primera en la *Royal College of Surgeons' Huntrean Lecture* de 1946 por Ivor Lewis (38). El acceso propuesto era bastante agresivo para una época en la que aún existían muchos problemas asociados a la cirugía con apertura de la cavidad torácica. Por aquel entonces, el

abordaje aceptado para los tumores del tercio medio del esófago era la esofaguectomía "a ciegas", gastrostomía y esofagostomía cervical, y posteriormente la reconstrucción con un tubular cutáneo. El procedimiento original de Lewis consistía en dos etapas quirúrgicas: en la primera se abordaba por laparotomía el estómago, se realizaba la gastrolisis manteniendo el órgano irrigado por las arterias gástrica derecha y gastroepiploica derecha; en la segunda, una o dos semanas más tarde, se practicaba una toracotomía derecha, la esofaguectomía transtorácica y la anastomosis esófago-gástrica en el tórax. En la primera publicación de Lewis se comunicaron siete casos intervenidos de los cuales cinco sobrevivieron a la intervención. Posteriormente se adoptó la técnica en un solo tiempo quirúrgico.

Actualmente la técnica de Lewis comienza por una laparotomía en la que se moviliza el estómago y se disecan las regiones ganglionares preaórtica, celiaca, de la arteria hepática y de la esplénica proximal. A continuación se prepara la curvatura menor mediante la disección de la arteria gástrica izquierda con todo su tejido linfograso, y posteriormente se realiza la sección gástrica al menos hasta la cuarta rama de la coronaria estomáquica. Se añade una piloroplastia o piloromiotomía extramucosa. Se amplía suficientemente el hiato diafragmático con el fin de colocar a su través la plastia gástrica. El paciente, tras cerrar el abdomen, se coloca en decúbito lateral izquierdo y se realiza toracotomía derecha a cuyo través se completa la resección esofágica con todo el tejido ganglionar mediastínico, vena ázigos y conducto torácico. La anastomosis esófago-gástrica se realiza alta en el mediastino, evitando siempre tensión sobre la misma, pero también evitando excesiva redundancia del estómago intratorácico, que facilitaría la disfunción del sustituto esofágico.

2. *Esofaguectomía transtorácica por triple vía.* En esta técnica el paciente se mantiene en decúbito supino durante toda la intervención, comenzándose por vía abdominal la gastrolisis, realizándose a través de una toracotomía anterior derecha la esofaguectomía, y terminándose la cirugía por medio de una anastomosis en el esófago cervical abordado mediante cervicotomía izquierda. La toracotomía anterior limita el acceso al esófago, por lo que es mandatoria la ventilación selectiva y es frecuente la contusión pulmonar como complicación.

3. *Toracotomía derecha seguida de abordaje abdomino-cervical (tres campos).* En esta técnica se comienza la cirugía por vía toracotómica posterolateral derecha, realizándose en primer lugar la esofaguectomía y linfadenectomía transtorácicas. Posteriormente se practica laparotomía y cervicotomía y se conduce el sustituto esofágico hasta la región cervical para la anastomosis esófago-gástrica. Es la vía preferida por los autores orientales, ya que se considera que es la única manera de realizar una linfadenectomía radical en tres campos.

4. *Toracotomía izquierda.* A través de una toracotomía izquierda con una frenotomía radial o circunferencial se puede acceder a la liberación tanto del órgano a utilizar como sustituto esofágico, como del esófago torácico. La técnica queda limitada para el acceso al píloro y a la realización de una linfadenectomía supramesocólica completa.

5. *Abordaje toracoabdominal izquierdo.* Esta incisión permite la realización de una linfadenectomía

abdominal completa, así como la liberación gástrica y la realización de esofagectomía y anastomosis infraaórtica con facilidad. Es el mejor abordaje para el tratamiento de los tumores de la unión gastroesofágica y del estómago proximal en los que se precise esofagectomía distal.

6. *Abordaje toracoabdominal izquierdo y cervical.* Esta técnica añade a la anteriormente descrita el abordaje cervical, con el fin de realizar la anastomosis en el cuello. Su única ventaja es el no variar al paciente de posición para tratar las lesiones de la unión gastroesofágica si se quiere evitar la anastomosis intratorácica.

#### ESOFAGUECTOMÍA VIDEOENDOSCÓPICA (LAPAROSCÓPICA/TORACOSCÓPICA)

Más recientemente, y debido a la gran difusión alcanzada por la cirugía videoendoscópica o mínimamente invasiva o de mínimo acceso, algunos grupos han implementado estas vías de abordaje (laparoscopia y toracoscopia) en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago. Son varias las opciones técnicas que existen: laparoscopia + toracoscopia + anastomosis cervical; laparotomía + toracoscopia + anastomosis cervical; laparoscopia + toracotomía + anastomosis intratorácica; laparoscopia + toracoscopia + anastomosis intratorácica; etc.

En la figura 2 puede apreciarse esquemáticamente el abordaje laparoscópico y toracoscópico con anastomosis cervical que realiza J.D. Luketich, de la Universidad de Pittsburg, probablemente el grupo con mayor experiencia en este tipo de abordaje (39-44). Los resultados iniciales referidos en cuanto a morbilidad y mortalidad postoperatoria, así como de supervivencia a corto plazo parecen poder superponerse a los obtenidos con los abordajes estándares comentados con anterioridad (Fig. 3) (39). No obstante parecen existir algunos sesgos, por otra parte característicos del inicio de una nueva estrategia terapéuti-

ca. Sus indicaciones en un futuro podrían estar relacionadas con: resecciones paliativas, resecciones tras tratamientos neoadyuvantes con importante respuesta terapéutica, y pacientes con alteraciones displásicas severas en el seno de un esófago de Barrett, en los que las posibilidades de diseminación linfática al diagnóstico son menores.

El gran número de técnicas descritas indica los intentos de distintos autores y grupos de trabajo por aumentar la supervivencia de esta enfermedad y disminuir la morbilidad operatoria. El debate se mantiene, pues, en qué pacientes son candidatos a resección quirúrgica de entrada, qué abordaje se debe utilizar y cómo de extensa ha de ser la cirugía.

Desde siempre se ha considerado que la cirugía curativa, de entrada, se debe programar para aquellos enfermos de bajo riesgo con factores pronóstico favorables. La resección curativa se define como resección R0, que indica la ausencia de tumor residual en cualquiera de los márgenes de resección (proximal, distal y lateral), y solamente se puede denominar una R0 si existe una íntima colaboración entre el cirujano y el patólogo. La resección curativa R0 ha demostrado ser, tanto en estudios prospectivos como en análisis retrospectivos, el factor pronóstico más importante tras la resección esofágica por cáncer, ya sea en los casos de adenocarcinoma como en los casos de carcinoma epidermoide (Tabla III).

La predicción sobre la posible realización de una R0 depende de la localización y estadio tumoral de la neoplasia. La importancia de la localización del cáncer la otorga la proximidad del esófago a la tráquea, que convierte en difícilmente reseccables a aquellos tumores avanzados situados por encima de la bifurcación traqueal. Para realizar una resección radical con seguridad en tumores supracarinales se necesita que la tumoración esté confinada a la pared del esófago (T1-T2), mientras que en los tumores infracarinales se puede practicar una resección curativa aunque la neoplasia invada todas las capas de la pared,

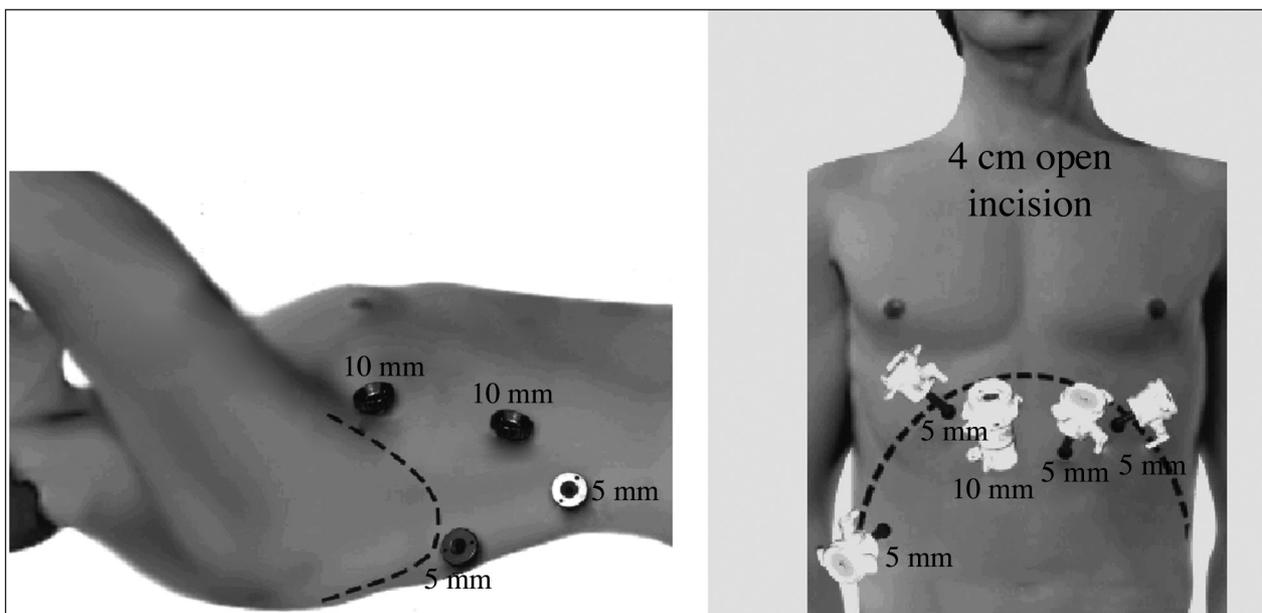


Fig. 2. Abordajes toracoscópico y laparoscópico en la cirugía del cáncer de esófago (tomadas de Luketich et al.) (39).

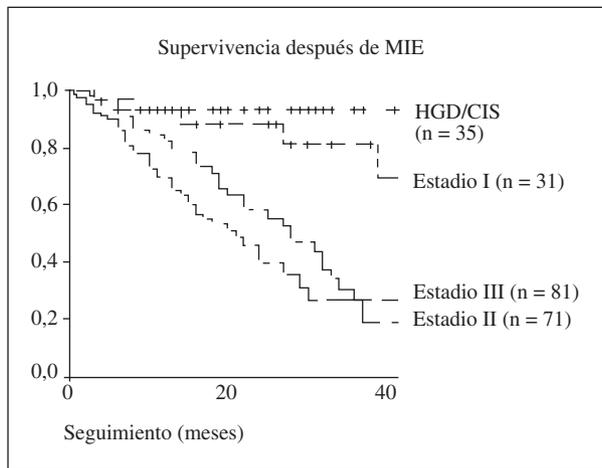


Fig. 3. Curva de supervivencia de Kaplan Meier después de Esofagectomía mínimamente invasiva según el estadio tumoral (HGD/CIS: displasia de alto grado/carcinoma in situ (tomada de Luketich et al.) (39).

mediante las resecciones en bloque de todo el tejido mediastínico pseudo-adventicial (pleura, pericardio, etc.) adyacente (45,46).

La altura de la neoplasia también condiciona el margen esofágico de seguridad en la resección. La aparición de recidiva tumoral anastomótica está directamente relacionada con la distancia entre el borde de resección y el límite del tumor (47): un margen quirúrgico medido *in vivo* de al menos 4 centímetros, y, si es posible, de 8 centímetros, minimiza el riesgo de recidiva anastomótica. El riesgo de encontrar un margen quirúrgico positivo debido a extensión submucosa, metástasis intramurales o invasión vascular y/o linfática, es menor del 5% con 3 centímetros de distancia de seguridad medidos sobre la pieza fijada y estirada (que corresponderían a 4 centímetros *in vivo*) desde el borde de un carcinoma epidermoide avanzado (48).

El estadio de la neoplasia influye significativamente sobre la supervivencia postoperatoria. Los tumores que no atraviesan toda la pared del esófago, aquellos que se acompañan de menos de cinco ganglios linfáticos afectados (20,49) o con menos de un 20% de ganglios positivos sobre el total de los resecados, son los que se acompañan de mejor pronóstico a largo plazo (50).

Los datos anteriormente expuestos apoyan la realización de una cuidadosa estadificación preoperatoria con el fin de elegir la técnica resectiva más adecuada para cada paciente.

La extensión de la linfadenectomía es otro de los campos de gran controversia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago. Las metástasis linfáticas aparecen desde

los estadios precoces, debido al gran desarrollo de los vasos linfáticos longitudinales de la submucosa del esófago. Distintas series japonesas han demostrado la alta incidencia de afectación ganglionar en los tumores que sobrepasan la submucosa (51-54). En los cánceres limitados al epitelio, la incidencia de metástasis ganglionares es del 0% en todas las series, y este dato es la base para la realización de esofagectomía transhiatal e incluso mucosectomía endoscópica (55). Los tumores con mayor grado de invasión de la pared presentan con mucha frecuencia metástasis ganglionares: en afección de la muscularis mucosa, la frecuencia oscila entre el 8 y el 30%, y en los que alcanzan la submucosa supera en todas las series el 50%.

Los cánceres de esófago con invasión más profunda que la submucosa debutan con compromiso difuso de los ganglios mediastínicos, independientemente del lugar de origen del tumor. Más allá del mediastino los tumores supracarinales metastatizan fundamentalmente hacia los ganglios cervicales, mientras que los tumores infracarinales presentan distribución preferencial hacia los ganglios del tronco celiaco.

El efecto de la linfadenectomía radical sobre la posibilidad de curación en los cánceres del esófago es aún motivo de discusión. La falta de estudios prospectivos randomizados que comparen la eficacia de la linfadenectomía radical con la de las resecciones más limitadas hace que la evaluación de aquella sea difícil (56,57). Existe sin embargo un acuerdo unánime acerca de que la linfadenectomía mejora la precisión de la estadificación patológica (linfadenectomía diagnóstica), y que actúa de forma profiláctica sobre las recidivas locales (58). La evidencia de que la tasa de ganglios afectos sobre ganglios resecados es un factor pronóstico demuestra en cierto modo los posibles efectos beneficiosos de la linfadenectomía extendida sobre la supervivencia. Es más, si los pacientes con ganglios positivos no resecados (resección R1 o R2) tienen peor pronóstico, parece razonable pensar que en cualquier resección con intención curativa habrá que realizar una linfadenectomía total. Es decir, durante la cirugía del cáncer de esófago es mandatoria la resección del tejido linfático de todas aquellas cavidades que se aborden, abdomen, tórax o cuello.

Existe un grupo de pacientes que parece beneficiarse claramente de la realización de linfadenectomía extendida (20,45,50,54,59,60). Akiyama, en una de las mayores series personales sobre linfadenectomía en tres campos publicó una supervivencia a cinco años del 53,3% en pacientes sometidos a resección con intención curativa por carcinoma epidermoide de esófago torácico con extensión más allá de la mucosa (54) (Fig. 4), resultados mucho mejores que los publicados por la mayor parte

TABLA III

SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CARCINOMA DE ESÓFAGO

	Epidermoide		Adenocarcinoma			Epi + Adeno
Autor	Sugimachi (40)	Roder (41)	Ide (42)	Law (43)	Hölscher (44)	Torres (45)
R0	48%	40%	49,5%	35%	41,4%	44%
R1-R2	8%	9%	0%	0%	0%	6%

R<sub>0</sub>: ausencia de tejido tumoral residual; R<sub>1</sub>: tejido tumoral microscópico residual; R<sub>2</sub>: tejido tumoral macroscópico residual.

de los autores. Los beneficios de la linfadenectomía extendida son más claros para los pacientes en estadios I y IIB (50,61) (Fig. 5).

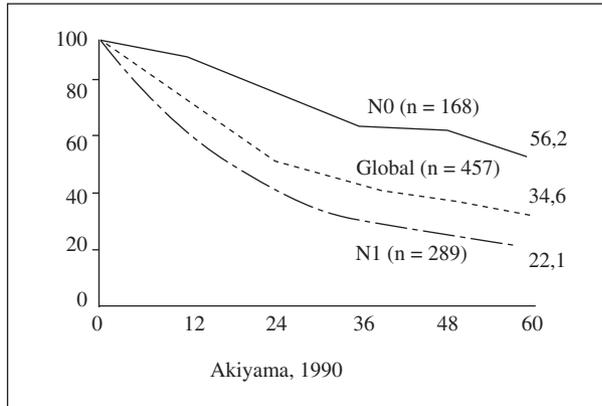


Fig. 4. Supervivencia a largo plazo de pacientes con carcinoma esofágico intervenidos por vía transtorácica. Curva global y en función de la presencia o no de afectación ganglionar. Tomada de Akiyama et al. (54).

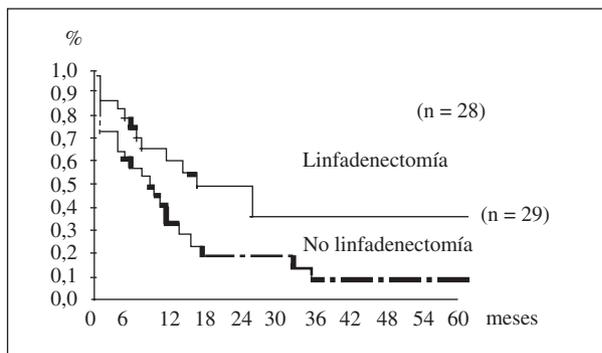


Fig. 5. Supervivencia tras esofagectomía radical y esofagectomía estándar por cáncer de esófago. Tomada de Torres et al. (50).

Con el fin de unificar la terminología sobre la extensión de la resección ganglionar mediastínica en el cáncer de esófago, se acordó en Munich en 1994 (*Consensus Conference on Lymphadenectomy in Cancer of the Esophagus*) una clasificación que distingue tres tipos de resección mediastínica: estándar, extendida y total. La linfadenectomía estándar consiste en la resección de todo el tejido linfograso del mediastino por debajo de la bifurcación traqueal. La linfadenectomía extendida incrementa la disección hasta incluir el espacio mediastínico superior derecho (periesofágico, paratraqueal derecho y recurrential derecho), y la linfadenectomía total se completa con la disección de los ganglios paratraqueales izquierdos, recurrentiales izquierdos e infraaórticos.

La linfadenectomía total es una técnica compleja principalmente por las dificultades para el acceso a las cadenas ganglionares paratraqueal y recurrential izquierda e infraaórtica, y con una tasa de complicaciones nada despreciable. La lesión recurrential se presenta hasta en un 48% de los pacientes sometidos a linfadenectomía en dos campos, y se eleva al 70% en los que se añade la linfadenectomía

cervical (62). La resección del conducto torácico, la lesión del plexo parasimpático tráqueo-bronquial y la ligadura de las arterias bronquiales sistémicas, son frecuentes durante la linfadenectomía mediastínica, y generan complicaciones postoperatorias severas. Los posibles beneficios de esta técnica deben ser cuidadosamente contrapesados con la morbilidad que supone, principalmente si es realizada por un cirujano no habituado a ella y sin duda si no se dispone de una unidad experimentada en cuidados intensivos postoperatorios, con acceso a técnicas de soporte respiratorio no invasivo, broncoscopia aspirativa frecuente, etc. (63).

Las metástasis ganglionares en el compartimento supramesocólico son frecuentes en los tumores esofágicos intratorácicos. En la región pericardial se encuentran en un 12, 37 y 70% según la localización del tumor, tercio superior, medio o distal respectivamente. En los ganglios del tronco celiaco se encuentran metástasis en un 2, 9 y 23% dependiendo de la localización. Akiyama (54) comunica una supervivencia del 17,9% tras linfadenectomía radical en pacientes con metástasis en los ganglios del tronco celiaco. Ya que la morbilidad de la linfadenectomía supramesocólica es prácticamente nula, debe esta ser una técnica obligada en toda cirugía por carcinoma esofágico, independientemente de la altura del tumor.

La linfadenectomía cervical fue introducida en Japón en los años 80 tras observarse la elevada frecuencia de recidivas en esta región tras cirugía radical. Además, los pacientes con recidiva ganglionar cervical podían obtener remisión de la enfermedad e incluso curación tras cirugía de rescate. El cuello es considerado por los autores orientales como un mismo compartimento anatómico junto con el mediastino, y con el fin de realizar la linfadenectomía mediastínica completa, esta se amplía en la región cervical. La incidencia de metástasis ganglionares cervicales es del 20-40% en los tumores del tercio superior del esófago, del 13-40% en los tumores del tercio medio, y de un 5-28% en los tumores del tercio inferior. Las metástasis cervicales ganglionares pueden aparecer independientemente de la existencia de ganglios positivos en el mediastino (metástasis saltatorias). No está claro el beneficio de la linfadenectomía cervical, ya que por una parte las cadenas más frecuentemente afectas —las recurrentiales— pueden ser disecadas con facilidad desde el mediastino, y por otra, no se ha encontrado un beneficio en la supervivencia a largo plazo tras practicar esta técnica. En líneas generales, en manos de un cirujano experto la disección ganglionar cervical no aumenta la morbimortalidad postoperatoria, por lo que, al menos en los tumores de presentación supracarinal, debe ser realizada sistemáticamente.

En la actualidad, la utilidad del empleo del ganglio centinela, primera estación de drenaje linfático, para indicar si sería preciso realizar una linfadenectomía más o menos extendida es una cuestión bastante controvertida, y no se encuentra entre las estrategias de práctica clínica estándar (64).

#### RECONSTRUCCIÓN DEL TRÁNSITO

Las vísceras utilizadas para la reconstrucción del tránsito digestivo tras la esofagectomía son el estómago, el colon y el intestino delgado.

*ESTÓMAGO*

El estómago movilizado está considerado por la mayor parte de los autores como el mejor sustituto del esófago. El estómago puede ser movilizado y ascendido a través de cualquiera de las vías descritas para la esofagectomía. La sustitución gástrica requiere solamente una anastomosis, y cuando se realiza la transposición del órgano completo, este se moviliza junto con el epiplón mayor, que permite proteger la línea de sutura y disminuir el riesgo de fistulización. Pero la anastomosis esofagogástrica presenta un problema de reflujo severo, encontrándose esofagitis, estenosis de la anastomosis y aspiraciones en la tercera parte de los pacientes. A pesar de los múltiples intentos de eliminar o disminuir este reflujo, que incluyen desde la práctica de una funduplicatura englobando la línea de sutura hasta la utilización de músculos intercostales (65), lo único que parece disminuir las consecuencias del reflujo es la realización de una anastomosis lo más alta posible en el tórax (66).

La técnica más frecuente de utilización del estómago para sustituir el esófago resecaado es la realización de un tubular con la curvatura mayor gástrica, irrigado por la arteria gastroepiploica derecha. La vascularización de la plastia en su extremo distal, más allá de la sección vascular, se basa en las anastomosis microvasculares existentes en la submucosa, que se pueden lesionar durante la movilización del órgano. La arteria gástrica derecha contribuye de forma variable a la irrigación del tubular, y aunque algunos autores (67) la consideran poco importante, la mayoría de ellos abogan por su conservación durante la preparación del sustituto.

También se ha descrito y utilizado la realización de un tubular de curvatura mayor antiperistáltico, irrigado por la gastroepiploica izquierda (68). Sin embargo, y aunque la longitud alcanzada por la plastia puede ser mayor que la del tubular isoperistáltico, el calibre de la arteria gastroepiploica izquierda es menor que el de la derecha, lo que disminuye la vascularización del injerto y favorece la fistulización anastomótica o de la línea de sutura gástrica.

*YEYUNO*

El yeyuno se puede usar para la sustitución del esófago como un asa intacta, una Y de Roux, un asa interpuesta entre el esófago torácico y el estómago o un injerto libre transpuesto al cuello con realización de anastomosis microvasculares. Las tres primeras técnicas están limitadas para la sustitución del esófago distal, debido a la constitución anatómica de las arcadas vasculares procedentes de la arteria mesentérica superior. La utilización de un injerto libre para la sustitución del esófago cervical es una técnica más exigente que conlleva la realización de cinco anastomosis, con la consiguiente multiplicación del riesgo de fracaso.

*COLON*

El intestino grueso es un buen sustituto para el esófago tanto en condiciones malignas como en enfermedades benignas, y se convierte en el órgano de elección en los casos en que el estómago es inservible, sea por ciru-

gía previa o por enfermedad asociada. La técnica es más compleja que la sustitución gástrica, y requiere la realización de tres anastomosis. Además, el aporte vascular al colon es más precario que el del estómago.

La técnica más empleada es la utilización del colon transversal distal y el izquierdo, con irrigación a través de la rama ascendente de la arteria cólica izquierda, que se puede prolongar hasta el ángulo hepático si se requiere alcanzar la hipofaringe. Las plastias cólicas mantienen motilidad que permite colaborar en la propulsión del bolo alimenticio, y la mucosa del órgano está recubierta de una capa de moco que la protege del reflujo ácido.

El colon derecho, con o sin la incorporación de un segmento de ileon terminal, también es un buen sustituto esofágico, aunque la menor constancia de patencia de la arcada marginal –anastomosis entre las ramas cólicas derechas y medias– hace que la irrigación de la plastia pueda ser deficiente.

El sustituto esofágico empleado puede ser emplazado en el plano subcutáneo, en la región retroesternal, ortotópicamente en el mediastino posterior, o en cualquiera de las dos cavidades pleurales. La posición ideal es la más directa, la más corta, es decir, el lecho del esófago resecaado. El problema de la ruta ortotópica es la afectación de la plastia en caso de producirse recidiva tumoral en mediastino; en los casos de alta posibilidad de recidiva precoz, o en resecciones incompletas, o si se programa la realización de radioterapia postoperatoria, la vía retroesternal es la adecuada para la sustitución esofágica.

## TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Tras la realización de toracotomía y laparotomía se produce una restricción de los movimientos respiratorios y del volumen corriente, así como de la ventilación alveolar, todo ello secundario al dolor y a la hipomotilidad frénica. La aparición de pequeños colapsos pulmonares en ambas bases es prácticamente inevitable. Todas estas causas favorecen el desarrollo de hipoxemia postoperatoria, que debe ser evaluada en cada paciente mediante la realización de exploración física, chequeo de los tubos endotracheales, radiografía de tórax y espirometría. Estas exploraciones revelarán la existencia de las mencionadas atelectasias, neumotórax, neumonía, edema pulmonar, derrame pleural, hemotórax, etc., complicaciones todas ellas frecuentemente asociadas a la esofagectomía. Las técnicas que mejoran la oxigenación mediante la utilización de presión positiva continua o intermitente (CPAP) son útiles, pero presentan como contrapartida la disminución del retorno venoso y la disminución del gasto cardíaco. La presión arterial de oxígeno ideal es 100 mm Hg, pero se puede mantener al paciente con una pO<sub>2</sub> de hasta 70 mm Hg o de 80 mm Hg en pacientes cirróticos; por debajo de estas cifras debe valorarse la intubación oro- o nasotraqueal y la ventilación con presión positiva.

Tras la linfadenectomía torácica es inevitable una cierta devascularización de la vía aérea. Desde el segundo día postoperatorio son evidentes lesiones en la mucosa de la tráquea y bronquios principales secundarias a esta alteración: edema y petequias. La eliminación

de las secreciones de la vía aérea queda limitada, y es preciso la realización de fisioterapia respiratoria y aspiración mediante broncoscopia siempre que sea necesario.

Después de una cirugía de tal magnitud hay una gran liberación de endotoxinas y productos de degradación del fibrinógeno, reduciéndose el recuento plaquetario y aumentando la concentración de tromboxano B2. Esta secuencia de acontecimientos sugiere la activación de plaquetas y leucocitos a través de microtrombosis y lesión endotelial. Todos estos hechos y la liberación de mediadores químicos predisponen al desarrollo de distrés respiratorio del adulto, que junto con las otras alteraciones respiratorias antes mencionadas, hace necesaria la ventilación mecánica.

Tras la esofagectomía es aconsejable mantener a los pacientes más deshidratados que sobrehidratados. La adición de diuréticos en bajas dosis e incluso dopamina pueden ser necesarios con el fin de mantener una diuresis mínima de 0,5 ml/kg/hora.

En los primeros días del postoperatorio son frecuentes las arritmias cardíacas, principalmente la extrasistolia ventricular, la fibrilación auricular y las taquicardias paroxísticas supraventriculares. Tras la comprobación del correcto estado metabólico y una diuresis adecuada, las arritmias deben ser tratadas farmacológicamente con una adecuada monitorización.

Entre los cuidados de las heridas destaca el control de los drenajes torácicos, que no solamente pueden poner de manifiesto la presencia de complicaciones anastomóticas, sino que además detectan la presencia de fugas aéreas, complicaciones infecciosas y quilotorax.

El soporte nutricional es básico tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago, y se puede realizar por vía parenteral o, preferiblemente por vía enteral. Generalmente tras la esofagectomía se realiza una yeyunostomía de alimentación, que comienza a utilizarse en los

primeros días del postoperatorio independientemente de la presencia de ruidos hidroaéreos intraabdominales. Al 7-9º día de la cirugía se ha de realizar un control radiológico de la anastomosis, y en caso de encontrarse indemne, comenzarse la nutrición oral.

Otras medidas postoperatorias son comunes con el resto de las intervenciones, e incluyen el tratamiento adecuado del dolor y la movilización precoz de los pacientes.

## CONCLUSIONES

La esofagectomía por cáncer es un reto para el cirujano. La cirugía no ha alcanzado su cima, porque falta por concretar definitivamente cuál ha de ser la técnica empleada para cada paciente y para cada tumor. Parece preciso el desarrollo de terapias adyuvantes, que incrementen los porcentajes globales de supervivencia y que permitan resecciones más limitadas con menor morbimortalidad operatoria. En este sentido, queda por dilucidar el papel que van a representar los abordajes videoendoscópicos. Es necesario pues, como en todas las neoplasias malignas, un trabajo coordinado multidisciplinar en el que la resección quirúrgica constituye una parte más del tratamiento completo del paciente con cáncer de esófago.

### CORRESPONDENCIA:

A. J. Torres García  
Servicio de Cirugía 2  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Martín Lago, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: atorres.hcsc@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155: 105-12.
2. Gamiel Z, Krasna MJ. Multimodality treatment of esophageal cancer. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 621-30.
3. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181: 419-25.
4. Grimm H, Sollano J, Hamper K. Endoscopic ultrasound (EUS) of esophagogastric cancer: A new requirement for preoperative staging? *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 176A.
5. Lightdale CJ, Botet JF. Esophageal carcinoma: Pre-operative staging and evaluation of anastomotic recurrence. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S11.
6. Souquet JC, Napoleon B, Pujol B, Valette PJ, Chollet R, Lambert R. Endosonography-guided treatment of esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1992; 24: 324-8.
7. Tio TL, Coene PP, Scouwink MH, Tytgat GM. Esophagogastric carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1989; 173: 411-7.
8. Tio TL, Cohen P, Coene PP, Udding J, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma: Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system. *Gastroenterology* 1989; 96: 1478-86.
9. Ziegler K, Sanft C, Semsch B. Endosonography is superior to computed tomography in staging tumors of the esophagus and cardia. *Gastroenterology* 1988; 94: 517A.
10. Grimm H, Hamper K, Binmoeller KF, Soehendra N. Enlarge lymph nodes: Malignant or not? *Endoscopy* 1992; 24: 320-3.
11. Pascual G, de Mingo M, García Pérez JC, Gutiérrez del Olmo A, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, et al. Ultrasonografía endoscópica en la evaluación preoperatoria del cáncer de esófago. *Cir Esp* 1999; 66S: 55.
12. Marks WM, Callen PW, Moss AA. Gastroesophageal region: Source of confusion of CT. *Am J Rad* 1981; 136: 359-62.
13. Moss AA, Schnyder P, Theoni RF. Esophageal carcinoma: Pretherapy staging by computed tomography. *Am J Rad* 1981; 136: 1051-6.
14. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, Roper CL, Owen JW. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology* 1983; 146: 433-8.
15. Markland CG, Manhire A, Davies P, Beggs D, Morgan WE, Salama FD. The role of computed tomography in assessing the operability of esophageal carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 33-6.
16. Halvorsen RA, Thompson WM. CT of esophageal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 667-85.
17. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB. Esophageal imaging by MR and CT: A study of normal anatomy and neoplasms. *Radiology* 1985; 156: 727-31.
18. Wallace MB, Nieter PJ, Earle C. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: Computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1026-32.

19. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al., editors. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1988.
20. Skinner DB, Ferguson MK, Soriano A, Little AG, Staszak VM. Selection of operation for esophageal cancer based on staging. *Ann Surg* 1986; 204: 391-401.
21. Ellis FH Jr, Watkins E Jr, Krasna MJ, Heatley GJ, Heatley K. Staging of carcinoma of the esophagus and cardia: A comparison of different staging criteria. *J Surg Oncol* 1993; 52: 231-5.
22. DeMeester TR. Esophageal carcinoma: Current controversies. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 217-33.
23. Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains MS, Burt ME, Downey RJ, et al. Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 660-9.
24. Earlam R, Cunha Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-90.
25. Ong GB, Lee TC. Pharyngogastric anastomosis after oesophagopharyngectomy for carcinoma of the hypopharynx and cervical oesophagus. *Br J Surg* 1960; 48: 193-7.
26. LeQuesne LP, Ranger D. Pharyngoesophagectomy with immediate pharyngogastric anastomosis. *Br J Surg* 1966; 53: 105-7.
27. Akiyama H, Sato Y, Takahashi F. Immediate pharyngogastrostomy following total esophagectomy by blunt dissection. *Jpn J Surg* 1971; 1: 225-31.
28. Kirk RM. Palliative resection of esophageal carcinoma without formal thoracotomy. *Br J Surg* 1974; 61: 689-90.
29. Thomas AN, Dedo HH. Pharyngogastrostomy for treatment of severe caustic stricture of the pharynx and esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 817-24.
30. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 643-54.
31. Orringer MB. Technical aids in performing transhiatal esophagectomy without thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 128-32.
32. Orringer MB. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1984; 200: 282-8.
33. Orringer MB. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Jpn Assoc Thorac Surg* 1988; 36: 656-64.
34. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: Clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999; 230: 392-400.
35. Orringer MB, Lemmer JH. Early dilation in the treatment of esophageal disruption. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 536-9.
36. Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, Deschamps C, Daly RC, Allen MS. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1993; 53: 838-44.
37. Peracchia A, Bardini R. Total esophagectomy without thoracotomy: Results of a European questionnaire (GEEMO). *Int Surg* 1986; 71: 171-5.
38. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 1946; 34: 18-25.
39. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Little VR, et al. Minimally invasive esophagectomy: Outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003; 238: 486-95.
40. Bizékis C, Kent MS, Luketich JD, Buenaventura PO, Landreneau RJ, Schuchert MJ, et al. Initial experience with minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 402-6.
41. Roig-García J, Gironés-Vilá J, Pujades-de Palol M, Codina-Barreiras A, Blanco J, Rodríguez-Hermosa JJ, et al. Cirugía laparoscópica en el cáncer de esófago. *Cir Esp* 2005; 77: 70-4.
42. Nguyen NT, Roberts P, Follette DM, Rivers R, Wolfe BM. Thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy for benign and malignant disease: Lessons learned from 46 consecutive procedures. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 902-13.
43. Collins G, Johnson E, Kroshus T, Ganz R, Batts K, Seng J, et al. Experience with minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc* 2006; 20: 298-301.
44. Osugi H, Takemura M, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita SH. A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymph node dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation. *Br J Surg* 2003; 90: 108-13.
45. Marmuse JP, Koka V, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Am J Surg* 1995; 169: 386-90.
46. Chakkaphak S, Krishnasamy S, Walker SJ, Ferguson MK, Skinner DB, Little AG. Treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 3307-10.
47. Tam PC, Cheung HC, Ma I, Siu KF, Wong J. Local recurrences after subtotal esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Ann Surg* 1987; 205: 189-94.
48. Tsutsui S, Kuwano H, Watanabe M, Kitamura M, Sugimachi K. Resection margin for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1995; 222: 193-202.
49. Collard JM, Otte JB, Reynaert M, Fiasse R, Ketsens PJ. Feasibility and effectiveness of en bloc resection of the esophagus for esophageal cancer. Results of a prospective study. *Int Surg* 1991; 76: 209-13.
50. Torres AJ, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González López O, Pérez Aguirre E, et al. Two-field radical lymphadenectomy in the treatment of esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 1999; 12: 137-43.
51. Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three field node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48: 411-20.
52. Goseki N, Koike M, Yoshida M. Histopathologic characteristics of early stage esophageal carcinoma: A comparative study with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1088-93.
53. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal and abdominal lymph node dissection (threefield dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993; 72: 2879-82.
54. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220: 364-73.
55. Inoue H, Izumi Y, Hori H. Endoscopic curable resection for early-stage esophageal cancer. *Abstr Book VI ISDE World Congress, Milan, Aug 23-26, 1995, 74.*
56. Bumm R, Wong J. Extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cell carcinoma: What is necessary? *Dis Esophagus* 1994; 7: 151-6.
57. Hennesy TPJ. Lymph node dissection. *World J Surg* 1994; 18: 367-72.
58. Siewert JR, Roder JD. Lymphadenectomy in esophageal cancer surgery. *Dis Esophagus* 1992; 5: 91-7.
59. Lerut T, DeLeyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992; 216: 583-90.
60. Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. Superiority of extended en bloc esophagogastric resection for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *J Thor Cardiovasc Surg* 1993; 106: 850-9.
61. Siewert JR, Fink U, Beckurts KTE, Roder JD. Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1994; 5: S1-S7.
62. Fujita H, Kakegawa T, Yamana H. Lymph node metastasis and recurrence in patients with carcinoma of the thoracic esophagus who underwent three-field dissection. *World J Surg* 1994; 18: 266-72.
63. Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González O, Pérez Aguirre E, Talavera P, et al. Tratamiento del cáncer de esófago: actitud quirúrgica actual. *Cir Esp* 1997; 62: 370-5.
64. Burian M, Stein HJ, Seudler A. Sentinel lymph node detection in Barrett's and cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 255-8.
65. Demos N, Biele R. Intercostal pedicle method for control of post-resection esophagitis. *Br J Surg* 1980; 80: 17-23.
66. Sweet RH. Transthoracic resection of esophagus and stomach for carcinoma: Analysis of postoperative complications, causes of death, and late results of operations. *Ann Surg* 1945; 121: 272-6.
67. Liebermann-Meffert DM, Meier R, Siewert JR. Vascular anatomy of the gastric tube for esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1110-5.
68. Gavrilu D. State of the art of esophageal reconstruction by gastric tube. *Ann Chir* 1997; 51: 578-80.

# Quimiorradiación en el cáncer de esófago

F. J. MARTÍNEZ, S. ROLDÁN, A. TORMO, R. DÍAZ<sup>1</sup>

*Oncología Radioterápica. <sup>1</sup>Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

## RESUMEN

La supervivencia del cáncer de esófago es del 20% a los 5 años. Para su correcto tratamiento es necesario una seguridad, tanto en el estadije inicial como en el de reevaluación tras tratamiento neoadyuvante. La combinación de TC, ecoendoscopia y TC-PET parece lo más adecuado, con una seguridad del 73-91%.

Los resultados no ofrecen conclusiones para poder definir cuál es el tratamiento estándar, pero la asociación de QT + RT concomitantes, previa a la CIR, es todavía lo más aceptado. Aunque los resultados no son concluyentes en los estudios randomizados, siempre tienden a favorecer a la asociación frente a la CIR exclusiva.

La alternativa actual sería la utilización exclusiva de QT + RT concomitantes, con o sin QT de inducción. Este tratamiento ofrece resultados similares a la CIR exclusiva, sin diferencias en supervivencia utilizando el triple tratamiento, pero con peores resultados en el control local, 36 versus el 58% Stahl.

Es necesario averiguar qué pacientes se benefician de la asociación de CIR al tratamiento radical con QT+RT, ya que en un 20-60% de las resecciones tras respuesta completa a la QT-RT persiste enfermedad residual. Mejoras en la intensificación de dosis de RT, nuevas drogas de QT y nuevos agentes biológicos, podrían mejorar el control local y la supervivencia.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de esófago. Radioterapia. Quimiorradiación. Ensayos randomizados. Meta-análisis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) es una de las neoplasias de peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años menor del 20%, aunque pacientes diagnosticados en estadios precoces pueden ser potencialmente curables. Hasta un 40% de casos son diagnosticados como metastásicos de inicio (1). A lo largo del tiempo, nue-

## ABSTRACT

*Esophageal cancer has a 20% 5-year overall survival. To achieve a correct treatment management, both accurate initial stadification and reevaluation after neoadjuvant therapy are required. The combination of CT scan, ecoendoscope and CT-PET seems to be the best approach, with 73-91% of accuracy.*

*The results do not offer any conclusions to define the standard treatment. However, combination of previous concomitant CT + RT followed by surgery is still the most accepted treatment, even though randomized studies are not conclusive, because there is a more favorable response in the combining treatment than with surgery alone.*

*Nowadays, the alternative would be the use of CT + RT with or without CT of induction. This treatment obtains similar results to surgery alone, without differences in survival when compared to the triple treatment, but with worst results in the local control, 36 versus 58% Stahl.*

*It is of major interest to find out which patients will have a better upcoming with the addition of surgery to the CT + RT treatment, because in 20-60% of surgeries considered as clinical complete responses, residual disease is observed. Enhancement in RT doses escalation, new CT drugs and new biological agents may improve the local control and survival of esophageal cancer patients.*

**KEY WORDS:** *Esophageal cancer. Radiation therapy. Chemoradiation. Randomized trials. Meta-analysis.*

vas y más agresivas estrategias se han ido incorporando al arsenal terapéutico, con diversas combinaciones de RT (radioterapia), QT (quimioterapia) y CIR (cirugía). Sin embargo, la ausencia de consenso acerca del manejo adecuado de esta enfermedad, refleja tan sólo la escasez de evidencia disponible y los desalentadores resultados asociados a las actuales opciones terapéuticas disponibles.

## ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA

La estadificación habitual del CE se realiza habitualmente mediante ecoendoscopia y TC. Ambos estudios se realizan también como evaluación de respuesta y detección de metástasis ganglionares y a distancia, tras tratamiento neoadyuvante. Con la introducción del TC-PET se ha añadido una herramienta de ayuda más, que incluso da lugar a modificaciones de los planteamientos iniciales en un rango de casos que abarca del 3 al 20% (2-4), con una mejor resolución espacial que el PET.

La *estadificación inicial* se hace en base a las recomendaciones de la AJCC. Para ello, la realización de ecoendoscopia, TC y TC-PET parece ser la estrategia óptima, aunque el papel del TC-PET en el algoritmo diagnóstico no parece todavía del todo claro.

En la evaluación del tumor, existe evidencia suficiente para considerar la ecoendoscopia como la exploración de elección, con un 60-90% de certeza diagnóstica, tal como reveló el meta-análisis de *Rosch* (5). Es útil en la evaluación de la invasión en profundidad y en la detección de adenopatías periesofágicas. No obstante, la certeza diagnóstica disminuye en tumores de tamaño superior a 5 cm, estenosis y tumores de la unión esofagogástrica (6). La experiencia del endoscopista se ha revelado también como un factor determinante, no tanto en la evaluación de adenopatías como en la del tumor.

La TC-PET no parece tener suficiente resolución para distinguir entre T1-T2-T3 y T4 irreseccable, además no parece tener la misma precisión de la TC, ya que subestima la longitud tumoral (7).

En la evaluación de metástasis ganglionares se utilizan TC y ecoendoscopia, con una sensibilidad (S) del 75% y una especificidad (E) del 70%, aunque en enfermedad N1 la S y E de la TC disminuye hasta el 84 y 67% respectivamente (8). El TC-PET no parece añadir mayor rendimiento observándose incluso enmascaramiento del hipermetabolismo de las adenopatías por parte del propio tumor. Parece, no obstante, complementarse con los anteriores y en ocasiones puede ser capaz de dirigir las biopsias guiadas por eco.

Para la detección de metástasis ganglionares a distancia y viscerales, el método de elección es la TC, excepto en los casos de afectación de tronco celiaco, ya que la sensibilidad en dichos casos es baja, por lo que se recurre a la ecografía + PAAF (S 70-80% y E 95%). La combinación de TC para metástasis a distancia y ecografía para invasión de pared y afectación ganglionar, parece ser la mejor opción, complementándose ambas.

Recientes estudios han sugerido una mayor capacidad del TC-PET en el diagnóstico preoperatorio, reestadiándose hasta un 20% de pacientes que inicialmente fueron estadificados como quirúrgicos por TC, revelando metástasis en localizaciones inusuales no detectadas previamente (9-11).

En un estudio de *Lowe* (10) la S y E de la TC fue de 81 y 82%, frente a 73 y 86% de la ecoendoscopia y de 81 y 91% del TC-PET. Un estudio de van Westreenam sobre 99 pacientes inicialmente reseccables, detectó un 47% de metástasis, en el momento de la cirugía, entre los pacientes estadificados previamente por TC y eco-

grafía, frente a un 11% de metástasis detectadas de entre los estadificados previamente por PET.

En cuanto a la RMN, su papel en la estadificación del CE se limita a aquellos casos en los que no se puede estudiar al paciente por los medios anteriormente citados.

La capacidad para distinguir aquellos pacientes no respondedores a QT/RT en la *reevaluación*, es importante desde el punto de vista clínico. La TC y la ecoendoscopia no se correlacionan con la respuesta patológica. La ecoendoscopia no es capaz de distinguir entre fibrosis, inflamación y enfermedad residual, alcanzando solamente una certeza diagnóstica del 40%. Las biopsias ciegas tampoco son fiables, puesto que las células viables tumorales se encuentran en capas profundas más que en la capa de la mucosa (11). La capacidad para detectar adenopatías está, sin embargo, relativamente preservada, con una S 40-70% y una E de 70-80%.

El TC-PET puede ser útil en la detección de metástasis a distancia tras QT/RT, no detectadas por métodos convencionales (hasta un 7-8% de casos). En la reevaluación del tumor y adenopatías, los resultados no son concluyentes debido a la baja sensibilidad del TC-PET para distinguir entre enfermedad residual y respuesta completa (RC).

La esofagitis post-tratamiento puede ser otro factor de confusión, esta vez en cuanto a falsos positivos. Se recomienda no realizar la exploración como mínimo hasta 2 semanas después de finalizar la QT/RT (12).

*Wieder* (13) demostró la utilidad del TC-PET para predicción de respuesta a los 14 días de comenzar la QT/RT, confirmada posteriormente por eco y TC, así como la correlación entre respuesta metabólica y respuesta completa patológica (pRC).

Para la reevaluación mediante TC-PET es importante además la correcta adecuación del ciclo respiratorio en la adquisición de las imágenes de la TC y PET, disminuyendo así en lo posible coeficientes de atenuación erróneos que posteriormente se aplicarán a las imágenes de PET (adquisición de TC al final de espiración o 4D TC) (14).

## MANEJO DE LA ENFERMEDAD. NOCIONES PREVIAS

Históricamente, la CIR ha sido el tratamiento clásico como modalidad exclusiva junto a la RT en este tipo de neoplasias, aunque con una tasa de curación muy baja (< 10% supervivientes a 5 años) en estadios avanzados, debido al alto porcentaje tanto de recaídas locales como a distancia incluso con resecciones R0, todo ello además en el contexto de su baja reseccabilidad al diagnóstico (30-40%) (15). No hay ensayos randomizados comparando ambas opciones. No obstante, la opción quirúrgica permanece como el tratamiento de elección en estadios iniciales, con supervivencias en algunas series del 86 (T1) y 34% (T2).

En cuanto a la RT, planteada desde un punto de vista curativo, ha sido sustituida progresivamente por la QT/RT. En general, la supervivencia oscila entre un 5-10% a los 5 años en modalidad única, si bien es cierto

que los pacientes habitualmente incluidos en series históricas presentaban factores desfavorables (estadio IV irreseccable, pobre Karnofsky) (16).

Hay pocos ensayos de RT en estadios precoces: Sykes (17) publicó los resultados de 101 pacientes con tumores menores de 5 cm tratados con RT hasta 45-52,5 Gy, observando una supervivencia a 5 años del 20%.

Sai (18) por su parte, alcanzó una supervivencia a 5 años del 59% en 34 pacientes tratados con RTE o una combinación de RTE + BT.

Pese a todo, se acepta que la QT/RT produce mejores resultados, siendo el tratamiento óptimo y reservándose la RT para pacientes con un bajo *performans status*.

#### QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Los intentos de aumentar las posibilidades de resección, así como de control de posibles micrometástasis, introdujeron la QT neoadyuvante previa a la CIR.

Varios estudios randomizados incluyeron pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide: Ancona y cols. (19) randomizaron 96 pacientes tratados con 2-3 ciclos de CDDP-5-FU y CIR posterior vs. CIR sola. Desgraciadamente, el ensayo se cerró prematuramente por bajo reclutamiento. Se registró un 13% de RC, pero sin modificación de la supervivencia global (SG).

Law (20), con el mismo planteamiento e incluyendo 147 pacientes, no observó diferencias significativas entre los 2 subgrupos.

En contraposición, un ensayo dirigido por Kok (21), y publicado en forma de abstract, mostró ventajas en la SG (SM de 18,5 meses vs. 11 meses) del grupo que recibió QT previa. No obstante, estos datos están pendientes de publicarse en forma de artículo a día de hoy, puesto que dicho abstract no recoge datos sobre SG a 2 años.

Los ensayos randomizados más extensos publicados hasta la fecha, corresponden a Kelsen (22) (*American Intergroup trial 0113*) que incluyó 440 pacientes, sin observarse diferencias significativas, y el ensayo sobre cerca de 800 pacientes del *Medical Research Council* (23), con SG a 2 años favorable al grupo de QT (43 vs. 34%) y una mayor tasa de resecciones completas microscópicas (60 frente a 54%,  $p < 0,0001$ ).

Entre las causas barajadas para explicar estos datos contradictorios, estarían la mayor duración de la QT y el menor número de pacientes que fueron a cirugía en el ensayo americano.

Un último estudio del *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional QT Trial* (24) (*Cunningham, The Magic Trial*), presentado en la ASCO del 2005, mostró mejoría significativa en la SG a 5 años con QT previa (36 vs. 23%) si bien sólo un 26% de los pacientes presentaban cáncer de esófago.

Otros ensayos que han arrojado resultados similares, aunque con un número inferior de pacientes, son los de Schlag (25), Maipang (26) y Nygaard (27), los dos últimos incluyendo bleomicina en lugar de 5-FU.

La toxicidad fue superior en el brazo de QT, con una mortalidad perioperatoria similar en los ensayos más remotos.

Tres meta-análisis han sido publicados con resultados dispares: una revisión *Cochrane* de (28) de 11 ensayos con 2051 pacientes, mostró un beneficio tardío a 5 años con una OR de 1,44. El meta-análisis de *Urschel* (29) no obtuvo beneficios en datos recogidos de 11 ensayos y 1976 pacientes. Por último, un tercer meta-análisis (30) con 1.683 pacientes de 7 ensayos, mostró una mejoría de la supervivencia a 2 años del 4,4%.

Con todo ello, el papel de la QT neoadyuvante continúa siendo controvertido y actualmente no está incluida como tratamiento estándar.

#### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

En cuanto a la RT preoperatoria, un meta-análisis realizado por *Arnott* (31) y publicado en 1998, no observó ventajas en control local ni supervivencia frente a la CIR sola. Los ensayos randomizados incluidos (26,32-35) (Tabla I) variaron entre los 109 y 229 pacientes, incluyendo un total de 843 pacientes con gran variabilidad en cuanto a criterio de randomización (si es que se especificó), asignación por sistema de ciego, dosis y volúmenes. La mortalidad perioperatoria fue similar en ambos brazos, aunque más elevada de lo que cabría esperar con las actuales técnicas quirúrgicas. La toxicidad fue similar con ausencia de datos sobre calidad de vida. Por tanto, debido a la ausencia de beneficio en supervivencia, actualmente no se recomienda la RT preoperatoria.

#### QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

La QT postoperatoria ha sido recogida en dos ensayos randomizados (36,37). Se registró cierto desbalance en el ensayo del primer autor, con mayor porcentaje de jóvenes incluido en el brazo de QT. No se observó mejoría en cuanto a supervivencia y sí mayor toxicidad, por lo que se ha excluido del tratamiento estándar de estos pacientes.

#### RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

En lo que respecta a la RT postoperatoria, se conocen los resultados de 3 ensayos randomizados, en los que además consta el sistema adoptado para la randomización. *Fok* (38) usó un hipofraccionamiento de 3,5 Gy, 3 veces por semana, hasta una dosis total de 49 Gy para márgenes negativos y 52 Gy para márgenes afectos. *Teniere* (39) alcanzó 45-55 Gy y *Zieren* (40) 55,8 Gy, ambos con fraccionamientos convencionales. Este último ensayo fue cerrado precozmente por toxicidad elevada sin mejoría en la supervivencia.

No se evidenciaron tasas superiores de supervivencia (más bien reducción a expensas de una mayor mortalidad toxicidad asociada), aunque cabe reseñar que se obtuvo un mayor control local, sobre todo mayores dosis biológicas alcanzadas por *Fok*. Por todo ello, no se recomienda la RT postoperatoria, quizá con la única salvedad de casos en los que exista enfermedad residual tras CIR.

TABLA II

ENSAYOS ALEATORIZADOS FASE III DE RT FRENTE A QT-RT CONCOMITANTE RADICAL, EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Carcinoma epidermoide (%)</i>	<i>Dosis de RT (Gy/fracción)</i>	<i>Agente QT</i>	<i>Mediana de supervivencia</i>	<i>Recaída local (%)</i>
Herskovic (49)	123	88%	64/32	Ninguno	14,1 meses*	44,2%*
			50/25	CDDP + 5-FU	9,3 meses	67,6%
Hatlevoll (42)	96	100%	63/36	Ninguno	5,5 meses	
			63/36	CDDP + bleomicina	5,5 meses	
Araujo (46)	59	100%	50/25	Ninguno	15 meses	83,8%
			50/25	5-FU + MMC + bleomicina	15 meses	60,7%
Smith	119	100%	60/30	Ninguno	9,2 meses	
			40/20	5-FU + MMC	14,8 meses	
Slabber (44)	70	100%	40/10	Ninguno	5 meses	
			40/10	CDDP + 5-FU	6 meses	
Kolaric (50)	51		60-70	Ninguno	9 meses	
			40-50	Bleomicina	11 meses	
Roussel	170	100%	56/25	Ninguno	8 meses	
			56/25	Metotrexate	9 meses	
Roussel (45)	221	100%	40/10	Ninguno	7,8 meses	59%
			40/10	CDDP	10,5 meses	65,7%
Earle (48)	77	100%	50-60	Ninguno	6,2 meses	
			50-60	Bleomicina	6,4 meses	

\* Estadísticamente significativo; MMC: mitomicina C.

## QT/RT RADICAL

Cuando hablamos de QT/RT, hay que diferenciar entre tratamiento concomitante y secuencial, ya que existen diferencias desde el punto de vista biológico y en términos de efectividad.

Se han publicado varios estudios randomizados (Tabla I), incluyendo un total de 331 pacientes, sobre tratamiento secuencial frente a RT sola, sin beneficio alguno (41-43), por lo que se ha desechado dicha modalidad como opción terapéutica.

Ensayos que comparan esquemas concomitantes clásicos de QT/RT frente a RT (41,44-50), incluyen en su mayoría pacientes con carcinoma epidermoide y esquemas de QT subóptimos o con agentes no particularmente radiosensibilizantes. El número de pacientes es escaso, por lo que es difícil extraer conclusiones adecuadas (exceptuando el ensayo de la RTOG), aunque parece existir tendencia a la mejoría tanto de supervivencia (particularmente en los ensayos de Zhang y Cooper – RTOG 85-01 a 2 años y nuevamente Cooper y Araujo en los 2 únicos estudios que presentaron resultados a 5

años), como de control local, a expensas de una mayor toxicidad. En general, el control local también parece ser superior en el brazo combinado, incluso con significación estadística en el ensayo de la RTOG, aunque pocos tienen disponible ese dato (los otros que aportan cifras son Araujo y Roussel).

Se cree que el beneficio absoluto que se derivaría de la QT/RT, podría ser del orden del 10% a los 2 años, a expensas de una mayor toxicidad aguda grado 3-4, con toxicidad tardía y mortalidad relacionada con el tratamiento similares. Y además, con mayor repercusión en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Coia (51), con un diseño fase II incluyendo 56 pacientes T1-T2 tratados con RTE (60 Gy) y 5-FU, Mitomicina C, publicó una SG a 3 y 5 años de 29 y 18% respectivamente, con una toxicidad aceptable y unos efectos secundarios que incluían un 12% de estenosis esofágicas y una toxicidad pulmonar anecdótica. La frecuencia de metástasis superó a la de recaída local (37 y 25%), lo que vino a confirmar el efecto beneficioso de la adición de la QT en cuanto a reducción de recaída local, frente a las series históricas de RT (65-80% recaí-

das), hecho que se confirmaría en ensayos posteriores.

El análisis multivariante reveló el estadio como factor altamente significativo, concluyendo que la QT/RT radical es una alternativa absolutamente viable, ofreciendo la ventaja de la conservación de órgano.

La *RTOG* condujo un fase III (*RTOG 85-01*), comparando RT sola hasta 64 Gy frente a concomitancia con CDDP (75 mg/m<sup>2</sup> d1), 5-FU (1.000 mg/m<sup>2</sup>/24 h en IC de 96 h) y RT hasta 50 Gy. Se observó una superioridad del brazo combinado en cuanto a supervivencia a 5 años (26 vs. 0%) y también un mejor control local, que se tradujo en un menor porcentaje de enfermedad a distancia. El ensayo incluía un total de 202 pacientes. Lógicamente, se recogió una mayor toxicidad aguda (mucositis y toxicidad hematológica, con un 44% de toxicidad severa y un 20% con compromiso vital), pero no hubo diferencias en la toxicidad crónica. Un análisis posterior corroboró estos resultados, con una supervivencia a 8 años del 22%.

El tratamiento combinado se asociaba a una clara mejoría de control local: un 40% de los pacientes tratados con RT presentaban persistencia de enfermedad y un 24% adicional presentaba recaída local como primer lugar de recurrencia, frente a un 27% y 17 respectivamente en el tratamiento combinado. Además, todo esto se asoció a una disminución en la frecuencia de enfermedad a distancia y en la persistencia de enfermedad a un año.

Estos resultados establecieron la concomitancia como el estándar de tratamiento en cáncer esofágico y, dados los beneficios obtenidos, se comenzaron a diseñar estrategias para aumentar el control local, como la escalada de dosis RT.

Así, el *INT 0123 (52)*, comparó 2 brazos de RT (64 Gy vs. 50 Gy) con la misma QT, aunque con una reducción de la dosis por fracción, así como de los volúmenes de irradiación, en la opción de 64 Gy. No se observaron, sin embargo, diferencias significativas entre los 2 brazos (la tendencia a la mejoría en control local y supervivencia en la rama experimental no fue significativa), permaneciendo, por tanto, la dosis de 50 Gy como estándar en tratamientos combinados.

En cualquiera de los casos, el manejo óptimo del cáncer de esófago continúa siendo ciertamente controvertido. Los ensayos de *Walsh (53)*, *Bosset (54)* y *Urba (55)* parecen apoyar más la opción de la neoadyuvancia, con un pero: no había brazo de QT/RT exclusiva. Muchos de los ensayos de QT/RT exclusivas han recogido SG del orden del 25% y, aunque no existen comparaciones frente a CIR sola, ofrecen unas cifras de supervivencia similares a esta, de ahí la importancia de definir el papel de la CIR en estrategias combinadas.

#### QT/RT PREOPERATORIAS

La QT/RT preoperatoria ha sido evaluada en varios ensayos prospectivos y randomizados (Tabla II). La asociación parecía lógica dada la alta frecuencia de metastásis. La posibilidad de la QT de actuar tanto a nivel de la hipotética diseminación hematogena como

en un papel de radiosensibilizadora, y el más que probable sinergismo de ambas herramientas creó una base racional apropiada para la aplicación concomitante de ambas terapias.

*Nygaard* randomizó pacientes a QT/RT secuencial previa a la CIR vs. CIR exclusiva, hallando diferencias en supervivencia en el brazo de la triple terapia, aunque se encontró una proporción más alta de estadios T1 en el brazo de RT. Además, la QT (CDDP-bleomicina) no podía considerarse como óptima, por lo que sus resultados son difíciles de interpretar.

*Le Prise (56)* no halló diferencias con la QT/RT administradas también de forma secuencial, si bien una de las causas pudiera ser la baja dosis empleada de RT (20 Gy).

Seis estudios randomizados han evaluado la QT/RT preoperatoria: la *EORTC* randomizó 282 pacientes con carcinoma epidermoide estadios I y II, entre QT/RT + CIR y CIR sola, no hallando diferencias significativas en cuanto a supervivencia, debido a la alta mortalidad registrada en el brazo combinado, que compensó el posible beneficioso en mortalidad cáncer relacionada, postulándose la alta dosis por fracción administrada como la posible causa (3,7 Gy/fracción) (53).

*Walsh* incluyó pacientes con histología de adenocarcinoma, comprobando una supervivencia significativamente superior (16 meses frente a 11 meses) y una SG a 3 años de 32 vs. 6%. No obstante, estos datos deben interpretarse con precaución debido a la baja e inusual supervivencia alcanzada en el brazo de CIR exclusiva, probablemente debida a la mayor frecuencia de afectación ganglionar encontrada en este. Es por ello que, en el único ensayo que arroja diferencias significativas a favor del brazo combinado, pueda postularse la hipótesis de que el mayor beneficio se obtiene en enfermedad localmente avanzada. Es necesaria la inclusión de más pacientes y un mejor tratamiento de soporte, para que estas diferencias sean también superponibles a pacientes con enfermedad más localizada.

Cabe destacar, además, la estadificación subóptima y los posibles sesgos que pudieran haber sido introducidos en ambos brazos.

*Bosset* cerró el estudio sin completar el reclutamiento, debido a la alta mortalidad postoperatoria registrada en el brazo combinado.

*Urba* y cols., de la Universidad de Michigan, no obtuvieron diferencias significativas con un esquema de QT distinto al habitual (CDDP-5-FU-vincristina) y RT hiperfraccionada hasta 45 Gy, en fracciones de 1,5 Gy, si bien el 94% de los pacientes completaron CIR y se comprobó un 28% de RC.

Recientemente, se ha publicado un estudio randomizado fase III por *Burmeister (57)*, englobando un total de 256 pacientes, nuevamente sin diferencias significativas. En el análisis por subgrupos, el sexo femenino y la histología de carcinoma epidermoide favorecía a la rama de tratamiento neoadyuvante.

En la *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* de 2006, se presentaron los datos del ensayo promovido por el *Cancer and Leukemia Group (58)*, cerrado prematuramente por bajo reclutamiento (previsión inicial de inclusión de 500 pacientes). Los resultados prelimi-

TABLA I

## ENSAYOS ALEATORIZADOS FASE III DE CIRUGÍA EXCLUSIVA FRENTE A QT-RT NEOADYUVANTE Y CIRUGÍA

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>RT</i> (Gy/fracción)	<i>Carcinoma</i> <i>epidermoide</i>	<i>Resecabilidad</i>	<i>pCR</i> (%)	<i>Supervivencia</i> <i>mediana (%)</i>	<i>SG a 3</i> <i>años (%)</i>	<i>Mortalidad</i> <i>quirúrgica (%)</i>
Nygaard (27)	CDDP + bleomicina	88	35/20	100%	68%	NI	9	17%	13%
	Cirugía				66%		8,4	10%	17%
Le Prise (56)	CDDP + 5-FU	86	20/10	100%	85%	10%	10	19,2%	7,3%
	Cirugía				93%		10	13,8%	6,6%
Walsh (53)	CDDP + 5-FU	123	40/15	0%	95%	25%	16 *	32%	3,6%
	Cirugía				100%		11	6%	8,6%
Bosset (54)	CDDP	282	37/10	100%	78%	20	18,6	37%	11,9%
	Cirugía				68%		18,6	35%	3,6%
Urba (55)	CDDP + 5-FU + vinblastina	150	45/30	34%	94%	28%	16,9	30%	NI
	Cirugía						17,8	16%	
Burmeister (57)	CDDP + 5-FU	256	35/15	29%	86%	16%	22,2	36%	NI
	Cirugía				82%		19,3	33%	
Krasna (58)	CDDP + 5-FU	56	50,4/28	25%	NI	40%	54*	39%*	NI
	Cirugía						21,6	16%	

\* Estadísticamente significativo; NI: no informado

nares de los 56 pacientes analizados con un seguimiento mediano de 6 años, arrojaron diferencias de supervivencias francamente importantes a favor del brazo combinado, 4,5 años frente a 1,8 años. La SG a 5 años: 39 vs. 16% con un porcentaje de RC del 40%. En el momento actual están pendientes de publicar datos más detallados en cuanto a estadística y características de los pacientes.

Otros ensayos a considerar fueron los publicados por *Apinop* (59) y *Launois* (60) que, unidos a los secuenciales de Le Prise y de Nygaard, sí que encontraron una tendencia hacia un beneficio en la supervivencia.

La toxicidad atribuible a la QT/RT obviamente fue mayor y la mortalidad peroperatoria fue similar.

En general, el efecto global en cuanto a supervivencia, parece favorecer al tratamiento combinado, siendo esta actualmente la modalidad más atractiva.

#### QT DE INDUCCIÓN + QT/RT EXCLUSIVAS

Debido a la altísima frecuencia de metástasis en el curso evolutivo del cáncer de esófago localmente avanzado, están actualmente en evaluación ensayos fase I/II (Intergroup 0122, Minsky) de QT de inducción previa a QT/RT definitivas, en un intento por ofrecer una mejoría en cuanto a control sistémico y supervivencia. Otra posible ventaja podría ser la de identificar precozmente subgrupos de pacientes no respondedores y modificar así el régimen quimioterápico.

Otros ensayos fase I/II (61,62) han arrojado resultados preliminares con mejoría de la disfagia en torno al 80-90%, aunque parece existir mayor beneficio en esquemas que incluyen paclitaxel o irinotecan.

#### META-ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS RANDOMIZADOS

Cabe destacar, en primer lugar, la gran heterogeneidad de los distintos ensayos en cuanto a dosis de RT, fraccionamiento, técnicas, régimen de QT y técnica quirúrgica empleada.

El meta-análisis de *Urschel* incluyó 1.116 de 9 ensayos, excluyendo por recientes los de Burmeister y *Cancer and Leucemia Group*. No se observaron diferencias a 1 y 2 años, pero sí se vio favorecido el brazo combinado en los resultados a 3 años, con una OR de 0,66 y mejoría de los resultados tras retirar los trabajos de QT/RT secuencial. Otros beneficios descritos fueron la mayor frecuencia de resecciones completas (OR 0,53) y una reducción de la posibilidad de recaída local tras completar la terapia.

A pesar de todos estos beneficios, no se observó una disminución de enfermedad a distancia y sí una mayor posibilidad en el grupo de CIR de completar dicho procedimiento.

Un segundo meta-análisis llevado a cabo por *Fiorica* (63), incluyó 764 pacientes procedentes de 6 ensayos randomizados, encontrando ventajas en la SG a 3 años

(OR 0,53), pero con una alta mortalidad postoperatoria que se atribuyó largamente al ensayo de la EORTC (excluyendo este ensayo, las diferencias se convertían en no significativas). Se concluyó que el beneficio en la supervivencia contrarrestaba ampliamente el riesgo de mortalidad postoperatoria.

A la vista del beneficio en supervivencia a 3 años alcanzado por ambos meta-análisis, sin claro incremento en la mortalidad perioperatoria y todo ello a pesar de la gran heterogeneidad de los distintos ensayos, muchos centros han adoptado la quimiorradiación como el tratamiento estándar en carcinoma de esófago resecable localmente avanzado.

#### QT/RT ADYUVANTE TRAS CIR

No existen estudios randomizados comparando QT/RT preoperatorio y postoperatoria, por lo que no está clara la mejor secuencia con respecto a la CIR. No obstante, en muchos centros se prefiere comenzar con la neoadyuvancia para tratamiento lo más precoz posible de las micrometástasis, dado el patrón de extensión a distancia de la enfermedad. Sí parece haber evidencia suficiente como para ofrecer QT/RT adyuvante en aquellos casos en los que, por *performans status* o preferencias del paciente, se realice CIR en primer lugar.

El ya conocido trabajo de *McDonald* (64), publicado en el *NEJM* en el 2001, randomizó 556 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico o de la unión gástricoesofágica (20% del total) a observación o QT/RT postoperatorias, con una supervivencia a 3 años de 50% del brazo combinado frente al 41% del brazo de observación. Tras la publicación de este trabajo, el citado régimen ha pasado a ser considerado estándar en el tratamiento adyuvante de pacientes sometidos a CIR con resección completa.

#### ¿CUÁNDO ES NECESARIA LA CIR?

Tras la comprobación en los meta-análisis de la ventaja aportada por la neoadyuvancia, la siguiente pregunta que nos podríamos plantear es si existe algún subgrupo de pacientes en el cual se pueda obviar la cirugía. Para responder a dicha pregunta, se diseñó un ensayo fase III por *Bendenne* (65) (FFCD 9102) randomizando pacientes tras QT/RT a CIR o completar QT/RT. De los 444 pacientes potencialmente resecables (T3-4, N0-1, M0) incluidos, sólo 256 fueron randomizados, alegando para el resto "no respuesta objetiva o mejoría de disfagia", sin observarse diferencias significativas en SG y describiéndose una mayor mortalidad en el brazo de triple terapia. Con todo esto, sus autores concluyeron que, en pacientes respondedores a QT/RT, continuar con dicho esquema puede ser una alternativa a la CIR. Parece importante, en todo caso, tener claros los criterios de selección de pacientes para uno u otro brazo, puesto que hubo un 43% de pacientes no respondedores a QT/RT

que fueron directamente al brazo de CIR y que pudieran ser el grupo que más se beneficiaran de la misma.

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, no hubo diferencias entre las dos ramas a los 2 años, con un descenso de la misma (como era de esperar) en los 3 meses postcirugía y equilibrándose posteriormente a los 6 meses.

El otro ensayo, publicado por *Stahl* (66) (*German Oesophageal Cancer Study Group*), incluyó sólo pacientes de tercio superior o medio de esófago (n = 177), sin observarse tampoco diferencias significativas en la supervivencia, aunque sí en control local, para el brazo de triple terapia (58 vs. 36%). Sin embargo, esto no se tradujo en una mejoría de la supervivencia, probablemente por la mayor mortalidad observada en este grupo. Sólo un 66% de los pacientes en el brazo de CIR fueron operados, cuando en la mayoría de los ensayos de neoadyuvancia esta cifra rondaba el 80-90%. Además en el subgrupo de pacientes no respondedores a QT/RT, hubo un beneficio del 35% en SG a 3 años tras resección completa, por lo que este subgrupo sí parecería beneficiarse de CIR.

La decisión de CIR tras QT/RT se suele acordar según preferencias y experiencia de las distintas instituciones. No obstante, sigue siendo una modalidad terapéutica importante, dado que se ha llegado a encontrar tumor residual en el 20-60% de resecciones tras lograr una RC a QT/RT (67), por lo que podría postularse su inclusión ante pacientes con mínima enfermedad residual o no respondedores tras QT/RT.

Además, dada la dificultad para evaluar la respuesta, el beneficio de la CIR cuando existe una respuesta parcial (RP) tras QT/RT, y la posible existencia de resto tumoral tras neoadyuvancia, se sigue recomendando CIR tras QT/RT en enfermedad resecable. En cuanto a la cirugía de rescate (68) tras tratamiento combinado, tampoco hay datos definitivos dada la alta mortalidad y morbilidad asociadas, comparando con la CIR programada tras neoadyuvancia. Uno de los retos futuros debería ser el de identificar subgrupos de pacientes que se beneficien de la CIR, ya que existe una alta mortalidad y morbilidad asociadas a este procedimiento.

La RTOG está conduciendo actualmente un ensayo fase II (RTOG 0246) de CIR en caso de recurrencia o enfermedad residual tras QT/RT.

#### RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA

De los trabajos de QT/RT preoperatorios se puede deducir que, pacientes con RC tras QT/RT neoadyuvante y resección R0 posterior, presentan mejores tasas de supervivencia que aquellos que no responden o con resecciones R1 o R2 (69). Las RC patológicas oscilan entre un 10 y un 40%.

*Berger* (70) confirmó estos hallazgos en un análisis retrospectivo sobre 179 pacientes. No observó diferencias en cuanto a supervivencia ni en cuanto a complicaciones entre los 2 brazos, pero sí observó una SG a 5 años del 48% en el grupo de RC, frente al 15% de los

que no la alcanzaron. Resaltar no obstante que es un estudio retrospectivo en el que los pacientes con tumores más localizados fueron incluidos en el brazo de CIR exclusiva.

Resultados similares se han encontrado en un ensayo fase II de la Universidad de Michigan (SG a 3 años en pRC de 69 frente a 27%) (71).

¿En qué pacientes, por tanto, podría obviarse la cirugía? En aquellos en los que pudiera conseguirse una pRC, ya que los supervivientes de larga evolución parecen pertenecer a este subgrupo de pacientes con respuestas completas tras neoadyuvancia. Los ensayos francés y alemán así parecen confirmarlo. La siguiente pregunta, obviamente, es: ¿cuáles son esos pacientes? Por el momento, con las actuales herramientas de reevaluación, resulta imposible responder a esa pregunta (12,72,73). Probablemente un mayor conocimiento de la técnica TC-PET (74) ayudará a definir en el futuro este subgrupo de pacientes.

#### INTENSIFICACIÓN RTE

El ensayo del Intergroup 0123 ya estableció la ausencia de beneficio en cuanto a escalada de dosis (50,4 Gy vs. 64,8 Gy).

Otros intentos de intensificación mediante CHART o HART (75,76) no han mostrado beneficio y sí una mayor toxicidad.

*Choi* (77) con hiperfraccionamiento y boost concomitante obtuvo resultados similares a los de la RTOG 85-01.

Tampoco el *split-course* ha demostrado beneficio, sino más bien todo lo contrario (78) (control local 57 vs. 29%; SG a 2 años 37 vs. 23%).

En cuanto a nuevas tecnologías, el tratamiento con protones (79) (46 pacientes recibiendo 82 Gy) no ha mostrado mejoría, aún con un 50% de pacientes estaficados como T1.

La IMRT (80) no mejoró tampoco la distribución de isodosis, con una mayor irradiación de pulmón a dosis bajas.

Referente a la técnica de planificación, el estudio de bario simultáneo a la realización de la TC de simulación es de gran ayuda para la delimitación de volúmenes, debido a la gran variabilidad interobservador que se puede producir como ya demostró *Tai* (81).

En cuanto a toxicidad, hay pocos datos disponibles. La esofagitis habitualmente comienza en la 2ª-3ª semana de tratamiento, desapareciendo 1-2 semanas tras la finalización de la RT.

Los datos más fiables sobre toxicidad aguda están recogidos en los ensayos RTOG 85-01 y 94-05 (INT 0123), ya mencionados anteriormente. Además, *Gergel* y *Lee* (82,83) mostraron hasta un 18% de complicaciones pulmonares con afectación de la difusión de CO<sub>2</sub> y la capacidad pulmonar total, observándose un incremento significativo de dichas complicaciones cuando > 40% volumen recibe al menos 10 Gy o > 30% recibe al menos 15 Gy.

#### NUEVAS DROGAS

En un primer intento de mejorar el control local y supervivencia, así como de disminuir la toxicidad asociada a la QT clásica del CDDP/5-FU, se han ido publicando resultados de ensayos que incorporan nuevas drogas, con hallazgos prometedores: el ensayo fase III TAX 325 (84) para tumores metastásicos gástricos o de la unión gastroesofágica, ha recogido mejoría de supervivencia y respuesta con la adición de docetaxel.

Otros agentes con resultados prometedores, pendientes de confirmación en ensayos más extensos, podrían ser el paclitaxel asociado al CDDP en inducción (ensayo fase II de la RTOG E-0113), oxaliplatino (85) o CPT-11 (86,87).

#### NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES

Aunque en los últimos años se han incrementado ligeramente las tasas de supervivencia, los resultados globales siguen siendo desalentadores a pesar de la mejoría en las técnicas CIR y RT.

Impulsados por la necesidad de mejorar las tasas de control y supervivencia, se ha iniciado la búsqueda de nuevos agentes biológicos dirigidos a los receptores de proteínas celulares, incluidos aquellos que interfieren en el crecimiento celular (EGFR, Her2), la replicación incontrolada (inhibidores del ciclo celular), la promoción de la apoptosis, angiogénesis (inhibidores de VEGF), la inhibición de capacidad metastásica (inhibidores de las metaloproteinasas), mediadores de la inflamación y predictivos de la sensibilidad a terapia sistémica.

Hay ensayos en diferentes fases, aunque obviamente, los datos clínicos hasta el momento son limitados y de escasa translación a la práctica diaria.

El EGFR es un componente de los receptores de la familia erb-B con actividad tirosín-quinasa y mediador vital en la proliferación, diferenciación y supervivencia. Su expresión se ha asociado a pobre supervivencia en carcinoma de cabeza y cuello y de esófago, donde se han registrado hasta un 90% de casos con sobreexpresión de dicha proteína (88).

Ya hay resultados preliminares prometedores de uso de *Cetuximab* asociado a QT/RT en fase II, con una tasa de RC endoscópica del 65% (89). Otros trabajos incluyen pacientes con cáncer de esófago metastático en tratamiento de 2ª línea con cetuximab (SWOG). MSKCC está explorando cetuximab en pacientes con CE metastático refractarios a cisplatino/irinotecan.

*Dana Farber Cancer Institute* publicó datos preliminares de un ensayo de cetuximab combinado con CDDP/irinotecan, observando bajas pRC y una alta tasa de toxicidad, superior a la esperada (90).

Actualmente está en marcha un ensayo fase II del Intergroup en cáncer de la unión gastrointestinal, con cetuximab asociado a 3 regímenes distintos de QT.

Otro Ac monoclonal es el *trastuzumab*, para pacientes con sobreexpresión de Her2, si bien los datos disponibles hasta la fecha son muy limitados y escasamente

clarificadores. Se cree que la sobreexpresión de Her2 en CE, está asociada a estadios más avanzados y de peor pronóstico (91). En el estudio de *Safran* (92), que incluyó pacientes diagnosticados de adenocarcinoma esofágico, no se observó toxicidad añadida.

VEGF es sobreexpresado con frecuencia en varios tumores, asociándose a estadios más avanzados con un consiguiente peor pronóstico y mayor frecuencia de metástasis ganglionares y hematógenas. En esófago, se ha descrito sobreexpresión entre un 24 y un 93% de los casos. Los estudios con Ac monoclonales dirigidos hacia los receptores de este factor, están en fases muy iniciales.

MSKCC ha publicado recientemente un fase II que incluía bevacizumab en 47 pacientes diagnosticados de cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (AUGE), con respuestas globales del 65% e incremento del tiempo hasta progresión (5,8 vs. 8,9 meses) (93).

Otro fase II ha publicado recientemente sus resultados en forma de abstract, asociando bevacizumab a docetaxel en cáncer gástrico o esofágico metastásicos, con un 26% de RP en pacientes que ya previamente habían recibido una línea de QT (94).

Actualmente, se están investigando asimismo las propiedades radiosensibilizantes del bloqueo de VEGF en CE localmente avanzado, con QT preoperatorio utilizando bevacizumab, irinotecan, cisplatino y RT.

COX-2 se ha visto implicada en procesos de apoptosis, angiogénesis, inflamación y metástasis. Además, se sabe del papel reparador del daño celular mediado por prostaglandinas (PG) tras RT. Un estudio de la *American Cancer Society* (95) reveló una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar CE, en aquellos individuos que tomaban AAS.

El ensayo ASPECT, de tipo preventivo, está actualmente en fase de reclutamiento en el Reino Unido. Constará con 3.000 pacientes diagnosticados de esófago de Barrett, randomizados a placebo o aspirina.

El *celecoxib*, un inhibidor selectivo de dicha enzima, se ha estudiado en su doble vertiente de prevención y tratamiento, con resultados de un fase II sobre 31 pacientes que recogía un 27% de pRC y SG a 2 años de 31% (96), sin que los niveles basales de COX-2 pudieran predecir supervivencia.

Contrariamente a estos resultados, *Enzinger* (97) dirigió un ensayo fase II con celecoxib/CDDP/irinotecan y RT, con 36 pacientes incluidos. Se registraron 44% de pRC, 20% de enfermedad microscópica residual y 84% de los pacientes experimentaron *downstaging*.

En fases también iniciales se encuentran los ensayos con inhibidores de la actividad tirosín-quinasa (*erlotinib*, *gefítinib*), con tasas de RP en torno al 10% observadas en ensayos fase II, y los inhibidores de NF-κB (*Velcade*), un factor de transcripción relacionado con la apoptosis, proliferación celular y desarrollo de tumores.

La extrema agresividad de esta patología y la ausencia de un tratamiento auténticamente efectivo, hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias que requerirán una mayor y mejor comprensión de la biología

tumoral y molecular, así como la identificación de biomarcadores que originen el uso de agentes contra dianas que permitan una terapia individualizada en cada paciente.

## CONCLUSIONES

Los resultados de los distintos ensayos, con poblaciones más o menos similares, dan lugar a confusión en cuanto a cuál es el mejor tratamiento estándar. Creemos que no existe un tratamiento ideal para todos los pacientes, sino que existen varias opciones razonables. La más apropiada deberá ser elegida en conjunto por el médico y el propio paciente, teniendo en cuenta las características de cada paciente, los recursos con los que cuente cada institución y la experiencia de los especialistas implicados. Con todo ello se acepta que:

—La combinación de QT/RT produce mejores resultados que la RT exclusiva, siendo este el tratamiento óptimo y reservándose la RT para pacientes con un bajo *performans status*.

—El papel de la QT neoadyuvante continúa siendo controvertido y actualmente no está incluida como tratamiento estándar.

—Debido a la ausencia de beneficio en la supervivencia, actualmente no se recomienda la RT preoperatoria.

—La QT adyuvante no ha demostrado una mejora en cuanto a supervivencia y sí mayor toxicidad, por lo que se ha excluido del tratamiento estándar de estos pacientes.

—No se recomienda la RT postoperatoria, quizá con la única salvedad de casos en los que exista enfermedad residual tras CIR.

—Muchos de los ensayos de QT/RT exclusivas han recogido SG del orden del 25% y, aunque no existen comparaciones frente a CIR sola, ofrecen unas cifras de supervivencia similares a esta. La QT de inducción previa a QT/RT definitivas, puede ofrecer una mejoría en cuanto a control sistémico y supervivencia.

—La decisión de CIR tras QT/RT se suele acordar según preferencias y experiencia de las distintas instituciones. No obstante, sigue siendo una modalidad terapéutica importante, dado que se ha llegado a encontrar tumor residual en el 20-60% de resecciones tras lograr una RC a QT/RT, por lo que podría postularse su inclusión ante pacientes con mínima enfermedad residual o no respondedores tras QT/RT.

—En general, el efecto global en cuanto a supervivencia, parece favorecer al tratamiento combinado, siendo esta actualmente la modalidad más atractiva.

Distintos centros han publicado sus guías:

La NCCN (98) publicó sus recomendaciones en tratamiento de cáncer de esófago, que básicamente se resumirían en lo siguiente:

—Estadio I de localización no cervical: esofaguectomía.

—Resto de pacientes con enfermedad reseccable:

- CIR + QT/RT para adenocarcinoma T2-T3, N+ con resección R0.

- QT/RT + CIR
- QT/RT radical.

—Enfermedad residual o márgenes afectos: QT/RT adyuvante.

Coia (99) (*Fox Chase Cancer Center*) publicó una guía en la que proponía, para pacientes con:

—Estadios I o II, tratamiento curativo con CIR o QT/RT.

—Para estadios III, la CIR no la suele recomendar y sí la QT/RT.

De los distintos estudios que se han publicado sobre modelos de actuación práctica en cáncer de esófago (100-103), parece imponerse definitivamente la QT/RT neoadyuvante o QT/RT radical.

La QT/RT preoperatoria parece la estrategia idónea para pacientes en buen estado general, contando con un cirujano experimentado.

La QT/RT radical puede ser la mejor opción para pacientes con deterioro del estado general, enfermedad irresecable, contraindicaciones para CIR o escasa experiencia quirúrgica, observándose supervivencias simila-

res a estrategias que incluyen CIR, pero a costa de un menor control local (tasa de fallo local del 40%).

Una salvedad tras la CIR, serían los tumores de la unión gastroesofágica localmente avanzados, en que la adyuvancia es una opción que debe ser tenida en cuenta.

La comprensión de la biología molecular de este tumor seguramente contribuya a desarrollar nuevas terapias más específicas, que supongan un incremento en la supervivencia de este tipo de pacientes.

#### CORRESPONDENCIA:

Alejandro Tormo Micó  
Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Clínico Universitario La Fe  
Avda. Campanar, 21  
46009 Valencia  
e-mail: tormo\_ale@gva.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *JCO* 2004; 18: 3805-12.
- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D. Whole body FDG positron emission tomography imaging for staging esophageal cancer comparison with TC. *Clin Nucl Med* 2000; 11: 882-7.
- Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of PET. *Ann Thor Surg* 1997; 3: 770-6.
- Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: A review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 3: 537-47.
- Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy* 2004; 11: 966-71.
- Konski A, Doss M, Milestone B. The integration of 18-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment planning process for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1123-8.
- Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A. PET for the assessment of the response to induction radiochemotherapy in local advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2002; 3: 361-8.
- Downey RJ, Akhurst T, Ilson D. Whole-body PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: Results of a prospective trial. *JCO* 2003; 3: 428-32.
- Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG. Comparison of PET, TC, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imag Biol* 2005; 7: 422-30.
- Yamamoto M, Doki Y, Shiokazi H. Evaluation of the histologic effect of chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus by assessing morphologic features of surgical specimens. *Dis Esophagus* 2000; 13: 293-300.
- Bhargava P, Reich P, Alavi A. Radiation-induced esophagitis on FDG\_PET imaging. *Clin Nucl Med* 2003; 10: 849-50.
- Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *JCO* 2004; 5: 900-8.
- Pan T, Mawlawi O, Nehmeh SA. Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/TC. *J Nucl Med* 2005; 9: 1481-7.
- Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67: 457-61.
- Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-90.
- Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. *Radiother Oncol* 1998; 48: 15-21.
- Sai H, Mutsimori M, Araki N. Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (5): 1339-44.
- Ancona E, Ruol A, Santi S. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with respectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2165-74.
- Law SMB, Fok M, Chow S. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 210-7.
- Kok TC, van Lanschot J, Siersma PD. Neo-adjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: Final report of a phase III multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Oncol* 1997; 16: 227 (abstract).
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1984; 339: 1979-84.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized control trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP. Preoperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial): *Proc Am Soc Oncol* 2005; 23: 16s (abstract 4001).

25. Schlag P. Randomized study of preoperative chemotherapy in squamous cell carcinoma of the oesophagus. CAO Esophageal Cancer Study Group. *Chirurg* 1992; 63: 709-14.
26. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994; 56: 191-7.
27. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-10.
28. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 3: CD 001556.
29. Urschel JD, Vasani 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: 538-43.
30. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone D. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 754-61.
31. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: A meta-analysis using patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 579-83.
32. Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynec Obstet* 1981; 153: 690-2.
33. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: Results of a study of the EORTC. *World J Surg* 1987; 11: 426-32.
34. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: Results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1992; 24: 108-13.
35. Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: Report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 325-7.
36. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 205-9.
37. Puoliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O. 5FU and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus: A multicenter randomized trial. French Association for Surgical Research. *Ann Surg* 1996; 223: 127-33.
38. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: A prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113: 138-47.
39. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynec Obstet* 1991; 173: 123-30.
40. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A prospective randomized study. *World J Surg* 1995; 19: 444-9.
41. Zhou JC. Randomized trial of combined chemotherapy including high dose cisplatin and radiotherapy for esophageal cancer (Chinese). *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1991; 13: 291-4.
42. Hatlevoll R, Hagen S, Hansen HS, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M. Bleomycin/cisplatin as neoadjuvant chemotherapy before radical radiotherapy in localized, inoperable carcinoma of the esophagus: A prospective randomized multicenter study. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24: 114-6.
43. Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O, Jacob JH, Haegele P, Jung GM. Palliative therapy of inoperable oesophageal carcinoma with radiotherapy and methotrexate: Final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 67-72.
44. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, et al. A randomized study of radiotherapy alone versus RT plus 5FU and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cell cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 462-5.
45. Roussel A, Haegele P, Paillot P, et al. Results of the EORTC-CTCCG phase III trial of irradiation versus irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 30.
46. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy vs. concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67: 2258-61.
47. Zhang Z. Radiation combined with bleomycin for esophageal carcinoma: A randomized study of 99 patients. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1984; 6: 372-4.
48. Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hahn RG. A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 821-6.
49. Herskovic A, Martz A, 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.
50. Kolaric K, Roth A, Dujmovic I, et al. The value of two combined chemoradiotherapy approaches in the treatment of inoperable esophageal cancer. *Tumori* 1984; 70: 69-75.
51. Coia L, Engstrom P, Paul A. Long-term results of infusional 5FU/mitomycin C and RT as primary management of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 29-36.
52. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (RTOG 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: High dose vs standard-dose radiation therapy. *JCO* 2002; 20: 1167-74.
53. 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.
54. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-7.
55. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation vs surgery alone in patients with locoregional esophageal cancer. *JCO* 2001; 19: 305-13.
56. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, RT and surgery vs. surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-84.
57. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone vs chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659-68.
58. Krasna M, Tepper JE, Niedwicki D, et al. Trimodality therapy is superior to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781. 3<sup>rd</sup> annual of ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, CA, January 26-28; 2006.
59. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 391-3.
60. Launois B. A randomized study of chemoradiotherapy and surgery for esophageal cancer (abstract). *Proc. International Congress on Cancer of the esophagus: Recent advances in Biology, prevention, diagnosis and treatment. Genoa-Italy* p. 7-10, June 1992.
61. Bains MS, Stojadinovic A, Minsky B, et al. A phase II trial of preoperative combined-modality therapy for localized esophageal cancer: Initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 270-7.

62. Ison DH, Bains MS, Kelsen DP, et al. Phase I trial of escalating-dose irinotecan given weekly with cisplatin and concurrent RT in locally advanced esophageal cancer. *JCO* 2003; 2: 2926-32.
63. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-30.
64. McDonald JS, Michel P, Bouche O. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal function. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
65. Bedenne L, Bouche O, Michel P, et al. Randomized phase III in locally advanced esophageal cancer. Radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 422.
66. 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.
67. Vogel SB, Mendenhall WM, Sombeck MD, et al. Downstaging of esophageal cancer after preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 685-95.
68. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175-83.
69. 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: 538-43.
70. Berger AC, Farma J, Scott WJ. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significant improved survival. *JCO* 2005; 23: 4330-7.
71. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2177-83.
72. Isenberg G, Chak A, Canto MI, et al. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 158-63.
73. Zuccaro G, Rice T, Goldblum J, et al. Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 906-12.
74. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma J, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy—systematic review. *Radiology* 2005; 236: 841-5.
75. Wang Y, Shi XH, He SQ. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 131-6.
76. Zhao KL, Shi XH, Jiang GL. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy for localized esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 123-9.
77. Choi N, Park SD, Lynch T. Twice-daily radiotherapy as concurrent boost technique during chemotherapy cycles in neoadjuvant chemoradiotherapy for respectable esophageal carcinoma: Mature results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 111-22.
78. Jacob JH, Seitz JF, Langlois C. Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Preliminary results of a French randomized trial comparing standard vs. split course irradiation (FNCLCC-FFCD 9305) (abstract 1035). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 270a.
79. Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 76-84.
80. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP. A comparison of conformal and IMRT techniques for esophageal RT. *Radiation Oncol* 2001; 61: 157-63.
81. Tai P, Van Dyk J, Yu E. Variability of target volume delineation in cervical esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 277-88.
82. Gergel TJ, Leichman LL, Nava HR. Effect of concurrent radiation therapy and chemotherapy on pulmonary function in patients with esophageal cancer. Dose-volume histogram analysis. *Cancer* 2002; 8: 451-60.
83. Lee HK, Vaporciyan A, Cox JD. Postoperative pulmonary complications alter preoperative chemoradiation for esophageal cancer: Correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1317-22.
84. Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjulandin SA. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing Docetaxel combined with cisplatin and 5FU to CF in patients with metastatic gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 4002.
85. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with 5FU and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-83.
86. Ison DH, Minsky B, Kelsen D. Irinotecan, cisplatin and radiation in esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16 (Supl. 5): 11-5.
87. D'Adamo DR, Bains M, Minsky B. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, irinotecan and concurrent radiation therapy in locally advanced esophageal cancer (abstract 1401). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 349.
88. Itakura Y, Sasano H, Shiga C. Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma. An immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification. *Cancer* 1994; 74: 795-804.
89. Suntharalingam M, Dipetrillo T, Ackerman P. Cetuximab, paclitaxel, carboplatin and radiation for esophageal and gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 185s (abstract 4029).
90. Enzinger PC, Yock T, Suh W. Phase II cisplatin, irinotecan, cetuximab and concurrent radiation therapy followed by surgery for advanced esophageal cancer. *JCO* 2006; 24 (18s): 194s (Supl. 4064).
91. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest* 2001; 19: 554-68.
92. Safran H, Dipetrillo T, Nadeem A. Trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for adenocarcinoma of the esophagus: A phase I study. *Cancer Invest* 2004; 22: 670-7.
93. Shah M, Ramanathan RK, Ison DH. Final results of a multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *JCO* 2006; 24 (18s): 183s (Supl. 4020).
94. Enzinger PC, Fidias P, Meyerhardt J. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol GI Cancers Symposium* 2006; 68: 118 (abstract).
95. Thum MJ, Nambodiri MM, Calle EE. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-7.
96. Govindan R, Fineberg R, McLeod H. A phase II study of cisplatin, 5FU, radiation and celecoxib in patients with respectable esophageal cancer: Updated results from the Hoosier Oncology Group Study. *JCO* 2004; 22 (14s): 326s (Supl. 4052).
97. Enzinger PC, Mamon H, Choi N. Phase II cisplatin, irinotecan, celecoxib and concurrent radiation therapy followed by surgery for locally advanced esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004; 35: 59 (abstract).
98. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2007 (March 2007).
99. Coia LR, Minsky BD, John MJ, Haller D, Landry J, Pisansky TM, et al. Patterns of care study decision tree and management guidelines for esophageal cancer. *Radiat Med* 1998; 16: 321-7.
100. Mannell A, Murray W. Oesophageal cancer in South Africa: A review of 1926 cases. *Cancer* 1989; 64: 2604-8.
101. Oliver SE, Robertson CS, Logan RE. Oesophageal cancer: A population-based study of survival after treatment. *Brit J Surg* 1992; 79: 1321-5.
102. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1820-8.
103. Coia LR, Minsky BD, John MJ, Haller DG, Landry J, Pisansky TM, et al. The evaluation and treatment of patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: Results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *Cancer* 1999; 85: 2499-505.

# La quimioterapia en el tratamiento del cáncer de esófago

A. CERVANTES, E. RODRÍGUEZ BRAUN, A. PÉREZ FIDALGO, I. CHIRIVELLA

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina y Odontología. Valencia*

## RESUMEN

La quimioterapia tiene un papel relevante en el tratamiento del cáncer de esófago, tanto en el tratamiento preoperatorio de enfermos con enfermedad locoregional como en casos de terapia paliativa en el control de la disfagia y otros síntomas que se presentan en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica. El número de fármacos activos ha incorporado en los últimos años a los taxanos docetaxel y paclitaxel, oxaliplatino, irinotecan y fluoropirimidinas orales, como capecitabina, entre otros. Ensayos recientes han comprobado el efecto significativo que la quimioterapia preoperatoria tiene en la supervivencia de pacientes con cáncer de esófago localizado. Este artículo revisa los ensayos clínicos más importantes que tienen interés para establecer las bases de las recomendaciones para la práctica habitual.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de esófago. Quimioterapia preoperatoria. Quimioterapia paliativa.

## INTRODUCCIÓN

Durante muchos años el tratamiento del cáncer de esófago se ha basado fundamentalmente en terapias locales. Sin embargo, las expectativas de supervivencia en las mejores series de tratamiento quirúrgico o radioterápico no superan el 6-10% a los cinco años (1,2). Las recidivas locales y la presencia de metástasis es común en la mayoría de las series quirúrgicas en los dos primeros años desde la resección. Por otra parte, el carcinoma esofágico debe considerarse desde su inicio como una enfermedad sistémica. Las series de estudios postmortem de pacientes fallecidos por complicaciones postquirúrgicas demuestran una elevada incidencia de metástasis a distancia no detectadas en el estudio de extensión previo a la cirugía (3). Además el esófago posee una densa red de vasos linfáticos que comunica la submucosa con las redes linfáticas musculares y periesofágicas,

## ABSTRACT

*Chemotherapy has a relevant role in the treatment of esophageal cancer as preoperative therapy for patients with locoregional disease as well as palliative therapy to control dysphagia and other symptoms that may suffer patients with advanced or metastatic disease. The number of active drugs has increased in the last few years adding taxanes as paclitaxel and docetaxel, oxaliplatin, irinotecan and oral fluoropyrimidines as capecitabine, among others. Recent trials have proved the significant effect that preoperative chemotherapy may have in survival of patients with localized esophageal cancer. This paper reviews the most relevant and interesting trials to establish the basis to recommend the standard clinical practice.*

**KEY WORDS:** Esophageal cancer. Preoperative chemotherapy. Palliative Chemotherapy.

por lo que una lesión aparentemente limitada a la submucosa puede diseminarse en una fase inicial de su evolución a los ganglios cervicales, mediastínicos o celiacos (4,5). La concepción del cáncer de esófago como una enfermedad sistémica y no exclusivamente locoregional ha estimulado la integración de la quimioterapia en una auténtica estrategia multidisciplinar junto con otras modalidades terapéuticas.

Este capítulo va a revisar en primer lugar el papel de la quimioterapia como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, para describir a continuación los fármacos y combinaciones activas en el tratamiento del cáncer de esófago. También se analizará a continuación el valor de la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria como aproximación neoadyuvante o adyuvante al tratamiento local con cirugía. La integración de esquemas de quimioradioterapia preoperatoria o definitiva se revisará en otro capítulo de este número monográfico.

## LA QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Es frecuente que en el momento del diagnóstico los pacientes con cáncer de esófago presenten enfermedad avanzada. La disfagia es el síntoma que con mayor frecuencia se presenta en el diagnóstico y ya de por sí indica una extensión circunferencial y transmural de la enfermedad en el esófago. La asociación de este tumor con el tabaquismo y el alcoholismo hace que los pacientes con cáncer de esófago puedan presentar también signos de hepatopatía crónica y broncopatía crónica obstructiva más o menos severa. La patología concomitante asociada, el estado de malnutrición derivado de la disfagia y otras condiciones del enfermo hacen que su estado general sea con frecuencia malo y no permita el uso óptimo de la quimioterapia. La valoración del estado nutricional y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática son claves antes de la decisión terapéutica. El mal estado general y la disfunción de órganos implicarán un riesgo elevado de toxicidad.

El objetivo de la quimioterapia en un paciente con cáncer de esófago avanzado, ya sea con metástasis hepáticas o pulmonares, o simplemente con un tumor localmente avanzado donde la terapia local no tiene un papel curativo, es paliativo, y por ello pretende controlar las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad: mejorar la disfagia y el dolor, permitir una correcta nutrición y, en segundo término, reducir el tamaño del tumor o retrasar el crecimiento tumoral. Cada vez será más necesario medir la eficacia de un determinado tratamiento en aspectos sintomáticos del paciente, como el aumento del peso o de la masa muscular, o en valoración de calidad de vida. De hecho es cada vez más frecuente que las publicaciones actuales de estudios fase II, tanto de nuevos fármacos como de combinaciones, reporten no sólo las respuestas objetivas, sino también la proporción de pacientes en los que se controla la disfagia y el dolor. La aplicación de cuestionarios de calidad de vida y el análisis de aspectos físicos, psicológicos y sociales del bienestar de los pacientes es también un aspecto a evaluar en los nuevos estudios. No obstante, todavía los criterios objetivos de respuesta, basados en la reducción cuantitativa del tamaño tumoral son válidos para determinar los pacientes que se benefician de hecho de un tratamiento oncológico.

La quimioterapia tiene un claro papel en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago cuando se aplica sobre la población apropiada de pacientes. Por tanto ha de integrarse y utilizarse conjunta o secuencialmente con otras medidas paliativas, como la colocación de prótesis endoesofágicas, la terapia local con láser e incluso la radioterapia, para obtener los mejores resultados en el control sintomático de los individuos con enfermedad avanzada.

## LOS FÁRMACOS ACTIVOS

La mayoría de los fármacos antineoplásicos se han estudiado frente al cáncer epidermoide de esófago. Más recientemente los nuevos fármacos se han estudiado también en grupos de pacientes con adenocarcinoma. Una peculiaridad creciente en los ensayos clínicos en fase II y

III publicados en los últimos años consiste en que la mayoría incluyen pacientes con cáncer de estómago y esófago. La semejanza entre los factores etiológicos, clínicos y patológicos que existe entre el cáncer gástrico de localización proximal con los tumores del cardias o del tercio inferior del esófago justifican esta aproximación.

La tabla I resume la proporción de respuestas que algunos agentes citotóxicos clásicos o más recientes ofrecen frente al carcinoma de esófago. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en pacientes con metástasis mensurables, y aunque la actividad antitumoral en términos de respuestas parciales objetivas no es despreciable, en la mayoría de estos casos la duración de las respuestas es corta superando en raras ocasiones los 4 meses.

La *bleomicina* ofrece unas respuestas en su mayoría parciales del 15% en cuatro series, de las que la más numerosa es de 29 casos, donde 14% tuvieron respuestas parciales, pero 41% presentaron toxicidad pulmonar severa con dos muertes tóxicas (6). También dosis altas de *mitomicina* C (20 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas y luego cada 6 semanas) son capaces de inducir hasta un 42% de respuestas en un subgrupo de pacientes no pretratados con quimioterapia. Sin embargo, la presencia de toxicidad hematológica severa se detectó en casi la mitad de los pacientes. Dosis más bajas de mitomicina C son mejor toleradas, pero la proporción de respuestas parece dependiente de la dosis (7). Los antimetabolitos *5-fluorouracilo* (5-FU) y *metotrexate* han sido también estudiados en el cáncer de esófago avanzado con unas respuestas que oscilan entre el 12 y el 15%, respectivamente (8). La perfusión continua de 5-FU ofrece una proporción superior de respuestas, pero en pacientes con enfermedad locorregional avanzada (9). Los alcaloides de la vinca *vindesina* y *vinorelbina* también han sido evaluados en el tratamiento del cáncer esofágico. La *vindesina* demostró una proporción de respuestas del 17% en pacientes la mayoría pretratados con otros fármacos; sin embargo, la mitad presentaron una neuropatía sensitivo-motora severa lo que limitó su utilidad clínica (10). La *vinorelbina* (25 mg/m<sup>2</sup>) ha sido desarrollada en un estudio fase II de la EORTC en pacientes con cáncer epidermoide de esófago. Seis (20%) de treinta pacientes no tratados previamente y uno (6%) de dieciséis previamente tratados obtuvieron respuestas parciales. La mediana de duración de la respuesta en pacientes no pretratados fue de 5 meses y la supervivencia mediana del grupo global de 6 meses. Se apreció toxicidad hematológica severa, particularmente neutropenia grado III y IV en el 59% de los pacientes. No se detectó neurotoxicidad limitante ni se observaron muertes tóxicas (11). Etopósido (VP-16) no presenta actividad antitumoral cuando se utiliza en pacientes pretratados (12). Sin embargo, en primera línea en pacientes con tumores avanzados es capaz de inducir respuestas parciales en cinco (19%) de una serie de 26 pacientes (13).

El *cisplatino* desde su introducción al principio de la década de los 80 se ha considerado como el fármaco más activo en el tratamiento del cáncer de esófago y una pieza clave en los esquemas de combinación de fármacos citotóxicos. La suma de varios estudios indica una proporción de respuestas del 20%. En un ensayo del grupo ECOG publicado en 1984, nueve (26%) de veinticuatro pacientes tratados con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup> días

TABLA I

ACTIVIDAD DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS COMO MONOQUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD RECURRENTE METASTÁSICA

Quimioterápico	Histología	Nº pacientes	%RC + RP	Referencia
Bleomicina	E	29	14	6
Mitomomicina C	E	58	26*	7
5-Fluorouracilo	E	26	15	9
Metrotexate	E	26	12	8
Vindesina	E	86	17*	10
Vinorelbina	E	46	15*	11
VP-16	-	26	19	13
Cisplatino	E	86	20*	7,14
Carboplatino	E, A	-	0-9	15,16
Docetaxel	-	8	25	19
Docetaxel	E	52	20*	20
Paclitaxel	E, A	50	32	17
Paclitaxel semanal	E, A	102	13	18
Gemcitabina	E, A	21	0	21

E: epidermoide; A: adenocarcinoma; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. \*Incluye pacientes pretratados o no con quimioterapia.

1 y 8 cada 28 días) presentaron respuestas objetivas (14). Otro estudio del mismo grupo cooperativo con una dosis más baja (50 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) también producía un 25% de respuestas en 24 pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo (7). La toxicidad del tratamiento en ambos estudios fue baja y no se produjeron muertes tóxicas. La actividad del *carboplatino* frente a pacientes con cáncer esofágico es muy baja y oscila entre el 0 y el 9% de respuestas tanto para carcinomas epidermoides como para adenocarcinomas (15,16). Oxaliplatino, un análogo de platino con importante actividad en pacientes con cáncer de colon avanzado, también se considera un producto activo en esta enfermedad, aunque su uso en monoterapia no está justificado.

Los *taxanos* son fármacos que han mostrado una actividad interesante en pacientes con cáncer de esófago avanzado. *Paclitaxel* es uno de los fármacos más activos como agente único frente a esta enfermedad, lo que ha estimulado algunos estudios en combinación con otros fármacos. En el estudio inicial fase II de paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) se administró en una perfusión de 24 horas con soporte de factores estimulantes de colonias granulocíticas cada 21 días (17). De treinta y dos pacientes con adenocarcinoma, 11 (34%) presentaron respuestas parciales y completas. Del mismo modo, cinco (28%) de dieciocho casos de carcinoma epidermoide también respondieron. La duración mediana de la respuesta fue de 17 semanas y la supervivencia mediana del grupo de 13,2 meses. Aunque el tratamiento fue en general bien tolerado, un 86% de los pacientes presentaron mielosupresión grado III o IV. Pero, de ellos sólo un 18% requirió hospitalización por episodios febriles. La experiencia en el uso de paclitaxel semanal, cuando se estudia en más de cien casos de cáncer de esófago avanzado, da resultados más modestos. Aunque la toxicidad hematológica es mínima, la tasa de respuesta sólo es del 13% en toda la muestra y se reduce al

5% en los pacientes pretratados con otros esquemas de quimioterapia (18). La información concerniente a docetaxel como monoterapia es más escasa. Sin embargo, su desarrollo como fármaco activo en esquemas de poliquimioterapia es más reciente y más sólido que paclitaxel, al estar basado en ensayos randomizados en fase III. En un estudio de 33 pacientes con adenocarcinoma gástrico y ocho esofágicos tratados con una perfusión de docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) en una hora cada tres semanas, dos de ocho (25%) casos de cáncer esofágico presentaron respuestas objetivas (19). En otro ensayo, 52 pacientes con carcinoma epidermoide de esófago, algunos previamente tratados con cisplatino, recibieron docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) con una tasa de respuestas del 20% (20). La neutropenia fue la principal toxicidad limitante en ambos ensayos.

Gemcitabina (1.500 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, y 15 cada 28 días) ha sido estudiada en un estudio fase II de 21 pacientes con cáncer de esófago avanzado que nunca habían recibido quimioterapia, sin que se haya apreciado ninguna respuesta objetiva, por lo que debe ser considerado un fármaco inactivo (21). Algunos fármacos no han sido estudiados en ensayos fase II en monoterapia en pacientes con cáncer esofágico. Sin embargo, han pasado a ser ensayados en fases II o III formando parte de esquemas de poliquimioterapia. Tal es el caso de oxaliplatino, irinotecan y capecitabina, entre otros.

#### LAS COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Aunque las combinaciones de fármacos ofrecen proporciones de respuestas objetivas entre el 25-45%, y por tanto son más elevadas que las obtenidas con monoterapia, la supervivencia mediana de los pacientes tratados con poliquimioterapia no varía en gran medida. Casi todos los regímenes incluyen cisplatino. Los más clásicos lo combina-

ban con bleomicina, metotrexate o vindesina. La combinación de cisplatino y 5-FU ganó aceptación al inducir una proporción de respuestas en torno al 30% tanto en adenocarcinomas como en carcinomas epidermoides. La modulación bioquímica de 5-FU tanto con ácido fólico, como con interferón también fue objeto de estudio. También han sido objeto de investigación combinaciones con taxanos o con irinotecan. Aunque también se han estudiado algunas combinaciones sin cisplatino no se han considerado suficientes para la eliminación de este fármaco en el tratamiento poliquimioterápico del cáncer de esófago. A continuación se detallan algunos de los más destacados estudios de quimioterapia en combinación y se resumen en la tabla II.

Como se comentó en el párrafo anterior, las combinaciones de quimioterapia con cisplatino son particularmente activas en el tratamiento de los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas metastásicos de esófago con respuestas objetivas entre el 25 y el 35% de los casos. Tal actividad es más destacada frente a la enfermedad locoregional con proporciones de respuestas entre el 45 al 75%. Sin embargo, esa mayor proporción de respuestas no implica necesariamente una mayor duración de las respuestas ni una prolongación de la supervivencia. La mayoría de los estudios realizados consisten en ensayos fase II y son muy reducidos los estudios randomizados, lo que limita el nivel de evidencia. El tratamiento del cáncer avanzado de esófago es fundamentalmente paliativo y la mayor proporción de respuestas ofrecida por la poliquimioterapia debe considerarse junto con la mayor toxicidad derivada de estos esquemas.

Los estudios iniciales de poliquimioterapia combinaron cisplatino con bleomicina (22,23). Más tarde se desarrollaron esquemas de cisplatino, bleomicina y vindesina. El estudio más amplio detectó ocho respuestas parciales (33%) en veinticuatro pacientes (24). La toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina fue importante en este y en otros estudios por lo que su uso se desaconseja en la actualidad (25,26). La combinación de cisplatino con mitoguazone y vindesina o vimblastina también fue objeto de ensayo en pacientes con cáncer epidermoide localmente avanzado o metastásico; y en tres estudios separados, catorce (23%) de sesenta pacientes alcanzaron respuestas objetivas (27). Sin embargo, la duración mediana de las respuestas fue sólo de 3 a 4 meses. La combinación de cisplatino y etopósido logró un 48% de respuestas tanto en pacientes con adenocarcinoma como en tumores epidermoides y su toxicidad fundamental fue la neutropenia (28,29).

La asociación de cisplatino y 5-FU en una infusión continua de 4 a 5 días se ha estudiado extensamente como tratamiento del cáncer de esófago avanzado, así como en el contexto de la enfermedad locoregional. Su toxicidad más frecuente es la mucositis y mielosupresión. Una suma de diversos estudios en fase II nos indica que el 49% de 238 enfermos con cáncer epidermoide de esófago avanzado, la mayor parte con enfermedad locoregional, han presentado respuestas objetivas con este tratamiento (30). Cuando el tratamiento se aplica a pacientes con enfermedad metastásica o con tumores irsecables la proporción de respuestas cae por debajo del 40% (31). Para intentar mejorar los resultados de este régimen se ha estudiado la adición de otros fármacos. De hecho la adición de mitomicina C (6 mg/m<sup>2</sup>) indujo un 61% de respuestas en un grupo de 33

pacientes con tumores epidermoides (32). Aunque la toxicidad fue moderada, casi la mitad de los pacientes hubo de retrasar el tratamiento por toxicidad hematológica. Tampoco la adición de adriamicina o de adriamicina y etopósido al esquema de cisplatino y 5-FU ha supuesto ningún beneficio significativo en tumores epidermoides (33,34). Tampoco la adición de etopósido con o sin leucovorin muestra ventaja alguna en series de adenocarcinomas (35,36).

El esquema de combinación de cisplatino y 5-FU es usado habitualmente como tratamiento del cáncer de esófago. Muchos autores lo consideran como el tratamiento estándar de esta enfermedad. Además, su relativamente buena tolerancia y su validación como tratamiento radiosensibilizante en programas de quimiorradioterapia definitiva han hecho que este esquema sea utilizado fuera de estudios clínicos como tratamiento paliativo del cáncer de esófago avanzado.

Sin embargo, sólo un estudio ha comparado en un diseño randomizado cisplatino como fármaco único, frente a la combinación de cisplatino con 5-FU. Se trata de un ensayo fase II randomizado realizado por investigadores de la EORTC que mostró que la combinación era más activa con una proporción de respuestas globales de 35% mientras que cisplatino como fármaco único era sólo del 19%. También la supervivencia mediana del grupo tratado con poliquimioterapia (33 semanas) fue superior a la del grupo que recibió sólo cisplatino (28 semanas), pero ningún caso tales diferencias fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, la combinación fue significativamente más tóxica (31).

La combinación de vinorelbina con cisplatino ha sido objeto de un estudio fase II en 71 pacientes con cáncer de esófago metastático. La tasa de respuestas fue del 34% y la toxicidad más frecuente la mielosupresión que fue de grado 3-4 en el 41% de los casos (37). La adición de interferón a 5-FU en un grupo de 37 pacientes indujo globalmente un 27% de respuestas objetivas que parecía beneficiar más a adenocarcinomas (38%) que a tumores epidermoides (21%) (38). La combinación de cisplatino, interferón y 5-FU produjo un 50% de respuestas en 26 pacientes, pero esta vez la proporción de respuestas fue superior en el grupo de tumores epidermoides (73%) que en adenocarcinomas (33%). Sin embargo, la toxicidad de la triple combinación fue muy severa (39).

Aunque el perfil de actividad de irinotecan en monoterapia frente a tumores esofágicos no ha sido bien definido, se ha estudiado en combinación con cisplatino. Un estudio fase II con irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> semanal durante cuatro de cada seis semanas, incluyó 35 pacientes evaluables con enfermedad locoregional avanzada o metástasis mensurables sin tratamiento quimioterápico previo. Los datos de este estudio indican una importante actividad con un 57% de respuestas tanto en pacientes con adenocarcinoma o en tumores epidermoides (40). Aunque la mediana de duración de la respuesta fue sólo de 4,2 meses, se apreció una reducción importante o una desaparición completa de la disfagia en dieciocho (90%) de los veinte pacientes que la presentaban al comenzar el estudio. Además en la evaluación evolutiva de calidad de vida todos los respondedores mejoraron en su valoración del dolor, en su estado emocional y en sus relaciones sociales. Por otra parte, la toxicidad fue relativamente moderada ya

TABLA II

ACTIVIDAD DE LAS COMBINACIONES DE POLIQUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD RECURRENTE Y METASTÁSICA

<i>Quimioterápico</i>	<i>Histología</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>%RC + RP</i>	<i>Referencia</i>
Cisplatino + bleomicina	E	17	17	22-23
Cisplatino + bleomicina + vindesina	E	24	33	25
Cisplatino + metil-GAG + vindesina/vinblastina	E	60	23	27
Cisplatino + VP-16	E, A	–	48	28, 29
Cisplatino + 5-FU	E	238	49	30
Cisplatino + 5-FU + mitomicina	E	33	61	31
Cisplatino + vinorelbina	E	71	34	36
IFN-a + 5-FU	E, A	37	27	37
IFN-a + 5-FU + cisplatino	E, A	26	50	36
Irinotecán + cisplatino	E, A	35	57	37
Paclitaxel + cisplatino + 5-FU	E, A	60	48	38
Paclitaxel + cisplatino + 5-FU	E, A	13	71	39
Paclitaxel + cisplatino	E, A	–	47	40
Paclitaxel + cisplatino	E, A	53	45	41
Paclitaxel + cisplatino	–	20	43	42
Paclitaxel + cisplatino	E, A	51	41	44
Paclitaxel + carboplatino	E, A	9	44	45
Oxaliplatino + FU-LV	A	43	35	53
Oxaliplatino + capecitabina	E, A	35	40	52
Epirubicina + oxaliplatino + capecitabina	E, A	252	48	54

IFN: interferón; VP-16: etopósido; FU-LV: 5 fluorouracilo más ácido fólico; Nº PAC: nº pacientes; A: adenocarcinoma; E: epidermoides; % RC + RP: tasa de respuestas objetivas; REF: referencia.

que sólo tres pacientes (9%) presentaron fiebre y neutropenia y cuatro (11%) tuvieron diarrea grado III. La tabla III resume los hallazgos de algunos ensayos que evalúan el uso de paclitaxel, docetaxel, irinotecan, capecitabina, oxaliplatino y algunas de sus combinaciones.

La aparición de *paclitaxel* como uno de los fármacos más activos como monoterapia en el tratamiento del cáncer de esófago, y su supuesto sinergismo con derivados del platino en otros tumores, ha impulsado el desarrollo de diversas combinaciones, principalmente con cisplatino y 5-FU. La combinación de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 h día 1) con cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup> días 1-5) y una infusión continua de 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup>/día días 1-5) cada 28 días fue estudiada en un ensayo fase II sin soporte con G-CSF en pacientes con tumores esofágicos irreseccables o con metástasis a distancia (41). Siete de los sesenta pacientes evaluables tuvieron una respuesta completa y otros veintidós tuvieron respuestas parciales con un global de respuestas del 48%. La duración mediana de la respuesta es de 5,7 meses y la mediana de supervivencia del grupo global de 10,8 meses. Sin embargo, la toxicidad fue severa, con casi la mitad de los pacientes requiriendo reducciones de dosis y hospitalizaciones por fiebre, mucositis y mielosupresión. Un estudio fase I/II realizado por la Dra. García Alfonso combina un esquema clásico de cisplatino y 5-FU con la administración de paclitaxel en el día 14 y no en el día

primero de tratamiento. La dosis máxima tolerada de paclitaxel fue de 200 mg/m<sup>2</sup> y se obtuvieron un 24% de respuestas completas y un 47% de parciales (42).

A fin de reducir la toxicidad severa de la triple combinación de fármacos, particularmente la mucositis y la mielosupresión, se diseñó un estudio multicéntrico fase II con una dosis de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) sin 5-FU, pero con soporte de factores de crecimiento hemopoyético (43). Se apreció un 47% de respuestas objetivas. La reducción de la toxicidad digestiva fue clara al eliminar el 5-FU, pero la toxicidad hematológica persistía con un 68% de episodios de neutropenia grado III/IV y 10% de muertes tóxicas.

Un estudio con una combinación similar de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> pero administrado en una hora) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) ha sido llevado a cabo en tumores localmente avanzados sin metástasis por el grupo TTD. La valoración preliminar de las respuestas en los 53 pacientes incluidos es del 45%, similar por tanto al estudio anterior. Pero el tratamiento fue muy bien tolerado sin ningún episodio de fiebre con mielosupresión (44). También se han estudiado otros esquemas de administración de paclitaxel y cisplatino. Un grupo alemán y otro holandés han estudiado la administración bisemanal de ambos fármacos. En el primer estudio se combinó una dosis de paclitaxel de 90 mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días. En los veinte pacientes tratados se detectaron un 40% de respuestas

parciales y tres de ellos presentaron una respuesta completa. La mielosupresión fue frecuente pero sólo se produjo fiebre neutropénica en el 10% de los pacientes tratados (45). El segundo estudio se planteó como un fase I donde a una dosis de cisplatino ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) se añadía una dosis en escalada de paclitaxel sin soporte de factores de crecimiento hemopoyético cada 14 días. La dosis inicial de paclitaxel se inició a  $100 \text{ mg/m}^2$  hasta  $200 \text{ mg/m}^2$ . Se reclutaron un total de cincuenta y nueve pacientes de los que treinta y uno tenían adenocarcinomas y veintiocho tumores epidermoides. Treinta (52%) tuvieron respuestas objetivas. La neutropenia fue la toxicidad más frecuente, pero la neuropatía periférica sensitiva fue limitante de dosis (46). En un estudio fase II posterior con una dosis fija de cisplatino de  $60 \text{ mg/m}^2$  y de paclitaxel a  $180 \text{ mg/m}^2$  se trató un grupo adicional de 51 pacientes. Se apreció una tasa de respuestas de 41% con una duración mediana de las respuestas de 6 meses. No se apreciaron episodios de neutropenia febril y la neuropatía sensitiva llegó a grado II en el 18% de los casos (47). Aunque la eficacia del carboplatino es nula en el cáncer de esófago, debido a su potencial efecto sinérgico con paclitaxel y su menor toxicidad neurológica con respecto a cisplatino, ha sido empleado en combinación con paclitaxel en un ensayo fase II frente a tumores gástricos y esofágicos. Curiosamente las respuestas observadas en el grupo de nueve pacientes con cáncer esofágico fue del 44% (48). Otro ensayo de 35 pacientes confirmó una tasa de respuestas del 43% (49).

Las combinaciones con paclitaxel aportan tasas de respuesta algo más elevadas en pacientes con ambos tipos histológicos de cáncer esofágico. Sin embargo no han sido validadas en ensayos randomizados, por lo que su aplicación en el momento actual debe plantearse sólo en el contexto de protocolos experimentales. La situación de docetaxel es diferente, ya que ha sido estudiado en un diseño de fase III randomizado con pacientes de cáncer de estómago y de la unión esofagogástrica, en los que la adición de docetaxel supone un aumento significativo de la tasa de respuestas, del tiempo a la progresión y de la supervivencia global (50). Aunque sólo un 20% de los pacientes tratados tenían tumores ubicados en la unión esofagogástrica, los resultados de este ensayo, que reclutó más de 440 pacientes, podrían extrapolarse a los pacientes con esa localización y probablemente a los situados en el tercio inferior del esófago. La incorporación de docetaxel en los esquemas de tratamiento del cáncer de esófago debe seleccionarse en pacientes con buen estado general y buena función de órganos para de ese modo optimizar la relación riesgo beneficio. La posibilidad de contar con fármacos y combinaciones activas en el contexto del cáncer de esófago avanzado nos indica, además, que pueden tener un efecto paliativo de control sintomático y beneficio clínico en estos pacientes, que su utilidad ha de valorarse en estadios más iniciales de la enfermedad junto con tratamientos preoperatorios o concomitantes con radioterapia de intención definitiva. El estudio de asociaciones de fármacos con efecto radiosensibilizante es de notable interés en este grupo de pacientes con enfermedad locorregional.

La sustitución de 5-FU por capecitabina ha sido ensayada por distintos grupos. En un diseño de fase I, la dosis recomendada de capecitabina era de  $1.000 \text{ mg/m}^2$  dos

veces al día junto a una combinación de epirubicina y cisplatino (51). La combinación de oxaplatino y capecitabina da tasas de respuestas del 35% y es un tratamiento bien tolerado en aquellos pacientes que no tienen disfagia (52). Si oxaliplatino se asocia a esquemas de 5-FU y ácido fólico la actividad es similar (53). Un ensayo fase III randomizado con un diseño bifactorial en el que se han incluido más de mil pacientes con tumores de estómago y de esófago avanzados muestra que cisplatino puede ser sustituido por oxaliplatino y que la sustitución de 5-FU por capecitabina puede llevarse a cabo sin detrimento de su actividad antitumoral (54). Aunque el diseño se basa en una hipótesis de no inferioridad, la tasa de respuestas para la rama de pacientes tratados con epirubicina, oxaliplatino y capecitabina (EOX) fue del 48%, mientras que en la rama clásica con cisplatino y perfusión continua de 5-FU fue sólo del 41% ( $p = 0,004$ ). También la tolerancia en general y la mielosupresión en particular fue más favorable en las ramas que contenían oxaliplatino o capecitabina. Por lo que en pacientes sin disfagia la combinación EOX puede ser una opción a considerar.

Aunque la mayoría de los fármacos clásicos en monoterapia fue estudiado principalmente en tumores epidermoides, los estudios fase II de combinaciones han incluido tanto adenocarcinomas como epidermoides. Aunque los estudios incluyen un número reducido de casos, tal vez insuficiente para dar una respuesta definitiva a la cuestión sobre una diferente quimiosensibilidad de ambos tipos histológicos, los datos acumulados de al menos ocho estudios sugieren que la tasa de respuestas es similar para los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides (5). La tabla IV resume los resultados de algunas combinaciones de fármacos según los tipos histológicos tratados.

#### LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Desde el inicio de la década de los 80 se iniciaron una serie de estudios en fase II con el fin de evaluar el efecto de la quimioterapia sobre tumores localizados del esófago. Ya que la diseminación hematógona ocurre tempranamente en el curso natural de la enfermedad, la adición de quimioterapia era una opción lógica para mejorar la supervivencia de los pacientes que sólo recibían un tratamiento local. Los resultados de todos esos estudios piloto eran similares, con una tasa de respuestas objetivas entre el 40 y el 60%. En menos de un 10% de los casos se apreciaba de modo consistente en los distintos estudios una esterilización completa de la pieza de resección quirúrgica, lo que se dio en llamar una remisión completa patológica. Sin embargo, la mayoría de las respuestas eran parciales y la mediana de supervivencia oscilaba entre 9 y 23 meses. En base a estos hallazgos se han llevado a cabo varios ensayos randomizados para estudiar la hipótesis sobre el efecto de la quimioterapia preoperatoria en mejorar la tasa de resecciones quirúrgicas completas, la supervivencia libre de enfermedad y sobre todo, la supervivencia global.

La tabla V resume los resultados de los seis estudios randomizados de quimioterapia preoperatoria. Roth publicó un pequeño estudio randomizado en el que se incluye-

TABLA III  
RESUMEN DE ENSAYOS FASE II Y FASE III CON TAXANOS, IRINOTECAN OXALIPLATINO Y CAPECITABINA

<i>Estudio y año de publicación</i>	<i>Localización</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Nº ptes</i>	<i>Régimen de tratamiento</i>	<i>% resp</i>	<i>Comentarios</i>
<b>PACLITAXEL</b>						
Ajani y cols. (17) (1994)	Esófago	Fase II enfermedad avanzada	50	Paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> GCSF cada 3 semanas	32%	Supervivencia global 13,2 meses
Iison y cols. (41) (1998)	Esófago	Fase II enfermedad avanzada	61	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1, cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> D1-5 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> D1-5 cada 28 días	48%	48% requirió hospitalizar por toxicidad 11% muertes tóxicas  Toxicidad leve
Petrasch y cols. (45) (1998)	Esófago	Fase II enfermedad avanzada	20	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> en 3 hora D1, cisplino 50 mg/m <sup>2</sup> D1 cada 2 semanas	40%	Toxicidad leve
Cervantes y cols. (44) (2000)	Esófago	Fase II enfermedad local	53	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> en 1 hora D1, cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> cada 3 sem	45%	74% recibió quimioterapia postoperatoria
Heath y cols. (64) (2000)	Esófago	Fase II enfermedad local	42	Cisplatino/5-FU preop + RT + cirugía + paclitaxel/cisplatino postoperatorio	28% RCp	
<b>DOCETAXEL (19)</b>						
Enzig y cols. (19) (1996)	Unión gastroesofágica y estómago	Fase II	41	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	17%	25% respuesta en esófago
Muro y cols. (20) (2004)	Esófago	Fase II enfermedad avanzada	52	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	20%	Neutropenia toxicidad limitante
<b>IRINOTECAN</b>						
Iison y cols. (40) (1999)	Esófago	Fase II enfermedad avanzada	35	Irinotecan 65 mg/m <sup>2</sup> + cisplatino 30 mg/m <sup>2</sup> semanales x 4 cada 6 semanas	57%	11% diarrea grado 3, 9% neutropenia
<b>OXALIPLATINO CAPECITABINA</b>						
Jatoi y cols. (52) (2006)	Esófago, unión gastroesofágica y estómago	Fase II enfermedad avanzada	43	Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> Capecitabina 850-1.000 mg/m/12 horas x D1-14 ciclos cada 21 días	35%	4 muertes tóxicas
Cunningham y cols. (54) (2006)	Unión gastroesofágica y estómago	Fase III enfermedad avanzada		EOX-EOF ECX-ECF	ECF 41% EOX 48%	Mejor tolerado esquemas con oxaliplatino o capecitabina

ron 39 pacientes de los que una rama recibió quimioterapia preoperatoria con cisplatino, bleomicina y vindesina y posteriormente se continuó con seis ciclos de tratamiento postoperatorio con el mismo esquema de fármacos, mientras que el otro grupo se intervino tras el diagnóstico sin ningún tipo de terapia sistémica (55). Aunque la respuesta a la quimioterapia fue del 47% para el grupo tratado, no se apreciaron diferencias en la mediana de supervivencia entre ambas ramas. Otro ensayo multicéntrico que reclutó 46 pacientes fue publicado por un grupo alemán (56). La rama de quimioterapia preoperatoria incluía la administración de tres ciclos de cisplatino y 5-FU según el esquema clásico de perfusión continua en cinco días seguido de una resección quirúrgica, mientras que el otro brazo del estudio contemplaba únicamente cirugía. La respuesta al tratamiento sistémico fue también del 47%. Sin embargo, el estudio hubo de suspenderse precozmente, al detectarse una mayor tasa de mortalidad y morbilidad postquirúrgica en la rama de quimioterapia preoperatoria. No obstante, la supervivencia mediana fue de 10 meses para ambas ramas del estudio.

Un estudio escandinavo randomizó 187 pacientes con cáncer localizado de esófago en cuatro ramas: cirugía, quimioterapia preoperatoria con cisplatino y bleomicina, radioterapia preoperatoria, y quimioterapia seguida de radioterapia preoperatoria. No se apreciaron diferencias significativas en la supervivencia a favor de las ramas con quimioterapia preoperatoria. A pesar de los resultados aparentemente negativos de estos dos estudios precedentes, hay que tener en cuenta que el tamaño de la muestra es muy escaso y por lo tanto carecen de potencia suficiente para detectar posibles diferencias entre las dos ramas objeto de estudio (57). Otro estudio holandés randomizó un grupo de 148 pacientes entre un brazo control de cirugía inmediata tras el diagnóstico sin tratamiento sistémico frente a una rama experimental que consistía en la administración de cisplatino y etopósido durante tres ciclos antes de la intervención quirúrgica (58). Sus resultados indican una mejora en la supervivencia para el grupo tratado con quimioterapia que alcanza significación estadística.

Un estudio americano realizado por una cooperación de distintos grupos cooperativos reclutó 467 pacientes con cáncer localizado de esófago (45% epidermoides y 55% adenocarcinomas) con un diseño de randomización en dos ramas: un brazo control de cirugía inmediata sin tratamiento sistémico y un brazo experimental donde los pacientes recibían tres ciclos de cisplatino y 5-FU antes de la operación y dos después de la cirugía (59). El análisis de los resultados no detecta diferencias significativas en la tasa de resecciones completas entre ramas (66 vs. 58%). Tampoco hay diferencias en la tasa de mortalidad perioperatoria ni en la mediana de supervivencia. Este estudio indica que la quimioterapia preoperatoria es todavía una aproximación experimental que no ha demostrado un efecto superior a la cirugía sola en pacientes potencialmente resecables, y por ello no debe utilizarse fuera de estudios clínicos. En controversia con los resultados del estudio del intergrupo americano hay que considerar los datos del estudio randomizado multicéntrico británico que incluyó 802 pacientes. La rama experimental consistía en dos ciclos de cisplatino y 5-FU administrados cada tres semanas seguidos por una

intervención inmediata a las tres semanas de acabar la quimioterapia y se comparaba con una rama control de cirugía sola (60). Dos tercios de los pacientes eran adenocarcinomas localizados en el tercio inferior. La tasa de resecciones completas fue un 10% más alta en la rama de quimioterapia preoperatoria. La supervivencia mediana fue de 17,4 meses para el grupo de quimioterapia preoperatoria, mientras que sólo era de 13,4 meses en la rama de cirugía. La supervivencia a los dos años era de 45% en el grupo de quimioterapia y 35% en la rama de cirugía. Ambos parámetros presentaban diferencias estadísticamente significativas. Quizá un tratamiento sistémico breve con un corto intervalo entre quimioterapia y cirugía, para impedir un crecimiento tumoral acelerado tras la quimioterapia sea el factor que haga que los resultados del estudio británico sean mejores que los del intergrupo americano, aunque estas consideraciones no dejan de ser especulativas. Esta información ha sido confirmada por el estudio Magic, donde además de cáncer gástrico, casi un tercio de los pacientes reclutados tienen adenocarcinomas del tercio inferior del esófago o de la unión esofagogástrica (61). El análisis de sus resultados refuerza el hecho de que el tratamiento perioperatorio, antes y después de la resección, mejora significativamente la supervivencia de los pacientes tratados frente a los que sólo son resecados sin tratamiento oncológico. Todos los datos anteriores y un meta-análisis (62) orientan a que los resultados del tratamiento del cáncer de esófago localizado con quimioterapia preoperatoria son superiores a los de la cirugía sola. Sin embargo, los resultados del tratamiento quimioterápico y radioterápico concomitante como estrategia neoadyuvante son también superiores a los de cirugía en varios estudios fase III, aunque no han sido comparados en un diseño randomizado con la quimioterapia sola. El papel de la radioterapia asociada a la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante o incluso como una aproximación definitiva al cáncer de esófago localizado es objeto de otro artículo de esta monografía.

#### LA QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

El tratamiento postoperatorio con quimioterapia es difícil de aplicar. Después de una esofagectomía, un procedimiento quirúrgico agresivo, que requiere con frecuencia una aproximación combinada de laparotomía y de toracotomía, sobre todo si los pacientes han recibido un tratamiento previo con quimioterapia o quimioradioterapia, el tratamiento quimioterápico es difícilmente tolerado (63). En muchas ocasiones, la estrategia de quimioterapia postoperatoria se asocia a un tratamiento preoperatorio por lo que es difícil discriminar el valor que por sí mismo puede tener el tratamiento adyuvante (64).

Un estudio japonés ha abordado esta cuestión en un diseño randomizado (65). Doscientos cuarenta y dos pacientes con cáncer epidermoide de esófago resecados en varios centros universitarios fueron randomizados entre una rama de observación u otro grupo que recibió tras la intervención dos ciclos de quimioterapia con cisplatino y 5-FU. La proporción de pacientes vivos a los cinco años no fue significativamente diferente entre los pacientes observados (51%) y entre los que recibieron

TABLA IV  
TASAS DE RESPUESTA EN ADENOCARCINOMA FRENTE A CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE ESÓFAGO

<i>Ensayos</i>	<i>Nº paciente adenocarc.</i>	<i>Nº paciente C. epiderm</i>	<i>Respuesta (%) AD (IC 95%)</i>	<i>Respuesta (%) EPI (IC 95%)</i>	<i>Referencia</i>
Paclitaxel	32	18	34 (18-50)	28 (7-49)	17
5-FU + IFN	24	31	29 (11-47)	26 (11-41)	38
CDDP + 5-FU + IFN	15	11	33 (9-57)	73 (47-99)	39
CDDP + 5-FU + Paclitaxel	30	30	47 (29-65)	50 (32-68)	41
CDDP + paclitaxel	27	10	37 (19-55)	60 (30-90)	43
CDDP + CPT-11	23	12	52 (32-72)	66 (40-92)	40
CDDP + VP-16	27	65	48 (29-67)	49 (36-60)	28,29
Total	178	177	39 (32-46)	46 (39-53)	

IFN: interferón; N° PAC: n° pacientes; Adenocarc, AD: adenocarcinoma; Epiderm, epi: epidermoide; Resp.: respuesta; IC: intervalo de confianza al 95%; REF: referencia.

TABLA V  
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA FRENTE A CIRUGÍA

<i>Autor</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Histolog.</i>	<i>Randomización</i>	<i>S. Mediana</i>	<i>S. %</i>	<i>P</i>
ROTH (55)	39	E	Cisplatino + bleomicina + vindesina + cirugía + cisplatino + vindesina	9 meses	25% (3 años)	NS
			Cirugía	9 meses	5% (3 años)	
SCHLAG (56)	46	E	Cisplatino + 5-FU + cirugía	10 meses	-	NS
			Cirugía	10 meses	-	
NYGAARD (57)	187	E, A	Cisplatino + bleomicina + cirugía	-	3% (3 años)	NS
			Cisplatino + bleomicina + Rt + cirugía	-	6% (3 años)	
			Rt + cirugía	-	18% (3 años)	
			Cirugía	-	3% (3 años)	
KOK (58)	148	E, A	Cisplino + VP-16 + cirugía	18,5 meses	-	0,002
Cirugía 11 meses	-					
KELSEN (59)	467	E, A	Cisplatino + 5-FU + cirugía + Cisplatino + 5-FU	16,1 meses	38% (2 años)	NS
			Cirugía	16,8 meses	40% (2 años)	
MRC (60)	802	E, A	Cisplatino + 5-FU + cirugía	17,4 meses	45% (2 años)	0,02
			Cirugía	13,4 meses	35% (2 años)	

S: supervivencia; Rt: radioterapia; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; E: carcinoma epidermoide; A: adenocarcinoma; N° pac.: número de pacientes; Histológ.: tipo histológico.

quimioterapia complementaria postquirúrgica (61%). Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años favorecía al grupo tratado con cisplatino y 5-FU (58%) comparado con el grupo tratado exclusivamente con cirugía ( $p = 0,05$ ). De cualquier manera la quimioterapia postoperatoria con este esquema no cambia significativamente la evolución de pacientes con cáncer de esófago reseado.

**CORRESPONDENCIA:**

Andrés Cervantes  
Servicio de Hematología y Oncología Clínica  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
C/ Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mueller JM, Erasmí H, Stelzner m, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 845-57.
2. Earlam R, Cunha-Melo JR. Aesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67: 457-61.
3. Mantravadi R, Ladd T, Briele H, Liebner EJ. Carcinoma of the esophagus: Sites of failure. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1897-901.
4. Rice TW. Superficial oesophageal carcinoma: Is there a need for three field lymphadenectomy? *Lancet* 1999; 354: 792-4.
5. Ezinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal Cáncer. *Semin Oncol* 1999; 26 (Supl. 15): 12-20.
6. Tancini G, Bajetta E, Bonnadonna G. Terapia con bleomicina da sola o in associazione con methotrexate nel carcinoma epidermoide dell'esofago. *Tumori* 1974; 60: 65-71.
7. Engstrom PF, Lavin PT, Klaasen DJ. Phase II evaluation of mitomycin C and cisplatin in advanced esophageal carcinoma. *Cáncer Treat Rep* 1983; 67: 713-5.
8. Ezdinli EZ, Gelber R, Desai DV, et al. Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cáncer* 1980; 46: 2149-53.
9. Lokich JJ, Shea M, Chaffey J. Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumor of the esophagus and esophageal junction. *Cáncer* 1987; 60: 275-79.
10. Kelsen DP, Bains MS, Cvitkovic E, et al. Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma: A phase II study. *Cáncer Treat Rep* 1979; 63: 2019-21.
11. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 164-70.
12. Kelsen DP, Magill GB, Cheng E, et al. Phase II trial of etoposide in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Cáncer Treat Rep* 1983; 67: 509-10.
13. Harstrick A, Bokemeyer C, Preusser P, et al. Phase II study of single agent etoposide in patients with metastatic squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29: 321-2.
14. Panettiere FJ, Leichman LP, Tilchen EJ, et al. Chemotherapy for advanced epidermoid carcinoma of the esophagus with single agent cisplatin: Final report on a Southwest oncology group study. *Cáncer Treat Rep* 1984; 68: 1023-4.
15. Sternberg C, Kelsen D, Dukeman M, et al. Carboplatin: A new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cáncer Treat Rep* 1985; 69: 1305-7.
16. Queisser W, Preusser P, Mross KB, et al. Phase II evaluation of carboplatin in advanced esophageal carcinoma. A trial of the phase I/II study group of the association for Medical Oncology of the German Cáncer Group. *Onkologie* 1990; 13: 190-3.
17. Ajani J, Ilson D, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1086-91.
18. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007; published on line.
19. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al. Phase II trial of docetaxel (taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology group results of the protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13: 87-93.
20. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 955-9.
21. Sandler AB, Kindler HL, Einhorn LH, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with previously untreated metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction.
22. Coonley CJ, Bains M, Hilaris B, et al. Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. *Cáncer* 1984; 54: 2351-5.
23. Izquierdo MA, Marcuello E, Gómez de Segura G, et al. Unresectable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by sequential chemotherapy (cisplatin and bleomycin) and radiation therapy. *Cáncer* 1993; 71: 287-92.
24. Kelsen D, Hilaris B, Coonley C, et al. Cisplatin, vindesine and bleomycin chemotherapy of loco-regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 1983; 75: 645-52.
25. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, et al. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 242-8.
26. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, et al. Preoperative therapy for esophageal Cancer: A randomised comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1352-61.
27. Forastiere AA, Gennis M, Orringer MB, et al. Cisplatin, vimblastine and mitogazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1143-9.
28. Spiridonis CH, Laufman LR, Jones JJ, et al. A phase II evaluation of high dose cisplatin and etoposide in patients with advanced esophageal carcinoma. *Cáncer* 1996; 77: 2070-7.
29. Kok TC, van der Gaast A, Dees J, et al. Cisplatin and etoposide in oesophageal Cancer: A phase II study. *Br J Cancer* 1996; 76: 980-4.
30. Ilson D, Kelsen D. Chemotherapy in esophageal Cancer. *Anti-cancer Drugs* 1993; 4: 287-99.
31. Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-FU versus cisplatin alone in advanced squamous cell esophageal Cancer. *Eur J Cáncer* 1997; 33: 1216-20.
32. Lop A, Cartei E, Vigevani E, et al. Combination chemotherapy (mitomycin C, cisplatin, 5-Fluorouracil) in poor prognosticizado pueden ser mejores cuando se utiliza una aproximación multidisciplinaria (52). squamous cell carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 900.
33. Gisselbrecht C, Calvo F, Mignot L, et al. Fluorouracil, Adriamycin and cisplatin (FAP) Combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cáncer* 1983; 52: 974-7.
34. Bedikian AY, Deniord R, El-Akkak S. Value of preoperative chemotherapy for esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6: 375.
35. van der Gaast A, Kok TC, Splinter TA, et al. Phase II study of cisplatin, etoposide, 5Fu and leucovorin in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 1087.
36. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al. Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or the gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1231-8.
37. Conroy T, Etienne PL, adenis A, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: Response, toxicity quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002; 13: 721-9.
38. Kelsen D, Lovett D, Wong J, et al. Interferon alfa-2a and fluorouracil in the treatment of patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 269-74.
39. Ilson DH, Sirott M, Saltz L, et al. A phase II trial of interferon alfa-2a, 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Cáncer* 1995; 75: 2197-202.
40. Ilson DH, Saltz LB, Ezinger PC, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal Cáncer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3270-5.
41. Ilson DH, Ajani JA, Bhalla KN, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1826-34.
42. García Alfonso P, Guevara S, López P, et al. Taxol and cisplatin + 5-fluorouracil sequential in advanced esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 998.
43. Kelsen D, Grinsberg R, Bains M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced and metastatic esophageal Cáncer. A preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 19) 77-81.
44. Cervantes A, Taberero JM, Manzano H, et al. Paclitaxel plus cisplatin is an active combination in locally advanced esophageal Cáncer. Preliminary results of a phase II trial of the Spanish group for gastrointestinal tumor therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1280G.

45. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 511-4.
46. Kok TC, van der Gaast A, Kerhofs L, et al. Biweekly administration of cisplatin and paclitaxel in patients with advanced esophageal Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 17: 997.
47. Poley M, Eskens FALM, van der Burg M, et al. Phase II study of a biweekly schedule of cisplatin and paclitaxel in patients with advanced esophageal cancer. *Br J Cancer* 2000; 86: 669-73.
48. Philip PA, Gadgeel S, Hussain M, et al. Phase II study of carboplatin and carboplatin in patients with advanced gastric and esophageal cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1001.
49. El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 960-5.
50. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-7.
51. Evans TRJ, Pentheroudakis G, Paul, et al. A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesofagogastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1469-78.
52. Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia. *Ann Oncol* 2006; 17: 29-34.
53. Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2005; 16: 1320-5.
54. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al. Randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Supl. June): LBA4017.
55. Roth JA, Pass HU, Flanagan MM, et al. Randomized clinical trials of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 242-51.
56. Schlag P. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell Cancer of the esophagus. *Arch Surg* 1992; 127: 1146-51.
57. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomised multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-7.
58. Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell Cancer: Final report of a phase III multi-center randomised control trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 984.
59. Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C, et al. Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal Cancer. *N Eng J Med* 1998; 339: 1979-84.
60. Medical Research Council Esophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
61. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 11-20.
62. Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Oxford update software.
63. Kelsen DP. Multimodality therapy of esophageal cancer: An update. *Cancer J (Boston MA)* 2000; 6 (Supl. 2): 177-181.
64. Heath EI, Burtneß BA, Heitmiller RF, et al. Phase II evaluation of preoperative chemoradiation and postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000; 18: 868-76.
65. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. A randomised trial of surgery alone versus surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9204). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 269.