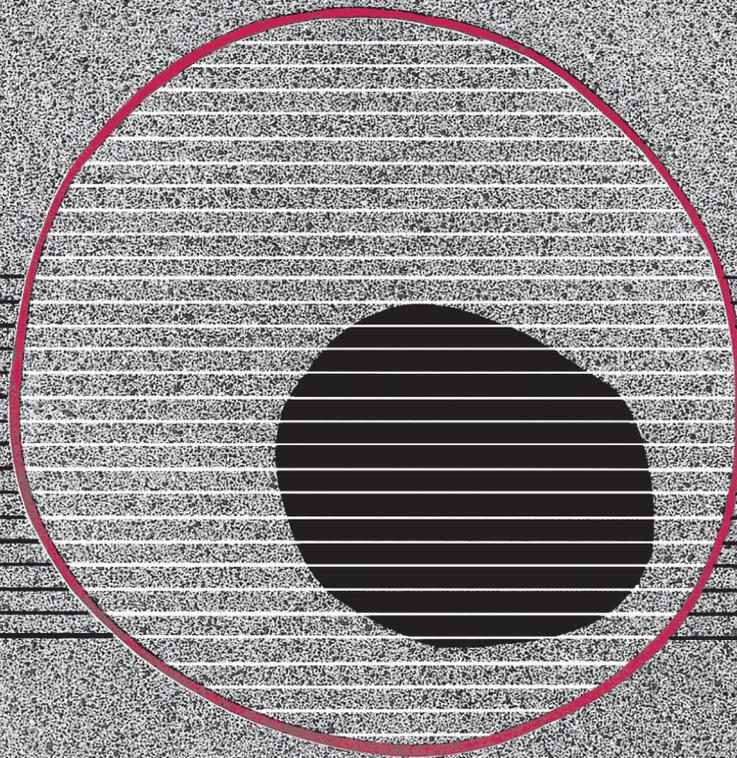


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE ESÓFAGO

VOL. 14, NÚM. 6, 2000



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 14

NÚM. 6

| | |
|---|-----|
| Cáncer de esófago: epidemiología y factores etiológicos A. J. Torres García, A. Sánchez-Pernaute, E. Pérez-Aguirre, F. Hernando, L. Díez Valladares, J. L. Balibrea Cantero | 219 |
| Diagnóstico y estudio de extensión del cáncer de esófago A. Antón, T. Puértolas, M. Corral | 227 |
| Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago A. J. Torres García, A. Sánchez-Pernaute, F. Hernando, L. Díez Valladares, J. L. Balibrea Cantero | 235 |
| Estudios randomizados con componente radioterápico y tendencias de desarrollo en radio-quimioterapia D. Ortiz De Urbina, F. A. Calvo Manuel | 245 |
| La quimioterapia en el tratamiento del cáncer de esófago A. Cervantes, I. Chirivella | 255 |
| Terapia combinada en el carcinoma esofágico M. A. Gómez España, R. Serrano Blanch, E. Aranda Aguilar | 264 |

Cáncer de esófago: epidemiología y factores etiológicos

A.J. TORRES GARCÍA, A. SÁNCHEZ-PERNAUTE, E. PÉREZ-AGUIRRE, F. HERNANDO, L. DíEZ VALLADARES, J.L. BALIBREA CANTERO

Servicio de Cirugía II. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA

El cáncer de esófago presenta la mayor variación en su distribución geográfica de todas las neoplasias malignas. Existen diferencias casi de 20 veces en la mortalidad ajustada por edad entre los países con mayor y con menor incidencia (1). Los datos de la Organización Mundial de la Salud indican que la mayor mortalidad se registra en China, Singapur y Puerto Rico. En China, la incidencia en la región con mayor tasa, la región de Hebi, es de 139,8 personas por cada 100.000 habitantes, mientras que en la región con menor tasa, la región de Hunyuan, la incidencia es de solamente 1,43 personas por cada 100.000 (2).

En otras áreas geográficas se ha registrado una importante variación de la incidencia a lo largo de los años. Así, en la región de Transkei, en la provincia de El Cabo en Sudáfrica, la incidencia de cáncer de esófago en varones por encima de los 35 años ascendió hacia 1950 hasta por encima de los 246 casos por 100.000, siendo hasta 1940 mucho menor. Otras regiones del mundo con alta incidencia son Irán, Francia y Suiza (Tabla I). Las razones que explican esta variabilidad geográfica no son plenamente conocidas, pero se supone una gran influencia de factores ambientales y nutricionales (2).

En Estados Unidos, la incidencia del cáncer de esófago es baja, con unos 12.000 casos anuales (3). La tasa de incidencia global ajustada a la edad es de 3,9 personas por cada 100.000 (4), con una tasa de mortalidad ajustada a la edad muy similar, 3,4 casos por 100.000.

En Japón no existe una incidencia especialmente elevada de cáncer de esófago (5). No se ha registrado ningún cambio sustancial en la mortalidad ajustada a la edad en varones desde 1955, permaneciendo estable

alrededor de 5 casos por 100.000. Sin embargo, las cifras en mujeres han descendido gradualmente desde 1970, llegando a ser menor de 2 por 100.000 a mediados de la pasada década.

La incidencia en España se sitúa en unos 5 casos por 100.000 en varones y menos de 0,5 en mujeres.

SEXO Y RAZA

Hirayama (6) ha realizado múltiples estudios relacionando la razón sexual del cáncer de esófago y la epidemiología de la enfermedad. Así ha podido distinguir tres grupos en función de la razón sexual (varones/mujeres): grupo A, con razón sexual menor de dos; grupo B, con razón sexual entre 2 y 6,9; y grupo C, con razón sexual por encima de 7. Los tumores del grupo A se encuentran principalmente en las costas del Mar Caspio, en la provincia de Transkei, China, Colombia y Chile. Los tumores del grupo B se encuentran más frecuentemente en Japón, Singapur, Hong Kong y entre la población negra de los Estados Unidos. Los tumores del grupo C son más frecuentes en el Sur de Europa (Francia y España), Sudáfrica y Sudamérica. Es importante el dato epidemiológico de que las causas que favorecen el desarrollo de neoplasias esofágicas afecten de una manera tan distinta a varones y a mujeres según las áreas geográficas. En un estudio de Kirivanta (7) sobre 12.000 casos de distintos países, las variaciones en la razón sexual eran desde 20:1 hasta 2:1.

Existe también una importante variación racial. Postlethwait (8) encontró pequeñas diferencias a favor de los varones de raza negra americanos; en Asia se encuentra una alta incidencia en las razas turca y mongola, mientras que la tasa en caucásianos es baja.

En Madrid, en el área 7, la distribución por sexos arroja una razón sexual de 13.

TABLA I

TASAS DE INCIDENCIA (Nº CASOS/100.000 HABITANTES Y AÑO) DEL CARCINOMA ESOFÁGICO POR PAÍS, REGIÓN, RAZA Y SEXO

| | | Hombres | Mujeres |
|-----------------------|---------------------------|------------------|---------|
| Norteamérica | | | |
| Nueva York | | 7,3 | 2,3 |
| Los Angeles | Blancos | 3,4 | 1,4 |
| | Negros | 12,1 | 3,4 |
| Atlanta | Blancos | 3,9 | 1,2 |
| | Negros | 17,1 | 4,5 |
| Hawaii | Blancos | 3,5 | 1,5 |
| | Japoneses | 3,8 | 0,5 |
| | Hawaianos | 10,9 | 1,7 |
| Filipinos | | 4,3 | 1,2 |
| | Canadá | 3,5 | 1,2 |
| | Latinoamérica | | |
| Brasil | Porto Alegre | 26,4 | 7,7 |
| | Sao Paulo | 16,1 | 3,9 |
| Colombia | Cali | 3,2 | 1,9 |
| Costa Rica | | 4,0 | 1,2 |
| Puerto Rico | | 12,0 | 3,6 |
| Asia (Sur y Este) | | | |
| Japón | Hiroshima | 6,2 | 1,3 |
| | Miyagi | 13,3 | 3,1 |
| Singapur | Chinos | 13,6 | 3,8 |
| | Malayos | 1,2 | 1,1 |
| India | Indúes | 8,5 | 3,8 |
| | Bombay | 14,7 | 10,2 |
| Madrás | | 7,8 | 3,7 |
| | Israel | Todos los Judíos | 1,9 |
| Nacidos en Israel | | 1,5 | 1,0 |
| | Nacidos en África o Asia | 35,7 | 1,5 |
| Oceanía | | | |
| Nueva Zelanda | Maoríes | 7,5 | 1,5 |
| | No Maoríes | 4,8 | 2,2 |
| Australia | Victoria | 4,6 | 2,1 |
| Asia (Centro y Norte) | | | |
| Rusia | | 10,9 | 4,4 |
| Armenia | | 18,4 | 9,1 |
| Turkmenistán | | 51,0 | 35,4 |
| Guryev | | 132,8 | 174,3 |
| Uralsk | | 64,8 | 58,7 |
| Irán (Caspio) | Gonbad Norte | 165,5 | 195,3 |
| | Gonbad Sur | 81,3 | 59,5 |
| China | Shangai | 22,8 | 8,1 |
| | Kwantung | 2,3 | 1,2 |
| | Honan. Hopei, Shensi | 45,8 | 28,6 |
| Europa | | | |
| Checoslovaquia | | 4,1 | 0,3 |
| Alemania | Hamburgo | 4,7 | 0,9 |
| Dinamarca | | 2,9 | 1,0 |
| Francia | Calvados | 30,0 | 1,2 |
| | Doubs | 12,3 | 0,6 |
| Hungría | Vas | 3,0 | 0,1 |
| Islandia | | 4,2 | 2,5 |
| Irlanda | | 6,4 | 4,5 |
| Italia | Varese | 7,9 | 0,6 |
| España | Tarragona | 5,2 | 0,4 |
| Suiza | Vaud | 9,2 | 2,2 |
| Reino Unido | Inglaterra y Gales | 6,0 | 3,0 |
| | Escocia | 8,0 | 4,2 |
| Africa | | | |
| Zimbabwe | | 63,8 | 2,2 |
| Sudáfrica | Johannesburgo (Bantúes) | 12,9 | 1,2 |
| | Ciudad del Cabo (Blancos) | 4,4 | 1,0 |

DISTRIBUCIÓN POR EDAD

El cáncer de esófago afecta preferentemente a las generaciones mayores. En general, las mujeres con esta patología son más jóvenes que los varones. Se han comunicado algunos casos en edades extremas, pero son solamente ocasionales: Guisez, citado por Pack (9) publicó el caso de una paciente con cáncer de esófago diagnosticado a los 14 años, y Morota y Soni (10,11) publicaron casos con 18 y 8 años de edad respectivamente. En nuestro grupo hemos tenido la oportunidad de tratar a un varón de 24 años con un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y a un varón con retraso mental y adenocarcinoma de esófago distal sobre epitelio de Barrett diagnosticado a los 28 años con carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas. El caso más joven con carcinoma escamoso de esófago torácico en nuestra serie tenía 31 años.

Akiyama (5) presenta una mayor incidencia entre los 60 y los 70 años, con el 88% de los pacientes entre los 50 y los 79 años.

La distribución por edades de los pacientes con carcinoma del esófago torácico tratados en el Servicio de Cirugía II del Hospital Clínico San Carlos de Madrid se representa en la (Fig. 1).

FACTORES ETIOLÓGICOS

Muchos factores se han relacionado con la aparición de carcinoma esofágico. Las N-nitrosaminas y otros compuestos nitrosos son carcinógenos conocidos demostrados en animales de experimentación (12). Las nitrosaminas están presentes en los aditivos de los alimentos. Su contenido en la comida ha sido determinado en áreas con elevada y baja incidencia de la enfermedad en la región china de Henan. Se demostró la existencia de nitrosaminas en el 20% de los alimentos estudiados en las zonas de alta incidencia de cáncer de esófago, mientras que en las zonas de baja incidencia práctica-

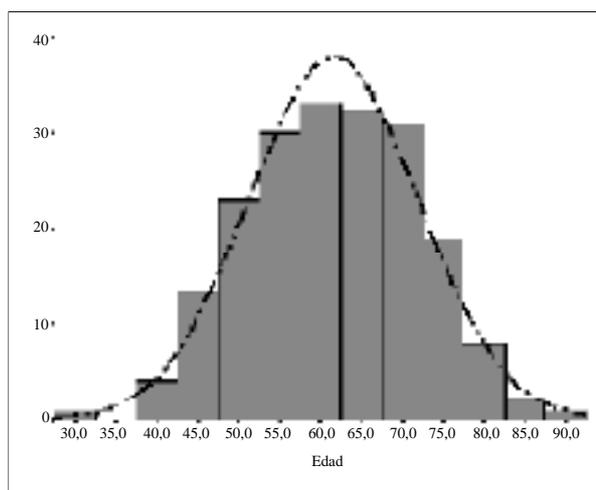


Fig. 1. Distribución en función de la edad de los pacientes con cáncer de esófago tratados en el Servicio de Cirugía II del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre 1980 y 1999.

mente no se detectaron nitrosaminas en los alimentos analizados (13). Sin embargo, en otros países como Irán, el contenido de nitrosaminas, nitratos y nitritos en los alimentos es bajo, independientemente que la zona geográfica tenga alta o baja incidencia de cáncer de esófago (14).

Existe asociación entre el consumo de alcohol y tabaco y la mortalidad por carcinoma esofágico. En Japón se realizó un estudio prospectivo entre los años 1966 y 1981 (15) demostrando la asociación entre estos hábitos y el desarrollo de la enfermedad (Fig. 2): el riesgo relativo de padecer cáncer de esófago era mucho más elevado (3,5) en fumadores con consumo de alcohol diario que en no fumadores o en no bebedores.

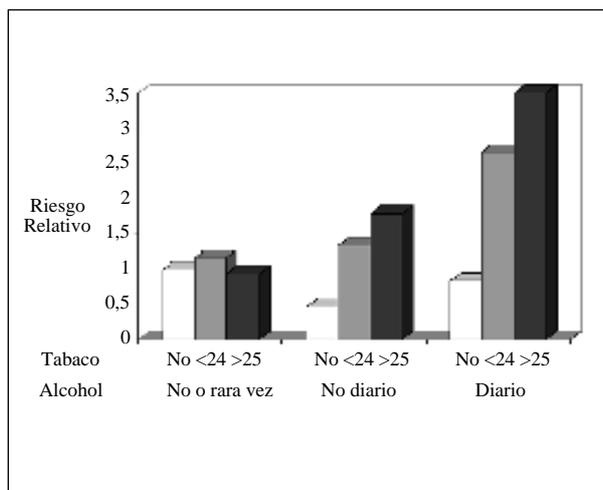


Fig. 2. Riesgo relativo de padecer cáncer de esófago en función del consumo de tabaco y alcohol.

Kuratsone y cols. (16) administraron carcinógenos de la nicotina mezclados con alcohol a animales de experimentación. Comprobaron la enorme facilidad de infiltración de la mucosa esofágica de los carcinógenos y la inducción de cambios neoplásicos en presencia de alcohol; sin embargo, cuando el alcohol fue sustituido por aceite de oliva, los tumores no se produjeron.

En nuestro medio, el 45% de los pacientes con cáncer de esófago son consumidores de más de 80 gramos de alcohol diarios, y el 56% fumadores de más de 20 cigarrillos diarios (17).

Otro factor de riesgo importante es la ingesta de alimentos contaminados con hongos. Esto ocurre frecuentemente en China, donde los alimentos no se conservan de manera adecuada, y se detectan altos índices de contaminación por hongos, principalmente *Geotrichum candidum* (18). En Irán, en las áreas de alta incidencia de cáncer de esófago, se ha detectado un alto nivel de contaminación por hongos en el grano almacenado bajo tierra (19).

Entre los factores dietéticos también se han relacionado con la aparición de tumores esofágicos los microtraumas sobre la mucosa esofágica ocasionados por el consumo de bebidas calientes, alimentos mal masticados y alimentos con partículas de sílice (20).

ENFERMEDADES PREDISPONENTES

Tilosis: La tilosis es una enfermedad caracterizada por hiperqueratosis palmoplantar y papilomatosis esofágica. El síndrome se hereda de forma autosómica dominante, y se relaciona con una alta incidencia de carcinoma escamoso de esófago (21-24).

Achalasia: En los pacientes con achalasia, el riesgo estimado de padecer cáncer de esófago es un 14-16% superior al de la población normal. Los tumores se generan principalmente en el esófago medio, donde se encuentra la interfase aire-líquido como consecuencia de la retención alimentaria (25, 26). El desarrollo del tumor se produce una media de 17 años tras el diagnóstico de achalasia, y el riesgo puede persistir tras la corrección quirúrgica de la achalasia (27-29).

Disfagia sideropénica o síndrome de Patterson-Kelly o Plummer-Vinson. Es un síndrome más frecuente en mujeres, caracterizado por la presencia de anemia ferropénica, glositis y disfagia ocasionada por la presencia de membranas intraesofágicas, asociándose con frecuencia a áreas de leucoplasia en la mucosa oral o faríngea. La incidencia de cáncer de esófago en estos enfermos es del 10%; es por lo general de tipo epidermoide y se localiza en el esófago proximal. El mecanismo por el cual se desarrolla esta neoplasia se desconoce, aunque el déficit de hierro y riboflavina produciría una alteración en la función de las enzimas respiratorias celulares, lo que, en animales de experimentación, produce atrofia e hiperqueratosis de la mucosa esofágica.

Esofagitis cáustica: La incidencia de cáncer de esófago sobre lesiones cáusticas oscila entre un 2,3% y un 6,3%. El tumor desarrollado suele ser de tipo epidermoide y su aparición suele ocurrir después de periodos de latencia largos (alrededor de 40 años), considerándose que el riesgo de degeneración maligna aumenta en relación directa con el tiempo de latencia. Este hecho es un argumento importante en favor de la exéresis del esófago en el tratamiento de las esofagitis cáusticas.

Esófago de Barrett: El esófago de Barrett es una condición adquirida que consiste en una respuesta reparadora del esófago ante la agresión del reflujo gastroesofágico severo y de larga evolución. En esta sustitución metaplásica el epitelio escamoso habitual del esófago es sustituido por epitelio columnar. El esófago de Barrett se encuentra aproximadamente en el 1-2% de los pacientes a los que se realiza una endoscopia digestiva alta, y en el 10% de los pacientes a los que se biopsia el esófago por un reflujo sintomático (30).

La importancia clínica del esófago de Barrett radica en su predisposición a la ulceración y a la formación de estenosis, y también a su potencial para la transformación maligna. En la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett se encuentran úlceras esofágicas, que representan el intento de reparación ante la agresión péptica. Son úlceras profundas, que remedan las úlceras gastroduodenales, y que son patognomónicas de esta condición (31). Las estenosis del esófago de Barrett, aunque este dato es de difícil confirmación, son responsables de aproximadamente el 50% de las estenosis esofágicas diagnosticadas (32,33). Y la tercera complica-

ción, la más preocupante de todas, es la aparición de adenocarcinoma de esófago (34). El riesgo estimado para el desarrollo de un adenocarcinoma sobre Barrett es 30-40 veces el de la población general (35).

Albers fue el primero que publicó, en 1833, la existencia de las lesiones más tarde conocidas como esófago de Barrett (36), pero fue Tileston en 1906 quien describió la ulceración esofágica distal, que él interpretó como úlceras pépticas sobre mucosa gástrica ectópica (37). Barrett (Fig. 3) revisó en 1950 toda la literatura existente hasta el momento sobre estas lesiones; él pensaba, al contrario que Tileston, que estaban producidas en un estómago intratorácico consecuencia de un esófago congénitamente corto (38). En 1953, Allison y Johnstone definieron como esofágica la localización del epitelio columnar, al encontrar en algunos pacientes glándulas esofágicas submucosas e incluso islotes de epitelio escamoso entre el epitelio columnar (31). Aunque estos autores defendieron el origen congénito de esta anomalía, también reconocieron que en algunos casos podía representar una cicatrización tras la lesión inducida por el reflujo ácido. Barrett en 1957 reconoció también la localización intraesofágica del epitelio columnar, aunque siguió defendiendo su origen congénito (39). Hayward en 1961 rechazó la teoría del origen congénito y de nuevo defendió que la aparición del epitelio columnar era una respuesta al reflujo gastroesofágico de larga evolución (40).



Fig. 3. Norman Barrett (1903-1979).

Desde el punto de vista etiopatogénico, el epitelio columnar del esófago representa una transformación mucosa adquirida que representa el proceso de curación de las lesiones esofágicas causadas por reflujo gastroesofágico severo. En 1970 Bremner demostró en modelos animales cómo la resección de la mucosa esofágica y la creación de una hernia hiatal seguidas de la hiperacidez inducida por histamina daba como resultado la aparición de un epitelio de Barrett (41). Si no se favorecía la hiperacidez, la regeneración se producía con epitelio escamoso.

De igual manera que sucede con el reflujo gastroeso-

fágico no complicado, la cantidad y la composición del material refluído al esófago, y el grado de exposición a este contenido, son los factores que determinan la severidad de la lesión. Las anomalías producidas por el reflujo están acentuadas en los pacientes con epitelio columnar, incrementándose así la lesión péptica. La exposición del esófago al contenido ácido es mayor en los pacientes con esófago de Barrett (42-45). El reflujo nocturno, como ha documentado la pH-metría de 24 horas, es responsable de una proporción importante de la exposición del esófago al ácido gástrico, cosa que no ocurre en los pacientes con reflujo no complicado (45). Aunque la formación total de ácido no es mayor en los pacientes con Barrett, estos parecen tener una mayor formación basal de ácido que los pacientes con reflujo no complicado (46,47). Además, se ha comprobado que los pacientes con Barrett tienen una respuesta exagerada a la administración de gastrina exógena (48).

Los pacientes con esófago de Barrett son por lo general menos sintomáticos que los pacientes con reflujo no complicado. El test de Bernstein es menos frecuentemente positivo en estos enfermos, y para su positividad se requiere por término medio un mayor tiempo de exposición al ácido.

El reflujo alcalino también ha sido implicado por algunos autores en la génesis del esófago de Barrett. En los pacientes con esófago columnar se ha encontrado mayor cantidad de bilis en su contenido gástrico (49). Asimismo se ha demostrado más reflujo alcalino en los enfermos con complicaciones estenóticas y ulcerosas en el epitelio columnar. Sin embargo, en modelos animales no se ha demostrado la aparición de esófago de Barrett si existe solamente reflujo alcalino (50). En este sentido, la incidencia de esófago de Barrett en pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía gástrica que constituyen un excelente modelo de reflujo biliar, no es mayor que en la población normal (51).

Los trastornos motores, tanto del cuerpo esofágico como del esfínter esofágico inferior, están presentes en todos los pacientes con reflujo gastroesofágico, y patológicamente incrementados en los enfermos con esófago de Barrett. Así, el vaciamiento esofágico está disminuido, debido a la presencia de ondas peristálticas de baja amplitud.

Para la comprensión clara del significado del esófago de Barrett, es fundamental el conocimiento anatómico de la unión gastroesofágica, tanto por parte del endoscopista como por parte del patólogo. La unión gastroesofágica se define como el punto en el que el esófago tubular se une con el estómago sacular. La unión se puede describir tanto en la parte mucosa como en la parte muscular. La unión gastroesofágica muscular corresponde manométricamente a la parte distal del esfínter esofágico inferior; es éste esfínter una zona de 2 a 4 centímetros de longitud con presión de reposo elevada, por encima de la del cuerpo esofágico y de la del estómago. La unión gastroesofágica mucosa, que normalmente se encuentra en los márgenes del esfínter esofágico inferior, no corresponde generalmente a la unión muscular, y se encuentra 1 ó 2 centímetros por encima de ella. Si utilizamos el concepto de unión gastroesofá-

gica muscular, los últimos 1 ó 2 centímetros del esófago estarán siempre recubiertos por epitelio columnar, sea cardial o fúndico. Por esta razón, en ausencia de metaplasia intestinal se debe exigir que la extensión del epitelio columnar sea al menos de tres centímetros para considerar el diagnóstico de esófago de Barrett.

Desde el punto de vista anatomopatológico, Paull y colaboradores describieron en 1976 tres distintos patrones histológicos en el esófago de Barrett (52). El tipo especializado o intestinal (el patognomónico) aparece en la mayor parte de los adultos con esófago columnar, pero es menos frecuente en los niños (53). Macroscópicamente la superficie puede ser plana o villiforme. Se encuentran células caliciformes exactamente iguales a las del intestino delgado o del colon. Son células que contienen mucina, fundamentalmente sialomucina, con una menor proporción de mucina sulfatada, y que marcan positivamente para el azul alcian a pH 2,5. Las células columnares situadas entre las caliciformes pueden semejarse a las gástricas, constituyendo una metaplasia intestinal incompleta, o por el contrario ser similares a las células absorbivas intestinales, dando lugar a la metaplasia intestinal completa. La presencia de células caliciformes no es normal en el esófago, cardias o fundus gástrico; por lo tanto, su aparición en el esófago es patológica, y es diagnóstica de Barrett. Es este epitelio especializado el que se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, incluso en pacientes que presenten un Barrett de segmento corto.

La mucosa cardial del Barrett remeda la mucosa gástrica normal del cardias, pero presenta más distorsión glandular, edema e inflamación crónica. La superficie contiene células cilíndricas mucosas, que pueden marcar bien con ácido para-aminosalicílico (PAS) o con azul alcian (mucina ácida). No existen células caliciformes, aunque como en la vecindad puede aparecer epitelio especializado, se pueden encontrar células caliciformes en la proximidad. Si el epitelio tipo cardial es el único que se encuentra en un paciente con esófago de Barrett, ha de conocerse su localización de manera muy precisa, ya que este epitelio se encuentra en condiciones normales en los últimos 1 ó 2 centímetros del esófago; solamente si el endoscopista confirma el origen de la muestra por encima del esfínter esofágico inferior y no en el esófago distal o en una hernia hiatal se puede hablar de esófago de Barrett.

La mucosa tipo fúndica es la más rara en pacientes adultos, pero no es infrecuente en niños con metaplasia. Se asemeja mucho a la mucosa gástrica fúndica normal, pero sus glándulas presentan mayor distorsión y tienen una superficie ligeramente villiforme. La superficie está formada por células cilíndricas que pueden marcar con PAS o con azul alcian, y las glándulas están compuestas tanto por células parietales como principales, con células neuroendocrinas ocasionales. Para definir un esófago de Barrett en un paciente que presente metaplasia tipo fúndica hay que tener las mismas precauciones que en el caso de la mucosa cardial. Sin embargo, tanto si se observan glándulas esofágicas en la submucosa como si existen conductos revestidos de epitelio escamoso

conectando estas glándulas con la superficie, el diagnóstico de Barrett puede establecerse.

El diagnóstico diferencial histológico del esófago de Barrett ha de realizarse pues, en primer lugar, con mucosa verdadera del cardias o del fundus, y esto se consigue a través de la coordinación entre el patólogo y el endoscopista. También hay que considerar la posible permanencia de vestigios embriológicos en forma de células ciliadas que generalmente se encuentran en el esófago superior en niños. Rara vez, las células ciliadas que aparecen en el esófago son representantes de restos de mucosa respiratoria, y pueden encontrarse acompañados de cartílago traqueo-bronquial (54,55). Y, finalmente, se pueden encontrar heterotopias gástricas en el 2-4 % de los pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta. Aparecen en los tres primeros centímetros del esófago, y se conocen como *inlet patch*; su significado no es bien conocido, pero al igual que el esófago de Barrett pueden presentar ulceración, perforación, estenosis y transformación maligna (56-58).

La importancia clínica del esófago de Barrett es pues su asociación con la aparición de úlceras esofágicas, estenosis y adenocarcinoma. En cualquier zona de metaplasia de Barrett puede originarse un adenocarcinoma, y su prevalencia estimada se sitúa entre el 0 y el 45%, con una media del 10% (59). Estos datos son de interpretación difícil, ya que están extraídos de series en las que muchos pacientes fueron diagnosticados de esófago de Barrett en el momento de presentar signos y síntomas de neoplasia. Algunos estudios prospectivos han encontrado un incremento del riesgo de padecer cáncer en los pacientes con esófago de Barrett entre 30 y 40 veces el de la población general (35). Los sujetos con más riesgo de desarrollar un adenocarcinoma son los pacientes de edad madura, raza blanca, epitelio metaplásico especializado y displasia (60). La relación entre la longitud del segmento de Barrett y la transformación maligna es controvertida; para algunos autores (61) existe relación, al haber encontrado que los pacientes con adenocarcinoma sobre Barrett tenían en un 60% de las ocasiones, un segmento de epitelio cilíndrico mayor de 6 centímetros, mientras que entre los enfermos seguidos con esófago de Barrett sin neoplasia, el segmento de epitelio columnar era mayor de 6 centímetros solamente en el 40% de los casos.

Hace unos 10 años Hamilton y Smith describieron una secuencia metaplasia-displasia-carcinoma similar a la del carcinoma colorrectal (62). La displasia es un epitelio neoplásico confinado a la membrana basal de las glándulas en las que se origina. La presunción de que la displasia, especialmente la displasia de alto grado, es un precursor del adenocarcinoma, proviene principalmente de estudios retrospectivos sobre adenocarcinomas resecaados, en los que se encontraron áreas de displasia entre la mucosa adyacente al tumor. Varios estudios prospectivos han confirmado igualmente el desarrollo de adenocarcinoma sobre la displasia de los pacientes con esófago columnar. Así pues, todo paciente en el que se diagnostica un esófago de Barrett debe ser incluido en un programa de seguimiento de cáncer, con el objetivo de identificar la aparición de displasia epitelial de forma precoz.

Histológicamente, el diagnóstico de displasia se basa

tanto en cambios arquitectónicos como citológicos que sugieren la existencia de la transformación neoplásica. Citológicamente se observa una pérdida de la polaridad nuclear, hipercromatismo nuclear y pleomorfismo, generalmente con aumento de tamaño del núcleo y prominencia del nucleolo. Existe también generalmente disminución de la cantidad de moco celular y basofilia citoplasmática. Se han identificado dos grandes subtipos histológicos de displasia: el tipo I, o displasia adenomatosa, con un epitelio casi indistinguible del de los adenomas colónicos que muestra agrupamiento nuclear y pseudoes-tratificación, y el tipo II o displasia hiperplásica, caracterizada por la presencia de grandes núcleos redondeados que permanecen en posición basal, y con poca estratificación.

A la descripción de la displasia presente en el esófago de Barrett se ha aplicado una clasificación parecida a la utilizada en la enfermedad inflamatoria intestinal (63):

—Negativo para displasia: la arquitectura de la mucosa se encuentra dentro de límites normales y en el estudio citológico se encuentra poco hipercromatismo o pleomorfismo nuclear.

—Indefinido para displasia: en áreas adyacentes a erosiones o ulceraciones se encuentran cambios inflamatorios difíciles de diferenciar de la displasia de bajo grado. En general, la displasia verdadera se caracteriza por un mayor aumento del tamaño del núcleo e hipercromasia, y presenta contornos nucleares más irregulares y mayor agrupamiento del que se observa en la cicatrización.

—Positivo para displasia: se denomina así cuando tanto los cambios citológicos como arquitectónicos sugieren la presencia de transformación neoplásica. Se distingue entre displasia de alto grado y displasia de bajo grado, dependiendo de la intensidad de las alteraciones observadas.

—Carcinoma intramucoso: es un carcinoma que ha

roto la membrana basal y ha alcanzado la lámina propia, sin existir transgresión de la muscularis mucosae.

A pesar de estos criterios, claramente establecidos, existe una importante variación inter-observador, que es menor cuanto más avanzada es la transformación neoplásica; en los grupos de carcinoma intramucoso y displasia de alto grado, la coincidencia inter-observador es del 85-87%, mientras que disminuye hasta un 71-72% cuando se trata de estudios negativos para displasia (64).

BIOLOGÍA MOLECULAR

La posibilidad de que eventos genéticos subyagan en el proceso de génesis tumoral del carcinoma esofágico surge de varias observaciones epidemiológicas:

—la observación de asociación familiar de cáncer epidermoide de esófago en algunas regiones de Oriente;

—la asociación, ya comentada, con la tilosis, enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante;

—la descripción, por parte de Hamilton y Smith, de una secuencia metaplasia-displasia-carcinoma en el carcinoma de esófago que se desarrolla sobre el esófago de Barrett, secuencia similar al modelo descrito por Vogelstein para el carcinoma colorrectal.

Los mecanismos implicados en esta carcinogénesis no están aún completamente dilucidados, a pesar de los numerosos estudios llevados a cabo: citogenéticos, de citometría de flujo, oncogenes y genes supresores. En ellos participan procesos que afectan tanto a la fase de iniciación como a la de promoción y progresión de las neoplasias.

Los tumores epidermoides o escamosos causados por carcinógenos que actúan fundamentalmente en la fase de iniciación dañando el genoma, tardan años en desarrollar-

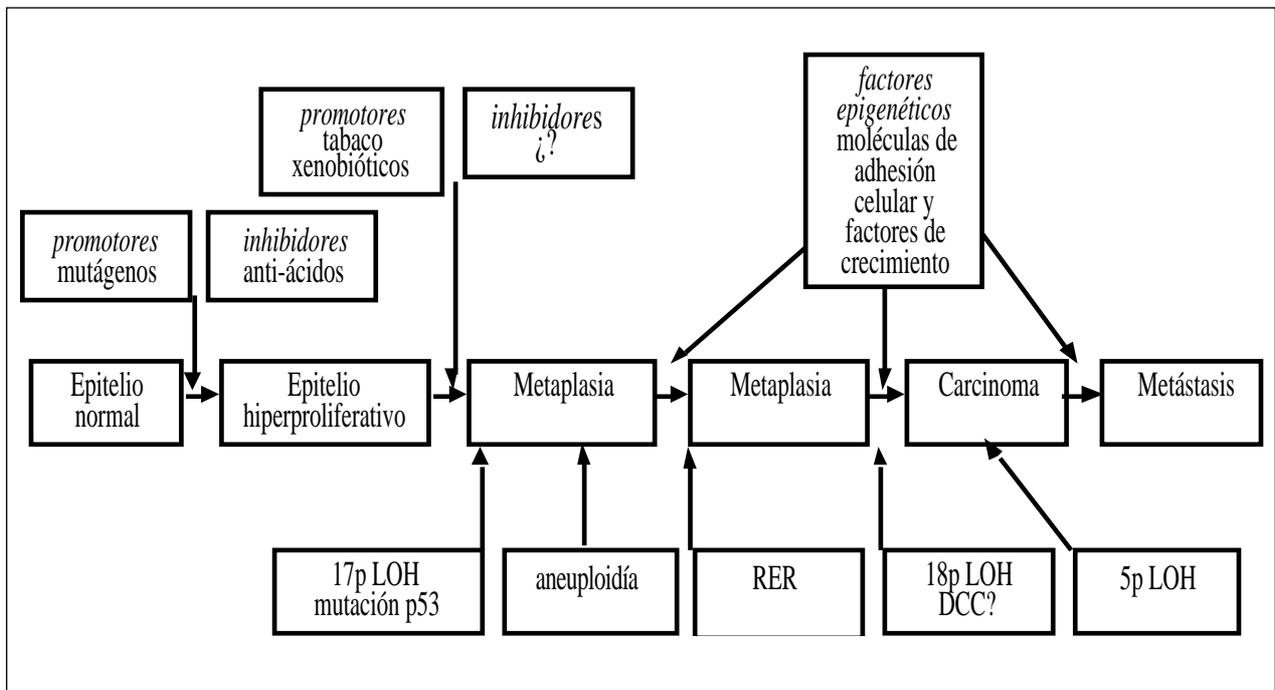


Fig. 4. Secuencia de alteraciones genéticas en la transformación maligna del cáncer de esófago.

se; en contraste, los adenocarcinomas causados fundamentalmente por factores que promueven el desarrollo de la neoplasia (reflujo gastroesofágico, por ejemplo) se desarrollan con mayor rapidez.

En la actualidad se considera que en los estadios iniciales de la carcinogénesis del cáncer de esófago, al igual que en otras neoplasias, al menos dos mutaciones son necesarias para posibilitar la entrada de una célula precursora en la cascada neoplásica; posteriormente el desarrollo del tumor requerirá múltiples errores genéticos acumulativos que generarán numerosos clones de células transformadas. Este proceso de génesis tumoral esofágica supone una serie de pasos, y en el cada cambio genético expande la población de células alteradas y crea un *pool* de dianas sobre las que pueden incidir nuevas alteraciones génicas (Fig. 4). En este sentido se ha estimado, empleando modelos matemáticos, que deben acumularse entre tres y doce eventos genéticos para que se desarrolle una neoplasia maligna esofágica.

Aunque el modelo descrito es válido tanto para el carcinoma escamoso como para el adenocarcinoma, probablemente en cada uno participa una secuencia de alteraciones moleculares distinta, y con toda seguridad los carcinógenos iniciales son también diferentes.

La mayor parte de los estudios realizados se centran en la actualidad en el esófago de Barrett, tratando de identificar marcadores biológicos de progresión de la enfermedad que posibiliten un seguimiento adecuado y un diagnóstico de la transformación maligna lo más precoz posible. Se han analizado el contenido de DNA

mediante citometría de flujo, las anomalías del ciclo y de la proliferación celular, la producción celular de moco, los enzimas mucosos, el antígeno carcinoembrionario, los factores de crecimiento, las proteínas de la membrana, las anomalías cromosómicas y el papel de diversos oncogenes. Todos ellos podrán aportar en el futuro datos que nos permitan realizar esofaguectomías profilácticas en pacientes con esófago de Barrett y alta posibilidad de transformación maligna, pero por el momento no existe ningún parámetro más fiable que la descripción anatomopatológica del grado de displasia.

El cáncer de esófago es una de las neoplasias malignas más agresivas que se conocen, y su tratamiento dista aún mucho de conseguir resultados satisfactorios. La cirugía, única posibilidad curativa hasta el momento conocida, consigue éxitos en una ínfima parte de los pacientes con tumores malignos del esófago; la quimioterapia y la radioterapia no obtienen sino paliaciones más o menos prolongadas, y con efectos secundarios no desdeñables. En el conocimiento completo de la etiopatogenia de la enfermedad estriba la única posibilidad de éxito terapéutico en el futuro. En la actualidad, la detección precoz dirigida al estudio de los grupos de población de alto riesgo, puede incrementar el diagnóstico temprano de lesiones aún curables. En el futuro, la aplicación de métodos diagnósticos moleculares y de métodos terapéuticos génicos pretenden aumentar la tasa de curación. Hasta entonces las investigaciones deben ir pues dirigidas hacia la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares que favorecen la aparición y la progresión de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang GJ, Wu YK. Carcinoma of the esophagus and gastric cardia. New York: Springer Verlag, 1984.
- Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 40: 2633.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996 (Abstract). CA 1996; 46: 5.
- National Cancer Institute. Cancer statistics review 1973-1987. Cancer 1990; HHS, PHS, NIH Public.
- Akiyama H. Surgery for cancer of the esophagus.
- Hirayama T. An epidemiological study of cancer of the esophagus in Japan, with special reference to the combined effect of selected environmental factors. International Seminar on Epidemiology of Oesophageal Cancer. Bangalore, India 1971.
- Kirivanta UK. Carcinoma of the esophagus, its incidence, age and sex distribution, and prognosis in Finland. Acta Otolaryngol 1952; 42:73-88.
- Postlethwait RW. Surgery of the esophagus. East Norwalk, CT, Appleton-century-Crofts, 1986, 373.
- Pack GT, LeFevre RG. The age and sex distribution and incidence of neoplastic diseases at the Memorial Hospital, New York City-with comments on "Cancer Ages". J Cancer Res 1930; 14: 167-294.
- Morota N. Carcinoma of the esophagus associated with lung abscess and pyothorax seen in an 18-year-old boy. J Jpn Assoc Thorac Surg 1977; 25:791-797.
- Soni NK, Chatterji P. Carcinoma of the esophagus in an eight-year-old child. J Laryngol Otol 1980; 94: 327-329.
- Magee PN, Barnes JM. Carcinogenic nitroso compounds. Adv Cancer Res 1967; 10: 163-246.
- Yang CS. Research on esophageal cancer in China: A review. Cancer Res 1980; 40: 2633-2644.
- Joint Iran-International Agency for Research on Cancer Study Group. Esophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: Results of population studies – A prodrome. J Natl Cancer Ist 1977; 59: 1127-1138.
- Hirayama T. Smoking and esophageal cancer. J Adult Dis 1986; 16: 417-420.
- Kuratsune M, Kohchi S, Horie A. Carcinogenesis in the esophagus. I. Penetration of benzo[d]-pyrene and other hydrocarbons into the esophageal mucosa. Gann 1965; 56: 177-187.
- Sánchez-Pernaute A, González López O, Pérez Aguirre E, Talavera P, Cascón A, Hernando F, Díez Valladares L, Torres A, Balibrea JL. Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago. Cir Esp 1997; 62S: 115.
- Huang GJ. Epidemiology of esophageal cancer in China. In Sievert JR, Hölscher AH (eds): Diseases of the esophagus. Springer-Verlag, Berlin, 1988, 3-5.
- Editorial: Leads in oesophageal cancer. Lancet 1954; 2: 504.
- Parrilla P, García Marcilla JA, Castellanos G. Tumores malignos del esófago. En: Balibrea Cantero JL (ed). Tratado de Cirugía. Madrid: Editorial Marbán, 1994, 1792-1814.
- Muñoz N, Crespi M. High-risk conditions and precancerous lesions of the esophagus. In: Sherlock P, Morson BC, Barbara L, Veronesi U, eds. Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1983; 53.
- Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis: a lethal genetic combination. Cancer 1993; 72: 17-19.
- Ashworth MT, Nash JR, Ellis A, Day DW. Abnormalities of differentiation and maturation in the oesophageal squamous epithe

- lium of patients with tylosis: morphological features. *Histopathology* 1991; 19: 303-310.
24. Harper PS, Harper RMJ, Howel-Evans AW. Carcinoma of the esophagus with tylosis. *Q J Med* 1970; 34: 317-319.
 25. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia: a population-based study. *JAMA* 1995; 274: 1359-1362.
 26. Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Gibb SP, Heatley GM. Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients (Review). *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1604-1609.
 27. MacFarlane SD. Carcinoma of the esophagus. In: Hill L, Kozarek R, McCallum R, Mercer CD, eds. *The esophagus: medical and surgical management*. Philadelphia: WB Saunders 1988; 237.
 28. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia: a morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 327-337.
 29. Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? *Chest* 1992; 102: 1013-1016.
 30. Van Asche C, Rahm AE, Goldner F, Crumbaker D. Columnar mucosa in the proximal esophagus. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 324-326.
 31. Allison PR, Johnstone AD. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-93.
 32. Lundell L. Acid suppression in the long-term treatment of peptic stricture and Barrett's oesophagus. *Digestion* 1992; 51: 49-57.
 33. Spechler SJ, Sperber H, Doos WG, Schimmel EM. The prevalence of Barrett's esophagus in patients with chronic peptic esophageal strictures. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 769-774.
 34. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 1-5.
 35. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, Colton T, Schimmel EM. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an overrated risk? *Gastroenterology* 1984; 87: 927-933.
 36. Albers JFH. Ueber durchbohrende geschwüre der speiseröhre und der luftwege. *J Chir Augen-Heilkunde* 1833; 19: 1-7.
 37. Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132: 240.
 38. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38: 175-179.
 39. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-888.
 40. Hayward J. The lower end of the esophagus. *Thorax* 1961; 16: 36-37.
 41. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH Jr. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68: 209-216.
 42. Fiorucci S, Santucci L, Farroni F, Pelli MA, Morelli A. Effect of omeprazole on gastroesophageal reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1263-1267.
 43. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TPJ. Barrett's oesophagus: pH profile. *Br J Surg* 1987; 74: 774-776.
 44. Iascone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus: functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543-549.
 45. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux uncomplicated esophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-1488.
 46. Collen MJ, Johnson DA. Correlation between basal acid output and daily ranitidine dose required for therapy in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 570-576.
 47. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 654-661.
 48. Mulholland MW, Reid BJ, Levine DS, Rubin CE. Elevated gastric acid secretion in patients with Barrett's metaplastic epithelium. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1329-1334.
 49. Attwood SE, DeMeester TR, Bremner CG, Barlow AP, Hinder RA. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar lined esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-770.
 50. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115.
 51. Parrilla P, Lirón R, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Molina J, De Andrés B. Gastric surgery does not increase the risk of developing Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 960-963.
 52. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295: 476-480.
 53. Dahms BB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1984; 86: 318-323.
 54. Raeburn C. Columnar ciliated epithelium in the adult esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1951; 63: 157-168.
 55. Nishina T, Tsuchida Y, Saito S. Congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants and its associated anomalies. *J Ped Surg* 1981; 16: 190-193.
 56. Jabbari M, Goresky CA, Laugh J. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985; 89: 352-356.
 57. Christensen WN, Sternberg SS. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in ectopic gastric mucosa: two case reports and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 397-402.
 58. Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez-Valladares L, González O, Pérez Aguirre E, Furió V, Remezal M, Torres A, Balibrea JL. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus ("Inlet Patch"): A rare cause of esophageal perforation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3047-3050.
 59. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-859.
 60. Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett's esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 1988; 19: 942-948.
 61. Menke-Pluymers MBE, Hop WCJ, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) oesophagus. *Cancer* 1993; 72: 1155-1158.
 62. Hamilton SR, Smith RR. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 301-312.
 63. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC. Dysplasia in inflammatory bowel disease; standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968.
 64. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988; 19: 166-178.

Diagnóstico y estudio de extensión del cáncer de esófago

A. ANTÓN, T. PUÉRTOLAS, M. CORRAL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de esófago es una enfermedad de muy mal pronóstico. Afortunadamente es poco frecuente: representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres en EEUU, con una incidencia estimada en 1996 de 12.300 nuevos casos y 11.200 muertes (1). Es el 4º tumor en frecuencia dentro de los tumores del tracto digestivo con una incidencia en EE.UU. de 6 casos por 100.000 habitantes y año.

En España la incidencia varía dependiendo de la región: según el registro poblacional de Tarragona, ocupa el 10º lugar en orden de importancia en los hombres y representa el 2,4% de todos los cánceres, mientras que en las mujeres su incidencia es mucho menor (2). Este porcentaje en el hombre es superior al que se observa en EEUU y Canadá, aproximándose más a la importancia relativa que puede tener en Europa. La relación hombre/mujer es de 28,5, una de las más elevadas junto a otros cánceres relacionados con el tabaco y el alcohol como el cáncer de pulmón y el de laringe. Otros registros españoles, como el del País Vasco y Asturias, presentan unas tasas de incidencia doble que las observadas en el de Tarragona, mientras que en Granada está por debajo (3). En conjunto, destacar que la tasa de incidencia de los diferentes registros españoles, se encuentran para el hombre dentro del 1/3 superior del "ranking mundial" mientras que para las mujeres está entre las más bajas. La tasa de incidencia ajustada para el hombre en el período de 1983-1987 en España, osciló entre 5,7 y 6,6 /100.000 habitantes/año.

La variabilidad según la distribución geográfica se aprecia más que en cualquier otro tumor y su incidencia es particularmente elevada en el denominado "cinturón asiático del cáncer de esófago" incluyendo el norte de Irán, China (dónde las tasas de incidencia ajustadas por

edad son >100/100.000 habitantes/año) y las repúblicas asiáticas de la antigua Unión Soviética. Otras zonas de alta incidencia, incluyen la población nativa de Sudáfrica, la Bretaña francesa y el norte de Italia. Las áreas de incidencia más bajas en el hombre corresponden a Rumanía, Israel y Noruega (1,4-2,6/100.000 habitantes/año)

La distribución del cáncer de esófago presenta un gradiente socioeconómico, siendo más frecuente en áreas urbanas y entre los profesionales de la construcción, camareros y empleados del sector del metal.

La mortalidad por cáncer de esófago ha permanecido estable en la mayor parte de países (4). La probabilidad de supervivencia es menor del 10% a los 5 años (mediana de supervivencia en EEUU es de 9 meses), con una tasa similar para carcinoma epidermoide y adenocarcinoma.

En los últimos años, en EEUU destaca el aumento en incidencia de adenocarcinomas con respecto a los carcinomas escamosos, de forma que la relación durante los últimos 20 años ha descendido de 10:1 a 1:1. El aumento de la tasa de adenocarcinoma esofágico entre 1970-90 ha sido del 5-10% por año, constituyendo en 1993 en EEUU más del 50% del cáncer de esófago entre los varones de raza blanca (5). Los porcentajes de adenocarcinoma entre la raza negra y las mujeres de raza blanca, aunque han aumentado, lo han hecho en menor cuantía. Este aumento, también se ha observado en menor escala en los países de Europa Occidental pero no en otras áreas del mundo (6-8)

RECUERDO ANATÓMICO

El esófago es la porción del tubo digestivo, que une la faringe con el estómago. Su función es únicamente la de

transporte del bolo alimenticio para continuar la digestión en el estómago. Embriológicamente deriva del ectodermo.

Es un cilindro de 25-30 cm de longitud y 1,5-2,5 cm de diámetro, revestido de epitelio escamoso. En la zona de unión gastroesofágica se establece la conexión del epitelio poliestratificado del esófago con el columnar del estómago, configurándose la llamada "línea Z" u "ora serrata".

El esófago comienza a nivel de la 6ª vértebra cervical, por debajo del cartílago cricoides, donde el músculo cricofaríngeo lo separa de la faringe. Pasando tras la laringe, tráquea, corazón y grandes vasos, a nivel del mediastino posterior, entra al estómago a través del hiatus esofágico del diafragma, a nivel de la vértebra D₁₀₋₁₁.

Las estrechas relaciones anatómicas del esófago con el resto de estructuras mediastínicas (aorta, árbol traqueo-bronquial, pericardio, nervios frénico y recurrente, etc.) hace que en caso de existir un proceso expansivo a este nivel, puedan verse afectadas una serie de estructuras vitales durante el curso de la enfermedad, determinando la aparición de una serie de signos y síntomas que será de extrema importancia recoger en la historia clínica del paciente.

Endoscópicamente las lesiones se localizan en el esófago midiendo la distancia a la lesión desde los incisivos centrales de la arcada dental superior. Con estas medidas, el esófago comienza en los 15-17 cm desde los incisivos, y termina en la unión gastroesofágica a 40 cm de distancia. El tramo torácico se inicia sobre los 20 cm (aproximadamente a nivel D1).

El *American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting* divide el esófago en 4 regiones:

—*Esófago cervical*: desde el músculo cricofaríngeo a la entrada torácica, a la altura de la horquilla esternal, aproximadamente a 18 cm desde incisivos.

—*Esófago torácico tercio superior*: desde la altura de la horquilla esternal hasta la bifurcación traqueal (24 cm de incisivos).

—*Esófago torácico tercio medio*: abarca la mitad proximal desde la bifurcación traqueal hasta la unión gastroesofágica (32 cm desde incisivos).

—*Esófago torácico tercio inferior*: mide unos 8 cm, incluye el esófago abdominal, y comprende la mitad distal del esófago entre la bifurcación traqueal y la unión gastroesofágica (40 cm de incisivos).

El esófago cervical tiene una longitud de unos 5 cm con la porción superior localizada detrás de la laringe. El esófago torácico se extiende desde la entrada torácica hasta la unión gastroesofágica o hiato esofágico, con una longitud de 20-25 cm.

Al igual que otros órganos del tracto gastrointestinal, el esófago se puede distender, por lo que los tumores pueden crecer hasta conseguir un tamaño considerable y afectar a estructuras adyacentes antes de ser descubiertos.

Histológicamente, el esófago, tiene cuatro capas (siendo importante resaltar la falta de serosa), éstas son: *mucosa, submucosa o lámina propia, muscularis propia y adventicia*.

El aporte sanguíneo esofágico es segmentario y tiene tres fuentes principales: la arteria tiroidea inferior, las arterias bronquiales a nivel de la carina y la arteria gástrica izquierda y la inferior frénica. Los troncos vasculares se dividen en minúsculas ramas a distancia del esófago,

extendiéndose los capilares por la región submucosa formando un plexo. El aporte linfático, es muy rico, con una densa red situada en la mucosa y submucosa, interconectadas entre sí, que drenan a los linfáticos situados en la capa muscular y que se extienden a lo largo de toda la longitud del esófago. Los linfáticos aferentes abandonan el esófago drenando en los ganglios que suelen acompañar a los vasos que circulan longitudinalmente. Los linfáticos drenan en las siguientes cadenas ganglionares: yugular interna, cervical, supraclavicular, paratraqueal, hiliar, subcarinal, paraesofágica, paraaórtica, paracardial, curvatura menor gástrica, gástrica izquierda y celíaca.

Resumiendo, vemos que el esófago posee un sistema longitudinal de linfáticos que drenan a un gran número de grupos ganglionares, muy separados entre sí, haciendo relativamente impredecible el modelo de propagación ganglionar de las células tumorales del cáncer de esófago (8,9).

Debido a la rica red de linfáticos en la capa mucosa y submucosa, la diseminación precoz del cáncer de esófago es frecuente, produciéndose la afectación ganglionar hasta en el 70% de los pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores malignos del esófago más frecuentes son el carcinoma escamoso o epidermoide y el adenocarcinoma (Tabla I), representando el 95%. De un total de 5.644 casos de cáncer de esófago incluidos en el registro de la SEER durante el período entre 1973 y 1982, el 79% eran carcinomas epidermoides y el 13% adenocarcinomas. Había un 5% de otros tipos tumorales y un 3% en los que la histología no era conocida (10).

En la serie del Hospital Miguel Servet, entre los años 1980 y 1990 se atendieron 119 casos, distribuyéndose según el tipo histológico: 75% epidermoides, 20% adenocarcinomas y 5% indiferenciados (11). Aunque en el pasado predominaba el carcinoma escamoso, actualmente la incidencia de adenocarcinoma está aumentando rápidamente, habiéndose igualado su incidencia en algunos países. Algunos adenocarcinomas son extensión por contigüidad de verdaderos adenocarcinomas gástricos, pero otros se desarrollan en el esófago distal en pacientes con historia de reflujo, donde la mucosa distal sufre cambios de metaplasia, apareciendo islotes de epitelio columnar que reemplaza al epitelio escamoso. Estas lesiones tienden a ser infiltrativas, ulcerativas y estenosantes, y con menor frecuencia polipoides. El pronóstico de los tumores raros, no incluidos entre los escamosos y adenocarcinomas es similar a éstos. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es menor del 10%, pero parece ser mayor en los casos de leiomiomas o pseudosarcoma (12,13).

BIOLOGÍA MOLECULAR

Existen razones para creer que el carcinoma de esófago se desarrolla por una acumulación de mutaciones en múltiples genes supresores y protooncogenes. Como

TABLA I

TIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES ESOFÁGICOS

| Tumores epiteliales | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Carcinoma epidermoide | |
| 2. Variantes de carcinoma epidermoide | Pseudosarcoma y carcinosarcoma Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma verrucoso Carcinoma de células fusiformes |
| 3. Adenocarcinoma | |
| 4. Carcinoma adenoide quístico | |
| 5. Carcinoma mucoepidermoide | |
| 6. Carcinoma adenoescamoso | |
| 7. Carcinoma | |
| 8. Carcinoma indiferenciado | Carcinoma indiferenciado de célula pequeña |
| Tumores no epiteliales | |
| 1. Leiomioma | |
| 2. Melanoma maligno | |
| 3. Rabdomyosarcoma | |
| 4. Mioblastoma | |
| 5. Coriocarcinoma | |
| 6. Condrosarcoma | |
| 7. Osteosarcoma | |
| 8. Liposarcoma | |
| 9. Linfomas | |
| 10. Plasmocitomas | |

hemos visto, se trata de un tumor con muchos factores de riesgo medioambientales: tabaquismo, ingesta de alcohol y factores nutricionales.

El incremento de adenocarcinoma del esófago distal en pacientes jóvenes sin los factores de riesgo tradicionales, se asocia con esofagitis crónica y el desarrollo de un esófago de Barrett. Dados los diferentes factores de riesgo y la población afectada es razonable pensar que la secuencia de lesiones moleculares que conllevan a cada tipo de tumor es diferente (14).

Se han demostrado múltiples deleciones cromosómicas en el cáncer de esófago, siendo las más frecuentes en los cromosomas 3p14, 11 y 12. Estas alteraciones son indicativas de la amplificación de un segmento de DNA que contiene un oncogen o un gen que codifica resistencia a fármacos; se han objetivado amplificaciones 11q13 hasta en el 20% de los tumores esofágicos (15).

Otro signo que muestra mutaciones durante el desarrollo tumoral es la aneuploidía, que probablemente refleja la presencia de múltiples lesiones genéticas y un aumento de la inestabilidad genómica. Este fenotipo puede asociarse con la pérdida del p53 así como de otros genes supresores (16).

En la mayoría de estudios, el análisis por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de polimorfismos intragénicos mostraron importante pérdida de la heterocigosidad de p53 (55% de los casos), Rb (48%), APC (66%) y DCC (24%). De hecho, la frecuen-

cia de mutaciones de p53 ha sido evaluada por secuenciación y la frecuencia de mutaciones del 42% es comparable con la frecuencia de deleciones que llega hasta el 55% (17). La frecuencia de estas mutaciones puede ser indicadora de la importante asociación de la enfermedad con la exposición a ciertos agentes mutágenos medioambientales. Estas lesiones tienen importancia en el desarrollo de la enfermedad, pero no se correlacionan con la histología, grado ni estadio (17).

Las mutaciones de p53 son lesiones que se producen de forma precoz en la progresión de algunos carcinomas de esófago. Se han encontrado sobre-expresiones en carcinomas *in situ* (18) y en un elevado porcentaje de esófagos de Barrett (19).

ASPECTOS CLÍNICOS: FORMAS DE PRESENTACIÓN

El cáncer de esófago tiene una forma de presentación característica. Los síntomas más frecuentes son la disfagia, la pérdida ponderal y el dolor (Tabla II). La disfagia o dificultad para tragar ocurre en el 95% de los casos y suele ser insidiosa y lentamente progresiva; inicialmente se presenta como disfagia para sólidos y más tardíamente para líquidos e incluso saliva, sin poderla diferenciar en la mayoría de casos de los trastornos de la motilidad esofágica. Los pacientes suelen referir dificultad para la ingesta de 3-6 meses de evolución, y se quejan de sensación de parada del alimento señalándolo en la garganta o retroesternal. La odinofagia puede observarse en menos del 30% de los pacientes. La dispepsia es un problema común pero rara vez es debido al tumor, suele deberse a un cuadro de reflujo gastroesofágico. Con poca frecuencia, el carcinoma de esófago puede debutar con un cuadro de dolor torácico (20).

TABLA II

SÍNTOMAS DEL CARCINOMA DE ESÓFAGO AVANZADO

| Sintomatología | Pacientes con síntomas (%) |
|--------------------------|----------------------------|
| Disfagia | 80-96% |
| Pérdida de peso | 42-46% |
| Dolor torácico | 6-20% |
| Odinofagia | 12-28% |
| Caquexia | 6% |
| Dispepsia | 20-40% |
| Tos-Disfonía | 3-4% |
| Fístula traqueoesofágica | 1-13% |

Otros síntomas menos frecuentes son aquellos relacionados con las complicaciones secundarias al crecimiento del tumor, presentándose en forma de melenas, hematemesis, tos por fístula traqueoesofágica, hemoptisis o problemas relacionados con lesiones de raíces nerviosas (síndrome de Horner o lesión del nervio frénico o el recurrente), síndrome de vena cava superior, derrame pleural y ascitis.

La exploración clínica suele ser normal, o a lo sumo tan sólo evidencia una pérdida de peso. Ocasionalmente se pueden palpar adenopatías induradas y aumentadas de tamaño, a nivel supraclavicular, cervical y/o axilar. También puede existir hepatomegalia, en caso de que hayan metástasis, aunque en algunas ocasiones puede ser debido a patología concomitante por enolismo crónico.

Los datos de laboratorio suelen ser inespecíficos. Puede presentar anemia microcítica o megaloblástica; la elevación de fosfatasas alcalinas y transaminasas pueden sugerir lesión hepática; la presencia de hipoalbuminemia, puede ser debido a malnutrición, al igual que el alargamiento del tiempo de protrombina, aunque también puede ser debido a la existencia de una enfermedad concurrente hepática. La presencia de hipercalcemia, puede deberse a la existencia de metástasis óseas, o bien ser consecuencia de algún síndrome paraneoplásico.

Al igual que otros tumores del tracto digestivo, el cáncer de esófago rara vez es diagnosticado en estadios precoces. Con frecuencia los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, dado que el esófago es un órgano que se distiende y compensa fácilmente la obstrucción parcial de su luz por el tumor. Habitualmente el paciente no se da cuenta de su problema hasta que el tumor es grande y aparecen síntomas obstructivos o se extiende a estructuras adyacentes.

El cáncer de esófago se caracteriza por un crecimiento local, producir metástasis ganglionares e invasión de estructuras adyacentes antes de diseminarse. El extenso drenaje linfático del esófago, la ausencia de serosa y el largo intervalo durante el cual el tumor es asintomático favorece la extensa invasión ganglionar o de estructuras adyacentes en el momento del diagnóstico (árbol traqueobronquial y/o aorta).

El análisis de una serie de autopsias muestra que la causa de la muerte en la mayoría de pacientes con cáncer de esófago se puede atribuir a las complicaciones debidas a su crecimiento a nivel local: árbol traqueobronquial y estructuras mediastínicas (21). El 50% muere por complicaciones respiratorias, formación de fístulas aéreo-digestivas o por aspiraciones traqueobronquiales, en el contexto de una obstrucción esofágica.

Las fístulas se pueden establecer entre el esófago y cualquier estructura mediastínica, teniendo un pronóstico diferente. Las más frecuentes son las aéreo-digestivas, siendo su prevalencia alrededor del 4,5% (22,23). Se pueden producir a lo largo de la evolución de la enfermedad, o presentarse en su debut (24). Son más frecuentes en los tumores del tercio medio esofágico, comunicando en un 53% con la tráquea, un 38% con el bronquio principal, y menos frecuentemente con el parénquima pulmonar directamente. Los pacientes suelen desarrollar neumonías y sepsis. Ocasionalmente se puede producir una fistulización con el mediastino, aunque suele ser más frecuente la invasión directa del mismo.

Debido a que el esófago se relaciona anatómicamente con un gran número de estructuras vitales, los tumores que asientan en él, pueden comprometer en su crecimiento a cualquier parte de las estructuras mediastínicas provocando, en ocasiones, situaciones cataclísmicas, como la invasión y la rotura de grandes vasos o del pericardio.

Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son poco frecuentes. El carcinoma de esófago se puede diseminar a cualquier órgano, aunque con mayor frecuencia ocurre en el hígado, pulmón y hueso. En estudios autopsícos se ha demostrado que en el momento de la muerte, la enfermedad casi siempre se ha diseminado (25).

La longitud de la neoplasia se correlaciona directamente con la extensión a las estructuras adyacentes e inversamente con la curabilidad. Los tumores menores de 5 cm de longitud se encuentran con frecuencia localizados (65% localizados), en contraste con los tumores mayores de 5 cm (75% metastásicos) (26).

DIAGNÓSTICO

Al diagnóstico de cáncer de esófago se llega mediante la realización de una endoscopia con tomas de biopsia y/o citologías por cepillado. La combinación de ambos procedimientos alcanza una seguridad en el diagnóstico de un 98,8%, siendo superior a la de dichas técnicas por separado (27-29). Tanto el esofagograma como la endoscopia aportan información sobre la longitud del tumor, la afectación circunferencial tumoral y las características del tumor (estenotante, vegetante, polipoide, verrucoso, etc). Además la exploración radiológica con bario nos aporta una información precisa sobre la motilidad del órgano. En la mayoría de ocasiones ambas exploraciones son complementarias, sobre todo cuando el esofagoscopio no puede atravesar la zona de estenosis

ESTADIFICACIÓN

Una vez se ha diagnosticado un cáncer de esófago, debemos definir el estadio de la enfermedad, para decidir la estrategia terapéutica más adecuada. Dada la localización intratorácica, en ocasiones es difícil realizarlo con exactitud. Antes de 1987 la estadificación del cáncer de esófago, se basaba en el grado de obstrucción de la luz esofágica, la longitud de la tumoración y el porcentaje de invasión de la circunferencia de la pared del esófago.

Skinner (30), publicó en 1982 un trabajo en el que evaluaba una serie de factores pronósticos, observando que los más importantes para la supervivencia eran la penetración del tumor en las distintas capas de la pared y la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales.

Se definió como "cáncer de esófago temprano" aquel que tenía limitada su invasión a la mucosa y submucosa sin existir enfermedad en los ganglios linfáticos regionales. En estos casos el 82% de los pacientes que sobrevivían a la esofagectomía, estaban libres de enfermedad a los 2 años (31).

En 1987 la AJCC desarrolló un nuevo sistema de estadificación, que incorporó estos hallazgos (32). Recientemente se ha editado la 5ª edición de la clasificación TNM para el cáncer de esófago.

Hoy en día, la estadificación del cáncer de esófago se basa en la evaluación histológica de la profundidad de

la invasión tumoral en la pared esofágica y la presencia o ausencia de afectación ganglionar y metástasis a distancia (Tablas III y IV) (33). Para una clasificación ganglionar postquirúrgica correcta es preciso el análisis de 6 o más ganglios linfáticos.

La dificultad que tenemos los clínicos de clasificar un cáncer de esófago no operado radica sobre todo en la falta de técnicas que puedan identificar al 100% la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Con los medios diagnósticos actuales, podemos aproximar el estadio clínicamente de forma prequirúrgica, y así intentar identificar los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico inicial, de aquellos estadios más avanzados, que precisan tratamientos neoadyuvantes con quimioterapia y radioterapia; así como excluir para tratamientos quirúrgicos radicales pacientes con metástasis a distancia.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Las recomendaciones para el estudio de extensión preoperatorio son (Tabla V): historia clínica y exploración física, análisis sanguíneos completos (hemograma, química hemática, estudio de coagulación y gasometría arterial), radiografía de tórax, esofagograma baritado, tomografía axial computerizada (TC) torácica y abdominal

superior. Si estos estudios descartan la existencia de enfermedad metastásica, debería considerarse la realización de una ecografía transesofágica para valorar la invasión de la pared esofágica y descartar la invasión del mediastino. Además antes de plantear la cirugía se debería realizar una broncoscopia en los pacientes con tumores de tercio superior o medio, ya que la invasión de tráquea o la presencia de fístula traqueoesofágica convierte la enfermedad en irresecable. Los estudios de función pulmonar son necesarios para evaluar la reserva fisiológica y la capacidad para tolerar una toracotomía y/o radioterapia. Debido a la alta incidencia de segundos tumores del tracto aerodigestivo, se debe realizar una exploración del área ORL, además de la broncoscopia, particularmente en los pacientes con tumores del tercio superior o medio.

La TC continua siendo la exploración alrededor de la que nos basamos para enfocar el diagnóstico de extensión del cáncer de esófago (34,35). Es de gran utilidad para valorar la existencia de metástasis a distancia: pulmón, hígado y suprarrenales; identificar la invasión de estructuras adyacentes: árbol bronquial, aorta y pericardio; planificar la irradiación y evaluar la respuesta al tratamiento. Las limitaciones más importantes del TC son la incapacidad para valorar la profundidad de la invasión del tumor primario en la pared del esófago (sobre todo diferenciar T1 y T2) y la escasa sensibilidad para predecir la presencia de metástasis ganglionares

TABLA III
CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

| | |
|--|--|
| <i>Tumor primario (T)</i> | |
| Tx | El tumor primario no puede ser evaluado |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | Tumor invade lámina propia o submucosa |
| T2 | Tumor invade la muscular propia |
| T3 | Tumor invade la adventicia |
| T4 | Tumor invade estructuras adyacentes |
| <i>Ganglios linfáticos (N)</i> | |
| Nx | Ganglios regionales no pueden ser evaluados |
| N0 | No metástasis demostrables en los ganglios linfáticos regionales |
| N1 | Metástasis en los ganglios linfáticos regionales |
| <i>Metástasis a distancia (M)</i> | |
| Mx | Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas |
| M0 | No existen metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |
| <i>Para tumores del tercio inferior torácico</i> | |
| M1a.- Metástasis en ganglios celíacos | |
| M1b.- Otras metástasis a distancia | |
| <i>Para tumores del tercio superior torácico</i> | |
| M1a.- Metástasis en ganglios cervicales | |
| M1b.- Otras metástasis a distancia | |
| <i>Para tumores del tercio medio torácico</i> | |
| M1a.- No aplicable | |
| M1b.- Ganglios linfáticos no regionales u otras metástasis a distancia | |

TABLA IV
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

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

TABLA V
RECOMENDACIONES ESTUDIO EXTENSIÓN

| 1ª FASE | 2ª FASE | 3ª FASE (investigación) |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Historia y exploración física | Ecografía transesofágica | Laparoscopia |
| Análisis | Broncoscopia | Toroscopia |
| Rx Tórax | P. Funcionales Respiratorias | PET |
| Tránsito esofágico | Expl. ORL | |
| TC tórax y abdomen | | |

(36). La TC puede detectar la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño, pero no puede identificar la etiología. En diversas series de pacientes operados, la predicción de metástasis ganglionares con el TC, tuvo una alta especificidad (85 a 95%) pero muy baja sensibilidad (22 a 58%) cuando se comparó con los resultados histopatológicos (37-40).

La Resonancia Magnética (RM) tiene un escaso papel en el estudio de extensión de los tumores de esófago. En ocasiones se ha utilizado para valorar la invasión de órganos adyacentes, fundamentalmente estructuras vasculares y tráquea. Takashima y cols. en una serie consecutiva de cánceres de esófago operados (41) no encontraron diferencias entre RM y TC en cuanto a la predicción de reseccabilidad.

En los últimos años la ultrasonografía endoscópica está siendo ampliamente utilizada para determinar con mayor seguridad la invasión en profundidad de la pared esofágica, la presencia de ganglios locorregionales, invasión de estructuras adyacentes y la longitud de la lesión esofágica. Esta técnica tiene una resolución espacial por debajo de 0,2 mm, revelando una imagen en 5 capas del esófago: mucosa, *muscularis mucosae*, submucosa, muscular propia y adventicia (42). Se pueden utilizar distintas frecuencias, la mayor resolución se consigue con las altas frecuencias, sin embargo debemos tener en cuenta que a mayor frecuencia menor penetración. La profundidad de invasión del tumor primario a través de la pared esofágica puede ser determinada con seguridad en el 85% de pacientes (43). Cuando se compara con la TC para determinar la profundidad de la invasión, la ultrasonografía tiene una

sensibilidad del 87% y la TC del 43% ($p=0,0002$). Sin embargo cuando existe una estenosis (20-30% de los casos) (44), la exploración con ecografía es incompleta, pero incluso en estos casos es superior al TC en la valoración del estadio de T y N (45).

Tal y como estaba establecido en los viejos sistemas de estadificación, la presencia de una estenosis importante, se asocia con tumores más avanzados. En una serie consecutiva de pacientes con estenosis tumoral esofágica, Van-Dam y cols., observaron que el 91% de los pacientes con estenosis importantes, tenían un estadio III o IV, comparado con el 58% del grupo sin obstrucción esofágica (46).

Hay que tener en cuenta que los ultrasonidos pueden tener fallos al estadiar una serie de lesiones, sobre todo las T2 y T3. El 73% de los fallos en estadiar las T2 fue por exceso y el 71% de los fallos al identificar las T3 lo fue por defecto. Esta situación es debido, sobre todo, al componente inflamatorio acompañante. La diferenciación entre ganglios benignos y malignos es más difícil, ya que no existen criterios para definir la metastatización ganglionar por el tumor, aunque algunos endoscopistas consideran que una forma redondeada o un patrón hipoecoico son sugestivos de malignidad. Cuando se comparan TC y ecografía endoscópica para la detección de adenopatías, la ultrasonografía tiene una sensibilidad del 73% y la TC del 54%. Los ultrasonidos pueden predecir con mayor seguridad la posibilidad de una resección quirúrgica completa frente a una resección paliativa o incluso la incapacidad de poder resecar la enfermedad. La ecografía transesofágica predijo una resección completa (R0) en 149 de 167 pacientes (89%) (47,48).

La ecografía transesofágica, puede ser útil para diagnosticar, precozmente, la recaída tras cirugía, en la zona de anastomosis (49). Asimismo, los ultrasonidos (U.S) son útiles para evaluar la respuesta tras tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia. En una pequeña serie, Rice et al (50), publican una sensibilidad y especificidad para determinar el valor de "N" del 70 y 100% respectivamente y un valor predictivo para la "T" del 82%.

En los últimos años se está utilizando la laparoscopia para complementar la estadificación y confirmar la presencia de metástasis subdiafragmáticas. Dagnini y cols. (51) descubrió la presencia de metástasis abdominales en 52 casos de una serie de 281 (19%). La afectación abdominal se detectó con más frecuencia en los pacientes con tumores esofágicos distales. Más recientemente se ha publicado un estudio irlandés (52) en el que la sensibilidad para detectar metástasis en la cavidad peritoneal por laparoscopia fue del 96% mientras que por técnicas de imagen fue sólo del 21%. En el *Johns Hopkins Medical Center* tras añadirla como prueba de estadificación a la ecografía y al TC, la clasificación TNM de los pacientes se incrementó en un 39% y disminuyó en un 22% (53).

Los pacientes con metástasis ganglionar celíaca pueden ser candidatos a cirugía, mientras que no lo son aquellos con enfermedad a distancia. La resección de los ganglios celíacos y de la curvatura menor en bloque puede ser útil para planificar tratamientos posteriores y proveer datos pronósticos. La invasión ganglionar de la cadena celíaca puede llegar a ser del 10% en los tumores del tercio superior y del 50% en los del tercio inferior esofágico.

La toracoscopia es otra técnica quirúrgica que también se está utilizando en el estudio de extensión de estos pacientes. Diversas series de la Universidad de Maryland, avalan el uso de la laparoscopia y la toracoscopia (estadificación quirúrgica), en el estudio de extensión de estos pacientes (54,55). La concordancia entre la cirugía y la laparo y mediastinoscopia era de un 93 y 94% respectivamente. Estas técnicas permiten identificar metástasis hepáticas y pulmonares, puede apreciar

invasión mediastínica a través de la pared esofágica y lo que es más importante, permite una aproximación muy adecuada del estado de los ganglios linfáticos. Esta pendiente de finalizar un estudio (CALGB 9380) sobre la estadificación del cáncer de esófago, que clarificará el valor de estas dos técnicas cruentas, en el manejo de estos pacientes (56).

Otra técnica de imagen recientemente incorporada para el estudio de diversos tumores es el PET, (Tomografía por emisión de positrones). Se han publicado varios estudios pequeños en los que se compara el PET con el TC, teniendo como referencia los hallazgos quirúrgicos (57-60). Destacar el realizado por Kole y cols. (58) en el que estudia 26 pacientes, obteniendo los siguientes resultados: el tumor primario, fue identificado en el 81% con el TC y en un 96% con el PET. Ninguna de estas exploraciones fue capaz de predecir la extensión de la infiltración de la pared (T). Respecto al estado de los ganglios, la concordancia con la cirugía fue: 62% con TC (sensibilidad 38% y especificidad 100%) y 90% con el PET (sensibilidad 92% y especificidad 88%); si asociábamos ambas exploraciones, subía el valor de predicción a un 92%. Como conclusión, los autores indican que el PET puede tener un valor importante para estadiar los pacientes con cáncer de esófago: tiene una alta sensibilidad para detectar metástasis ganglionares y a distancia y un mayor valor predictivo para determinar la resecabilidad que el TC. Utilizando conjuntamente ambas exploraciones se podrían evitar cirugías innecesarias hasta en un 90% de los casos. Otros autores, también observan que el PET es útil en detectar enfermedad a distancia, cuando se compara con el TC y el rastreo óseo, aunque pierde sensibilidad comparado con los métodos de estadificación basados en cirugía mínimamente invasiva (69%)(61). Pendientes de estudios más numerosos, en el momento actual, podemos considerar que el PET es coste eficaz, en el estudio de extensión del cáncer de esófago, al disminuir el número de cirugías innecesarias en pacientes irreseccables.

BIBLIOGRAFÍA

- Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. *Cáncer Statistics Review*. 1996 (abstrac) CA 1996; 46:5
- Borras J, Viladiu P, Galceran J, Izquierdo A, Beltrán M, Marín, Moreno V. La incidencia del cáncer en Cataluña. En "Epidemiología y prevención del cáncer en Cataluña. 1975-1992". Borras JM, Borrás J, Viladiu P y Bosch FX ed. Barcelona: Servei Català de la Salut. Institut Català d'Oncologia 1997.
- González J, Gorgojo L, Martín J, Villar F, ed. *Cáncer en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1993.
- Kurihara M, Aoki K, Hisamachi S. *Cáncer mortality statistics in the world 1950-1985*. Nagoya, Japan. University of Nagoya Press, 1989
- Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA*, 1993; 270:320.
- Thomas RM, Sobin LH. *Gastrointestinal Cáncer*. *Cáncer* 1995; 75:154
- Boring CC, Squires TS, Tong T. *Cáncer statics*, 1993. *CA Cancer J Clin*, 1993; 43: 7-26
- Antón A, Alonso V, Martínez J: *Cáncer de esófago*. En: Cortes-Funes H, Diaz-Rubio E, García-Conde J, et al (eds) *Oncología Médica* (1ª ed.).Madrid, Nova Sidonia 1999; 487-523
- Roth JA, Putnam JB, Rich TA, Forastiere AA: *Cáncer of the esophagus*. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cáncer Principles & Practice of Oncology* (5ªed). Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 980-1021
- Yang PC, Davis S. Incidence of *Cáncer of oesophagus in the US by histologic type*. *Cáncer* 1988; 61:612-617.
- Antón A. *Diagnosis and staging of the carcinoma of oesophagus*. *Rev. Cáncer* 1992; 6(2): 48-52.
- Turnbull AD, Rosem P, Goodner JP, Beattie EJ. *Primary malignant tumors of the oesophagus other than typical epidermoid carcinoma*. *Ann Thorac Surg* 1973; 15: 463-473.
- Gal AA, Martin SE, Kernen JA, Patterson MJ. *Oesophageal carcinoma with prominent spindle cells*. *Cáncer* 1987; 60: 2244-2250.
- Malkin D, Li FP, Strong LC et al. *Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast Cáncer, sarcomas and other neoplasms*. *Science* 1990; 250: 1233-37
- Kitagawa Y, Ueda M, Ando N et al. *Significance of int-2/hst-1 coamplification as a prognostic factor in patients with esophago-*

- geal squamous carcinoma. *Cáncer Res* 1991; 51: 1504-1508.
16. Iihara K, Shizaki H, Oku K et al. Growth regulatory mechanism of two human esophageal Cáncer cell lines in protein-free conditions. *Int J Cáncer* 1993; 55: 3364-70.
 17. Huang Y, Boynton RF, Blount PL et al. Loss of heterozygosity involves multiple tumor suppressor genes in human esophageal cancers. *Cáncer Res* 1992; 52: 6525-6530.
 18. Bennet WP, Hollstein MC, He A et al. Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal Cáncer. *Oncogene* 1991; 6: 1779-1784.
 19. Ramal S, Reid BJ, Sanchez CA et al. Evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus by two-parameter flow cytometry. *Gastroenterology* 1992; 102: 1220-1228.
 20. Ojala K, Sorry M, Jokinin J et al. Symptoms and diagnostic delay in patients with carcinoma of the esophagus and gastric carcinoma: a retrospective study of 225 patients. *Postgrad Med J* 1982; 58: 264
 21. Cilley RE, Strodel WE, Peterson RO. Cause of death in carcinoma of the oesophagus. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:147-149
 22. Burt M, Diehl W, Martini N, et al. Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1222-1229.
 23. Hause DW, Kagan AR, Fleischman E, Harvey JC. Tracheoesophageal fistula complicating carcinoma of the esophagus. *Am Surg* 1992; 58: 441-442.
 24. Gsthossmann JM, Bonner JA, Foote RL, Shaw EG, Martenson JA Jr, Su J. Malignant tracheoesophageal fistula in patients with esophageal Cáncer. *Cáncer* 1993; 72: 1513-1521.
 25. Maltravadi R, Ladd T, Briele H et al. Carcinoma of the esophagus: sites of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1897
 26. Takagi I, Karasawa K. Growth of squamous cell esophageal carcinoma observed by serial esophagographies. *J Surg Oncol* 1982; 21: 57
 27. Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM et al. Prospective comparison of the value of brushings before an after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Cytol* 1991; 35: 549
 28. Graham DI, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82: 228-231.
 29. Wang HH, Jonasson JG, Dukatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not. *Acta Cytol* 1991; 35: 195-198.
 30. Skinner DB, Dowlatshahi KD, DeMeester TR. Potentially curable Cáncer of the oesophagus. *Cáncer* 1982; 50: 2571-2575.
 31. Skinner DB, Ferguson MK, Soriano A, Litle AG, Staszak VM. Selection of operation for oesophageal Cáncer based on staging. *Ann Surg* 1986; 204: 391-401.
 32. Behrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, ed. Manual for staging of Cáncer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987: 57-59.
 33. American Joint Committee on Cáncer. Esophagus. En: Behrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kenedy BJ (eds). Manual for staging of Cáncer, Ed. 5ª Philadelphia: JB Lippincot 1997: 54-57
 34. Halborsen RA Jr, Thomson WM. Computed tomographic staging of gastrointestinal tract malignancies. Part I. Esophagus and stomach. *Invest Radiol* 1987; 22: 2-16.
 35. Halborsen RA Jr, Thomson WM. Primary neoplasms of the hollow organs of the gastrointestinal tract. Staging and follow up. *Cáncer* 1991; 67: 1181-1188.
 36. Markland CG, Manhire A, Davies P, Beggs D, Morgan WE, Salama FD. The role of computed tomography in assessing the operability of oesophageal carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 33-36.
 37. Sondena K, Skaane P, Nygaard K, Skjennald A. Value of computed tomography in preoperative evaluation of resectability and staging in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg* 1992; 158: 537-540.
 38. Rasch L, Brenoe J, Olesen KP. Predictability of esophagus and cardiatumor resectability by preoperative computed tomography. *Eur J Radiol* 1990; 11: 42-45.
 39. Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, et al. CT assesment of resectability prior to transhiatal esophagectomy for esophageal/ gastroesophageal junction carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 367-373.
 40. Maerz LL, Debeney CW, Lopez RR, MacConnell DB. Role of computed tomographic scans in the staging of esophageal and proximal gastric malignancies. *Am J Surg* 1993; 165: 558-560
 41. Takashima S, Takeuchi N, Shizaki H, et al. Carcinoma of the esophagus: CT vs. MR imaging in determining resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 297-302.
 42. Koch J, Halvoren RA. Staging of esophageal Cáncer: computed tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasound. *Semin Roentgenol* 1994; 29: 364-372
 43. Chak A, Canto M, Gerdes H et al. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound: a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 501-506
 44. Souquet JC, Napoleon B, Pujol B et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of esophageal Cáncer. *Endoscopy* 1994; 26: 764-766
 45. Rösch T, Lorenz R, Zenker K, et al. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 460-467.
 46. Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MV Jr. High grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. *Cáncer* 1993; 71: 2910-2917.
 47. Heintz A, Mildenerger P, Georg M, Braunstein S, Junginger T. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric Cáncer: results of studies in vitro. *Endoscopy* 1993; 25: 231-235.
 48. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography: high technology and cost containment. *Gastroenterology* 1993; 105: 283-296.
 49. Lightdale CJ, Botet JF, Hamper K, kelsen DP, Turnbull AD, Brennan MF. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal Cáncer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 407-412.
 50. Rice TW, Boyce GA, Sivak MV, Adelstein DJ, Kirby TJ. Esophageal carcinoma: esophageal ultrasound assessment of preoperative chemotherapy. *Gut* 1992; 33: 1459-1461.
 51. Dagnini G, Caldironi MW, Marin G, Buzzaccarini O, Tremolada C, Ruol A. Laparoscopy in abdominal staging of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:400-402.
 52. O'Brien MG, Fitzgerald EF, Lee G et al. A prospective comparison of laparoscopy and imaging in the staging of esophago-gastric Cáncer before surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2191-2194
 53. Talamini M, Kutka M, Heitmiller et al. Laparoscopic staging of esophageal Cáncer alters neoadjuvant therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 (Abstract)
 54. Krasna MJ, McLaughlin JS: Thoracoscopic lymph node staging for esophageal Cáncer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 671-674
 55. Krasna MJ: Advances in staging of esophageal carcinoma. *Chest* 1998; 113: 107S-111S
 56. Krasna MJ: Surgical staging and surgical treatment in esophageal Cáncer. *Sem Oncol* 1999; 26: 9S-11S (spl 15)
 57. Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, Mason Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 1998 Sep; 53(9) :659-65
 58. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cáncer* 1998 Aug; 78(4): 521-7
 59. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Cooper JD. Improvement in staging of esophageal Cáncer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997 Sep; 64(3): 770-6
 60. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA, Cooper JD. Staging of esophageal Cáncer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Feb; 168(2):417-24
 61. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, Meltzer. Evaluation of distant metastases in esophageal Cáncer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Thorac Surg* 1999 Oct; 68 (4): 1133-6

Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago

A.J. TORRES GARCÍA, A. SÁNCHEZ-PERNAUTE, F. HERNANDO, L. DÍEZ VALLADARES,
JL. BALIBREA CANTERO

Servicio de Cirugía II. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

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 exéreticas 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 esofagectomía, 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.

Debido al fracaso de los métodos terapéuticos no quirúrgicos, la esofagectomía 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, Kelsen), la técnica quirúrgica continúa su evolución en persecución de una mayor radicalidad, con cada vez

mayores resecciones tanto linfáticas como de los tejidos periesofágicos.

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 reseçables o con mal estado general que contraindique 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, como 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.

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, 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 reseçables 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 (2). 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 irresecabilidad 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 reali-

zación 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 (18). En estudio se encuentran nuevas técnicas radiológicas, como la tomografía por emisión de positrones, o quirúrgicas, como la toracoscopia o la laparoscopia, que pretenden ajustar al máximo el conocimiento de la extensión tumoral sin someter al paciente al riesgo de una cirugía convencional.

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 éstas: 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 de 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 interveni-

TABLA I
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM
PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO

| | | | |
|---|---|------|----|
| <i>Tumor primario (T)</i> | | | |
| Tx | No se puede determinar el tumor primario | | |
| T0 | No existe evidencia de tumor primario | | |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> | | |
| T1 | El tumor invade la lámina propia o submucosa | | |
| T2 | El tumor invade la muscular propia | | |
| T3 | El tumor invade la "adventicia" | | |
| T4 | El tumor invade las estructuras adyacentes | | |
| <i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i> | | | |
| Nx | No se puede determinar la afectación linfática | | |
| N0 | No existen metástasis en ganglios linfáticos regionales | | |
| N1 | Existen metástasis en ganglios linfáticos regionales | | |
| <i>Metástasis a distancia (M)</i> | | | |
| Mx | No se puede determinar la presencia de metástasis a distancia | | |
| M0 | No existen metástasis a distancia | | |
| M1 | Existen metástasis a distancia | | |
| ESTADIFICACIÓN | | | |
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio 1 | T1 | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T2-3 | N0 | M0 |
| Estadio IIB | T1-2 | N1 | M0 |
| Estadio III | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0-1 | M0 |
| Estadio IV | T1-4 | N0-1 | M1 |

TABLA II

CLASIFICACIÓN WNM MODIFICADO (ELLIS ET AL, 1993)

| | |
|---|---|
| <i>Tumor primario (T)</i> | |
| W0 | Tumor primario por dentro de la <i>muscularis mucosa</i> (intramucoso) |
| W1 | Tumor primario limitado a la pared esofágica (intramural) |
| W2 | Tumor primario que se extiende a través de toda la pared del esófago (transmural) |
| <i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i> | |
| N0 | No existe afectación linfática |
| N1 | Menos de cinco ganglios linfáticos afectados |
| N2 | Más de cinco ganglios linfáticos invadidos |
| <i>Metástasis a distancia (M)</i> | |
| M0 | No existen metástasis a distancia |
| M1 | Existen metástasis a distancia |

dos 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, dependen-

do de su localización, y considerando también el número de ganglios afectos, 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 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 resecado, 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 esofaguectomía 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, resecaando 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 esofaguectomía transhiatal en todo paciente que precise resección esofágica, independientemente de la causa (30-34).

Las dos críticas fundamentales a la esofaguectomía 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 esofaguectomía transhiatal sea una buena alternativa hoy día para el tratamiento de los cánceres de esófago.

Las complicaciones de la esofaguectomía 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

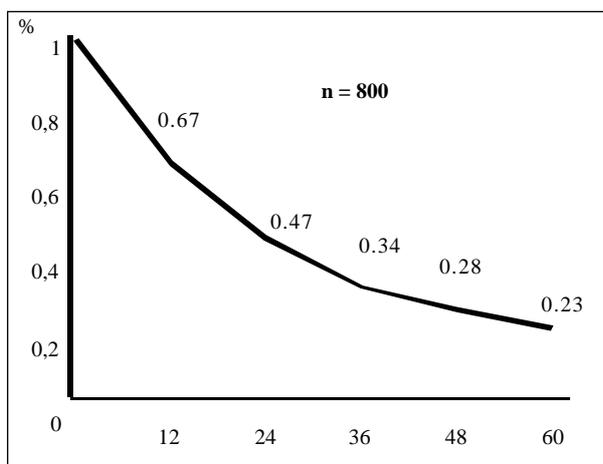


Fig. 1. Supervivencia a largo plazo de pacientes con carcinoma esofágico intervenidos por vía transhiatal. Tomada de Orringer et al (34).

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 desgarramiento traqueal es una complicación rara (1%) que se soluciona según su localización por medio de una *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 esofaguectomía "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 esofagectomía.

La esofagectomía 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.-Esofagectomía toraco-abdominal derecha; técnica de Ivor Lewis.

La combinación de laparotomía y toracotomía 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 esofagectomía "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 esofagectomía transtorácica y la anastomosis esófago-gástrica en el tórax. En la primera publicación de Lewis se comunicaron siete casos intervenidos de los cuáles 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, celíaca, 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.- Esofagectomía 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 esofagectomía, 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 esofagectomía 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 para 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.

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 (39). 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, mediante las resecciones en bloque de todo el tejido mediastínico pseudo-adventicial (pleura, pericardio, etc.) adyacente (46, 47).

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 (48): 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 (49).

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, 50) 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 (41).

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 mucossectomía 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 celíaco.

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 (Fig. 2) (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 afectados 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, 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. 3), resultados mucho mejores que los publicados por la mayor parte de los autores. Los beneficios de la linfadenectomía extendida son más claros para los pacientes en estadios I y IIB (61).

TABLA III
SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CARCINOMA DE ESÓFAGO

| Autor | <i>Epidermoide</i> | | | <i>Adenocarcinoma</i> | | <i>Epi + Adeno</i> |
|-------|--------------------|------------|----------|-----------------------|---------------|--------------------|
| | 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% |

R0: ausencia de tejido tumoral residual; R1: tejido tumoral microscópico residual; R2: tejido tumoral macroscópico residual.

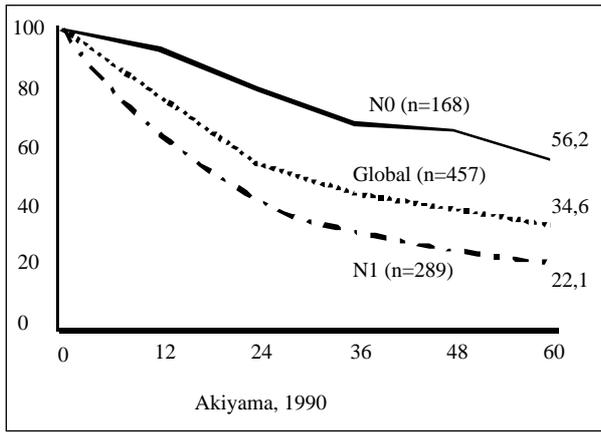


Fig. 2. Supervivencia a largo plazo de pacientes con carcinoma esofágico intervenidos por vía transtorácica. Curva global y en función de la presencia o no de afectación ganglionar. Tomada de Akiyama et al (54).

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

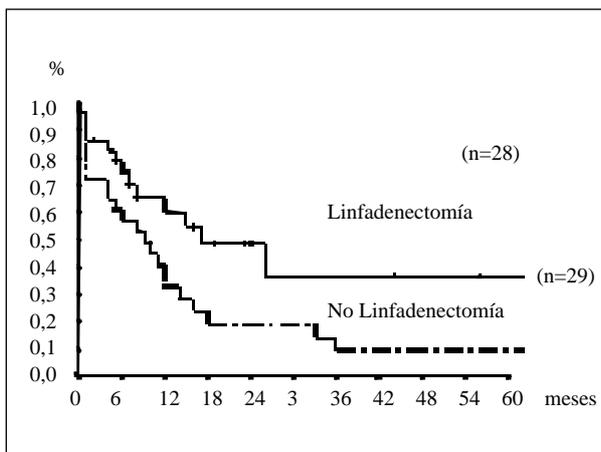


Fig. 3. Supervivencia tras esofagectomía radical y esofagectomía standard por cáncer de esófago. Tomada de Torres et al (45).

añade la linfadenectomía cervical (62). La resección del conducto torácico, la lesión del plexo parasimpático traqueo-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 celíaco 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 celíaco. 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, ésta 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.

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 transpuesto 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 epiplon 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 (64) 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 insuficiente, 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 enfermeda-

des benignas, y se convierte en el órgano de elección en los casos en que el estómago es inservible, sea por cirugía 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 endotorácicos, 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_2 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 desvascularización 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 distress 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 yeyunosomía de alimentación, que comienza a utilizarse en los primeros días del postoperatorio independientemente de la presencia de ruidos hidroaéreos intraabdominales. Al 7º-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 morbilidad operatoria. Es necesario pues, como en todas las neoplasias malignas, un trabajo coordinado multidisciplinar en el que la resección quirúrgica quede como una parte más del tratamiento completo del paciente con cáncer de esófago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155: 105-112.
2. Proto AV, Speckman JM. The left lateral radiograph of the chest. *Medical Radiography and Photography* 1979; 55: 30-74.
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: 419-425.
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: 324-328.
7. Tio TL, Coene PP, Scouwink MH, Tytgat GM. Esophagogastric carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1989; 173: 411-417.
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: 1478-1486.
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: 320-323.
11. Pascual G, de Mingo M, García Pérez JC, Gutiérrez del Olmo A, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Torres AJ, Balibrea JL. 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: 359-362.
13. Moss AA, Schnyder P, Theoni RF. Esophageal carcinoma: Pretherapy staging by computed tomography. *Am J Rad* 1981; 136: 1051-1056.
14. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, Roper CL, Owen JW. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology* 1983; 146: 433-438.
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: 33-36.
16. Halvorsen RA, Thompson WM. CT of esophageal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 667-685.
17. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB. Esophageal imaging by MR and CT: A study of normal anatomy and neoplasms. *Radiology* 1985; 156: 727-731.
18. Takashima S, Takeuchi N, Shiozaki H, Kobayashi K, Morimoto S, Ikezoe J, Tomiyama N, Harada K, Shogen K, Kozuka T. Carcinoma of the esophagus: CT vs MR imaging in determining resectability. *Am J Radiol* 1991; 156: 297-302.
19. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al (eds): *American Joint*

- Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 4th 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, Bulogh K. Staging of carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of different staging criteria. *J Surg Oncol* 1993; 52: 231-235.
 22. DeMeester TR. Esophageal carcinoma: current controversies. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 217-233.
 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: 660-669.
 24. Earlam R, Cunha Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-390.
 25. Ong GB, Lee TC. Pharyngogastric anastomosis after oesophagopharyngectomy for carcinoma of the hypopharynx and cervical oesophagus. *Br J Surg* 1960; 48:193-197.
 26. LeQuesne LP, Ranger D. Pharyngoesophagectomy with immediate pharyngogastric anastomosis. *Br J Surg* 1966; 53: 105-107.
 27. Akiyama H, Sato Y, Takahashi F. Immediate pharyngogastrostomy following total esophagectomy by blunt dissection. *Jpn J Surg* 1971; 1: 225-231.
 28. Kirk RM. Palliative resection of esophageal carcinoma without formal thoracotomy. *Br J Surg* 1974; 61: 689-690.
 29. Thomas AN, Dedo HH. Pharyngogastrostomy for treatment of severe caustic stricture of the pharynx and esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:817-824.
 30. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 643-654.
 31. Orringer MB. Technical aids in performing transhiatal esophagectomy without thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 128-132.
 32. Orringer MB. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1984; 200: 282-288.
 33. Orringer MB. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Jpn Assoc Thorac Surg* 1988; 36:656-664.
 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; 42:536-539.
 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: 838-844.
 37. Peracchia A, Bardini R. Total esophagectomy without thoracotomy: results of a European questionnaire (GEEMO). *Int Surg* 1986; 71: 171-175.
 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. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995; 19: 184-190.
 40. Sugimachi K, Matsuoka H, Ohno S, Mori M, Kuwano H. Multivariate approach for assessing the prognosis of clinical oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 1115-1118.
 41. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1994; 81: 410-413.
 42. Ide H, Nakamura T, Hayashi K. Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg* 1994; 18: 321-330.
 43. Law SY, Fok M, Cheng SWK, Wong J. A comparison of outcome after resection for squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the esophagus and cardia. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 107-112.
 44. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 1995; 118: 845-855.
 45. Torres AJ, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González López O, Pérez Aguirre E, Suárez A, Balibrea JL. Two-field radical lymphadenectomy in the treatment of esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 1999; 12: 137-143.
 46. Marmuse JP, Koka V, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Am J Surg* 1995; 169: 386-390.
 47. Chakkaphak S, Krishnasamy S, Walker SJ, Ferguson MK, Skinner DB, Little AG. Treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 3307-3310.
 48. Tam PC, Cheung HC, Ma I, Siu KF, Wong J. Local recurrences after subtotal esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Ann Surg* 1987; 205: 189-194.
 49. 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.
 50. 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: 209-213.
 51. Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three field node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48: 411-420.
 52. Goseki N, Koike M, Yoshida M. Histopathologic characteristics of early stage esophageal carcinoma: a comparative study with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69:1088-1093.
 53. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993; 72: 2879-2882.
 54. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220:364-373.
 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: 151-156.
 57. Hennesy TPJ. Lymph node dissection. *World J Surg* 1994; 18: 367-372.
 58. Siewert JR, Roder JD. Lymphadenectomy in esophageal cancer surgery. *Dis Esophagus* 1992; 5:91-97.
 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: 583-590.
 60. Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *J Thor Cardiovasc Surg* 1993; 106:850-859.
 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; 18:266-272.
 63. Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González O, Pérez Aguirre E, Talavera P, Cascón A, Torres A, Suárez A, Balibrea JL. Tratamiento del cáncer de esófago: actitud quirúrgica actual. *Cir Esp* 1997; 62:370-375.
 64. Pearson FG, Henderson RD, Parrish RM. An operative technique for control of reflux following esophagogastrectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:688-690.
 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: 272-276.
 67. Liebermann-Meffert DM, Meier R, Siewert JR. Vascular anatomy of the gastric tube for esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1110-1115.
 68. Gavrilu D. State of the art of esophageal reconstruction by gastric tube. *Ann Chir* 1997; 51: 578-580.

Estudios randomizados con componente radioterápico y tendencias de desarrollo en radio-quimioterapia

D. ORTIZ DE URBINA*, F.A. CALVO MANUEL**

*Instituto Madrileño de Oncología. **Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

Hasta la década de los 80, la cirugía fue considerada y aceptada como el tratamiento loco-regional estándar del carcinoma de esófago operable.

Sin embargo, la elevada incidencia de recidivas tumorales locales y la pobre expectativa de supervivencia a largo plazo de pacientes con tumores de esófago operables y resecables, de tumores localmente avanzados no resecables o tumores operables pero no radicalmente resecables, motivó la incorporación en las dos últimas décadas, de regímenes de tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante con radioterapia loco-regional, quimioterapia sistémica o una combinación de ambas.

Diferentes series publicadas en la literatura, a propósito de estudios clínicos no randomizados, han sugerido un beneficio en la supervivencia de pacientes sometidos a programas multimodales pre-operatorios que combinan simultáneamente quimioterapia y radioterapia (1).

Actualmente, la RT es incluida prácticamente de manera sistemática en el tratamiento radical (tratamiento primario), complementario (adyuvante o neoadyuvante) y paliativo en el manejo del carcinoma de esófago.

Revisamos en el presente capítulo el estado actual del papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de esófago, analizando estudios seleccionados no randomizados y prestando especial interés en los estudios clínicos controlados, prospectivos y randomizados publicados en la literatura.

RADIOTERAPIA: TRATAMIENTO ADYUVANTE

El análisis de los patrones de fallo después de cirugía potencialmente curativa en pacientes con tumor clínicamente resecable, ha justificado el interés de la radioterapia post-operatoria.

Es difícil interpretar los datos de la literatura extraídos de series quirúrgicas, generalmente publicadas a propósito de estudios no controlados, que hacen referencia a experiencias históricas institucionales, difícilmente comparables, que refieren una importante disparidad en la tasa de resecabilidad, mortalidad peri-operatoria y supervivencia a 5 años, que oscila entre el 9% (2) y el 45% (3).

La radioterapia adyuvante ha sido utilizada en pacientes sometidos a resección quirúrgica completa del tumor primario con o sin evidencia de afectación ganglionar loco-regional.

En 1997, Yamamoto y cols. (4) publican los resultados de un estudio no randomizado en pacientes con carcinoma de esófago sometidos a radioterapia post-operatoria, comunicando un 94% de control local tumoral a 2 años en pacientes con ganglios positivos.

Un total de cuatro estudios controlados, prospectivos, randomizados, han evaluado la eficacia de la radioterapia post-operatoria en el carcinoma de esófago.

Fok y cols. (5) incluyen un total de 60 pacientes con carcinoma de esófago, estadios I y II, y comparan cirugía (30 pacientes) *versus* cirugía y radioterapia post-operatoria (dosis: 43-53 Gy) (30 pacientes) y observan una mediana de supervivencia de 21 vs 15 meses, una tasa de supervivencia a 2 años de 42% vs 35% y una tasa de fallos locales de 13% vs 10%, sin ser dichas diferencias estadísticamente significativas.

En 1991, Tenière y cols. (6) publican los resultados de un ensayo clínico multicéntrico randomizado, incluyendo un total de 221 pacientes con carcinoma epidermoide de esófago, estadio I-III, randomizando un grupo de pacientes tratados con cirugía (119 pacientes), comparado con un grupo (102 pacientes) tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria (45-55 Gy) después de cirugía curativa, no observando diferencias significativas en la mediana de supervivencia (18 vs 18 meses)

ni en la supervivencia a 3 años (24 vs 26%) y a 5 años (19 vs 19%).

Finalmente, Zieren y cols. (7) evalúan un total de 68 pacientes con carcinoma de esófago tratados con radioterapia post-operatoria adyuvante después de resección quirúrgica curativa en pacientes con carcinoma epidermoide de esófago, no observando diferencias significativas en la supervivencia a 3 años (20%) comparados con el grupo tratado con cirugía sola (22%).

El *Japanese Esophageal Oncology Group* (8) randomiza un grupo de 258 pacientes con carcinoma de esófago tratados con radioterapia adyuvante (50 Gy) vs quimioterapia adyuvante con cisplatino-vindesina, no observando diferencias significativas en la supervivencia a 2 años (61 vs 59%) ni a 3 años (50 vs 52%).

En conclusión, si bien la radioterapia adyuvante post-operatoria puede disminuir la tasa de fallos locales en un grupo seleccionado de pacientes con ganglios negativos (6) ningún estudio randomizado ha conseguido demostrar un impacto claro en la supervivencia de los pacientes.

RADIOTERAPIA: TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Los objetivos de la radioterapia pre-operatoria o neoadyuvante, son la reducción del tamaño del tumor, facilitar su reseccabilidad, disminuir el riesgo de diseminación local de células tumorales viables en el acto quirúrgico y analizar histopatológicamente la respuesta al tratamiento en la muestra quirúrgica extirpada.

El papel de la radioterapia pre-operatoria ha sido evaluado en diferentes estudios randomizados desarrollados en las últimas décadas (9-14). Si bien algunos estudios han observado que la reseccabilidad tumoral es ligeramente superior en pacientes tratados con radioterapia pre-operatoria, (9-11), otros han llegado a conclusiones diferentes (3) y globalmente se han publicado tasas de reseccabilidad que oscilan entre el 47% (3) y el 93% (16) (Tabla I).

La mortalidad post-operatoria fue ligeramente superior, aunque no de manera significativa, en pacientes tratados con radioterapia pre-operatoria (5-37%) respecto al grupo control quirúrgico (6-23%) (1).

En 1981, Launois y cols. (9) randomizan pacientes con carcinoma epidermoide de esófago, en un grupo de 47 pacientes sometidos a cirugía *versus* un grupo de 62 pacientes tratados con radioterapia externa pre-operatoria (40 Gy) y cirugía, observando una tasa de reseccabilidad de 70 vs 76% y una mediana de supervivencia de 12 meses *versus* 10 meses respectivamente, no observando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 3 años (25 vs 18%) y a 5 años (12 vs 10%).

En 1987, la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (3) publica los resultados a propósito de un estudio prospectivo randomizado que incluyó un total de 208 pacientes, al objeto de evaluar la radioterapia pre-operatoria en pacientes con carcinoma epidermoide de esófago. La dosis de radiación administrada fue 33 Gy, utilizando un fraccionamiento no convencional de 330 cGy/fracción. La

mediana de supervivencia en ambos grupos fue de 11 meses y la supervivencia a 5 años del 9 (cirugía) vs 10% (RT + cirugía). La tasa de reseccabilidad y mortalidad post-operatoria fue similar en ambos grupos.

Nygaard y cols. (15) comunican los resultados del ensayo prospectivo randomizado, incluyendo 186 pacientes con carcinoma epidermoide de esófago, comparando radioterapia pre-operatoria, (dosis: 35 Gy), con o sin quimioterapia (cisplatino-bleomicina) *versus* cirugía, y comunicaron un incremento significativo en la supervivencia a 3 años (18 vs 5%, respectivamente) ($p=0,0009$).

Wang y cols. (10) incluyen en su análisis un total de 206 pacientes comparando cirugía *versus* irradiación pre-operatoria, administrando una dosis total de 40 Gy, con un fraccionamiento de 200 cGy/día, previa a la resección quirúrgica, en un estudio prospectivo randomizado. La supervivencia a 5 años en el grupo quirúrgico es del 30 vs 35% en el grupo de pacientes tratados con radioterapia.

El estudio prospectivo randomizado conducido en Edimburgo por Arnott y cols. (11), incluyendo un número importante de pacientes (176 pacientes), contempló la utilización de una baja dosis de RT pre-operatoria (20 Gy, 200 cGy/ fracción) observando similar tasa de reseccabilidad tumoral con RT + cirugía (74%) y con cirugía sola (72%) y una mejoría en la supervivencia a 5 años del grupo quirúrgico (17%) respecto al grupo tratado con RT a dosis baja (9%) si bien la mediana de supervivencia en ambos grupos randomizados fue de 8 meses.

Únicamente dos series han analizado la tasa de recidivas locales, y mientras Gignoux y cols. (3) comunicaron una disminución significativa en la incidencia de fallo local en pacientes que recibieron radioterapia pre-operatoria (46%) comparada con cirugía sola (67%), Mei y cols.(16) no observaron diferencias en el patrón de fallo local con cirugía (12%) o con cirugía y RT pre-operatoria (13%).

El *Japanese Esophageal Oncology Group* (JEOG) compara los resultados obtenidos en un ensayo clínico prospectivo randomizado, comparando un programa de tratamiento consistente en RT pre-operatoria (30 Gy) más cirugía más RT post-operatoria (24 Gy) *versus* cirugía más RT post-operatoria (50 Gy); un total de 207 pacientes han sido incluidos en dicho estudio y considerando una mortalidad pre y post-operatoria similar (4 vs 7%, respectivamente), refieren una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia (22 vs 13 meses) y en la supervivencia a 5 años (34% vs 13%) favorable al grupo de pacientes tratados únicamente con RT post-operatoria (12).

Dos estudios prospectivos randomizados han comparado los resultados obtenidos utilizando quimioterapia *versus* radioterapia neoadyuvante en carcinoma de esófago (13,14).

La experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (13) comparando RT pre-operatoria (55 Gy) vs QT pre-operatoria con cisplatino-bleomicina-vindesina incluyendo 48 pacientes en cada grupo de trata-

TABLA I
RADIOTERAPIA PREOPERATORIA EN CARCINOMA DE ESÓFAGO: ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y RANDOMIZADOS

| Autor | Pacientes | Tratamiento | % Resecabilidad | Supervivencia | | |
|--------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------|-----------|------------|
| | | | | Mediana (meses) | 1 año (%) | 5 años (%) |
| GINOUX (3) | 208 | C | 58 | 11 | 45 | 9 |
| | | RT(33Gy)+C | 47 | 11 | 48 | 10 |
| ARNOTT (11) | 176 | C | 72 | 8 | 38 | 17 |
| | | RT(20Gy)+C | 74 | 8 | 38 | 9 |
| HUANG (34) | 160 | C | 90 | - | - | 25 |
| | | RT(40Gy)+C | 92 | - | - | 46 |
| NYGAARD (25) | 108 | C | 41 | - | - | 5* |
| | | RT(35Gy)+C | 53 | - | - | 18 |
| LAUNOIS (9) | 109 | C | 70 | 12 | 50 | 10 |
| | | RT(40 Gy)+C | 76 | 10 | 46 | 10 |
| FOK (5) | 79 | C | - | 22 | - | 16* |
| | | RT(45-53Gy)+C | | 11 | - | 10 |
| MEI (16) | 206 | C | 85 | - | - | 30 |
| | | RT(40Gy)+C | 93 | - | - | 35 |

C: Cirugía

RT: Radioterapia

*:Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

miento, no evidencia diferencias significativas en la mediana de supervivencia (RT: 12 meses vs QT: 10 meses) ni en la supervivencia a 5 años (RT: 20% vs QT: 20%), obteniendo similares tasas de resecabilidad (RT: 65% vs QT: 58%) e idéntica mortalidad post-operatoria (15%) en ambos grupos.

Sischy y cols. (14) randomizan prospectivamente RT pre-operatoria (40Gy) vs RT (40 Gy) y QT (5-FU-mitomycin C) pre-operatorias, en un total de 135 pacientes, y objetivan una mejoría significativa en la mediana de supervivencia de pacientes sometidos a tratamiento combinado (15 meses) en comparación con pacientes tratados únicamente con RT (9 meses) ($p = 0,03$).

En resumen, el papel de la RT preoperatoria en el control loco-regional y en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de esófago continua siendo objeto de discusión.

Recientemente, el *Esophageal Cancer Collaborative Group* ha publicado los resultados de un meta-análisis que ha incluido un total de 1.147 pacientes recogidos de cinco estudios actualizados, randomizados, evaluando la RT pre-operatoria en el carcinoma de esófago; considerando una mediana de seguimiento de 9 años, los resultados sugieren una reducción del riesgo de muerte del 11% y un modesto beneficio del 3% en la supervivencia a 2 años y del 4% a 5 años en los pacientes tratados con RT (17).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE COMBINADO: RADIO-QUIMIOTERAPIA

La incorporación de regímenes terapéuticos que combinan RT y QT en protocolos neoadyuvantes se ha incrementado en la última década.

La asociación de QT se justifica en función de la tasa de respuestas observadas en pacientes con carcinoma de esófago metastásico (40-60%), con el objetivo de controlar enfermedad microscópica sistémica a la vez que potenciar el efecto local de la RT a través de un efecto radiosensibilizador.

Diferentes estudios clínicos no randomizados, incluyendo diversos regímenes de QT y RT pre-operatoria en pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma de esófago, han comunicado entre un 11% y un 56% de respuestas completas histológicas en la pieza quirúrgica extirpada, medianas de supervivencia entre 9 y 37 meses, y supervivencias a 3 años entre el 16 y el 55% (18).

El primer estudio randomizado diseñado para evaluar el beneficio de la quimio-radioterapia neoadyuvante se inició a finales de los 70 (19), en 65 pacientes tratados con RT (30 Gy) más QT (bleomicina) y cirugía, comparado con 59 pacientes tratados con RT (35 Gy) y cirugía, obteniendo una tasa de resecabilidad del 52 vs 47% y una supervivencia a 2 años del 25 vs 19% respectivamente, no encontrando diferencias en la mediana de supervivencia de ambos grupos (6 meses).

Posteriormente, Nygaard y cols. (15) publican los resultados del segundo ensayo clínico controlado del Grupo Escandinavo y no evidencian un beneficio en la supervivencia de pacientes tratados con un régimen combinado consistente en RT (35 Gy) más QT (cisplatino- bleomicina) más cirugía, *versus* RT pre-operatoria (35 Gy) más cirugía, observando, sin embargo, un importante incremento de la mortalidad post-operatoria (24%) en los pacientes con quimio-radioterapia pre-operatoria en relación a RT pre-operatoria (11%).

El estudio prospectivo randomizado conducido por la EORTC (20) incluye un total de 282 pacientes con carcinoma epidermoide resecable de esófago distribuidos en dos grupos de tratamiento, consistentes en cirugía (139 pacientes) o RT (dosis: 37 Gy) más QT simultánea (cisplatino) y cirugía (143 pacientes). El régimen de RT consistió en 370 cGy / 5 fracciones, 2 semanas de descanso y 370 cGy / 5 fracciones. El grupo de pacientes con quimio-radioterapia pre-operatoria presentaba una supervivencia libre de enfermedad a 3 años estadísticamente superior (40 vs 28%), sin mejoría en la mediana de supervivencia (18 meses), ni en la supervivencia a 3 años (36%), ni en la tasa de resecabilidad (superior al 80%), observando un discreto aumento de la tasa de mortalidad post-operatoria en pacientes con tratamiento combinado neoadyuvante (13 vs 4%).

Otros tres estudios randomizados han comparado la modalidad de tratamiento combinado preoperatorio con cirugía sola en pacientes con enfermedad clínicamente resecable (21-23). La Universidad de Michigan randomiza un total de 100 pacientes (75% adenocarcinomas) comparando un programa de radio-quimioterapia consistente en QT (cisplatino- vinblastina- 5-FU) y RT (dosis: 45 Gy) concomitante en régimen de hiperfraccionamiento (150 cGy/fracción, dos veces al día), y posterior esofagectomía *versus* cirugía (21,23), no observando diferencias en la mediana de supervivencia (1,41 *versus* 1,46 años), aunque mejoraron significativamente la supervivencia a los 3 años (32 vs 15%, $p=0,04$) y la tasa de recurrencias locales (19 vs 39%, $p=0,04$) en el grupo de tratamiento combinado.

Walsh y cols. (22) revelaron un beneficio significativo en la supervivencia del grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado con quimio-radioterapia pre-operatoria, en un ensayo randomizado que incluyó 113 pacientes con adenocarcinoma de tercio medio o distal de esófago. Un grupo incluyó tratamiento con QT consistente en cisplatino-5 FU (2 ciclos) y RT externa (267 cGy/día, dosis total 40 Gy) simultáneamente, previo a la cirugía, comparado con otro grupo tratado solo con cirugía. Considerando una mediana de seguimiento de 18 meses, observaron un incremento significativo en la mediana de supervivencia (16 vs 11 meses, $p=0,01$) y en la supervivencia a 3 años (32 vs 6%, $p=0,01$) favorable al grupo de tratamiento combinado pre-operatorio, si bien la tasa de mortalidad post-operatoria fue ligeramente superior (9%) respecto al grupo quirúrgico (4%).

Considerando que los pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado potencialmente curables son aquellos que desarrollan una respuesta completa

histológica (pRC) en la pieza quirúrgica al tratamiento neoadyuvante, un reciente metaanálisis a propósito de un total de 26 ensayos fase II y III, incluyendo 1.335 pacientes tratados con radio-quimioterapia combinada, pre-operatoria, han evaluado la relación dosis de RT y QT y la respuesta tumoral histológica (37). Un total de 311 pacientes (24%) tuvieron pRC y observaron que el incremento de dosis RT mejoraba la tasa de pRC ($p=0,006$), mientras la prolongación del tiempo de administración de RT empeoraba el porcentaje del pRC ($p=0,035$); además, existía una relación estadísticamente significativa entre la intensidad de dosis de 5-FU ($p=0,0039$) y de cisplatino ($p=0,018$) y el % de pRC.

De acuerdo a los estudios referidos, utilizando modalidades de tratamiento combinado neoadyuvante, con quimio-radioterapia pre-operatoria y aunque, a priori, los resultados son alentadores (Tabla II), no se puede concluir que exista un definitivo impacto en la mejoría de la supervivencia de los pacientes con carcinoma de esófago, teniendo en cuenta que los dos únicos estudios randomizados que han observado dicho beneficio, incluyen un número relativamente bajo de pacientes y con tiempo corto de seguimiento.

TRATAMIENTO PRIMARIO CON RADIOTERAPIA

La experiencia recogida en la literatura a propósito del manejo primario de pacientes con carcinoma de esófago, está basada, en la mayoría de las ocasiones, en el análisis de los resultados obtenidos de series históricas que incluyen grupos de pacientes tratados con cirugía o radioterapia, o radio y quimioterapia combinadas.

Considerando las series quirúrgicas, que a priori contemplan un grupo seleccionado de buen pronóstico, incluyendo pacientes con un aceptable estado general y tumores potencialmente resecables, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia, los resultados comunicados refieren tasas de supervivencia a cinco años únicamente del 5 al 20% (24).

La mayoría de las series que utilizan la radioterapia externa como modalidad única de tratamiento en el carcinoma de esófago, incluyen pacientes con enfermedad localmente avanzada (e irresecable) o con afectación metastásica ganglionar regional, e incluso, algunos estudios incluyen pacientes con enfermedad diseminada, y comunican globalmente tasas de supervivencia a 5 años de 0-10% (25,26).

Sykes y cols. (27) analizando una serie de 101 pacientes con carcinoma de esófago, incluyendo tumores con estadio clínico no avanzado, menores de 5 cm. tratados con una dosis relativamente baja de radiación (45-52,5 Gy), con un fraccionamiento no convencional (15-16 fracciones), comunican una supervivencia a 5 años del 20 %.

En 1989, Okawa y cols. (26) publican los resultados obtenidos en un grupo de 288 pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de esófago, considerando diferentes grupos de acuerdo a la estadificación clínica de su enfermedad tumoral, observando supervivencias a 5 años de 20% en estadio I, 10% en estadio II y 3% en

TABLA II

TRATAMIENTO COMBINADO CON QUIMIO-RADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA EN CARCINOMA DE ESÓFAGO: ESTUDIOS CONTROLADOS, PROSPECTIVOS Y RANDOMIZADOS

| <i>Autor</i> | <i>Pacientes</i> | <i>Tratamiento</i> | <i>Resecabilidad</i> % | <i>Mediana SPV</i> (meses) | <i>Tasa SPV</i> |
|---------------|------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| URBA (23) | 100 | C | - | 18 | 15 (3 años) |
| | | RT(45Gy)+QT+C | -(28% pRC) | 18 | 32 |
| NYGAARD (15) | 186 | C | 69 | - | 9 (3 años) |
| | | RT(35Gy)+QT+C | 66 | - | 17 |
| WALSH (22) | 113 | C | - | 11* | 6* (3 años) |
| | | RT(40Gy)+QT+C | -(25%pRC) | 16 | 32 |
| BOSSET (20) | 282 | C | >80 | 19 | 35 (3 años) |
| | | RT(37Gy)+QT+C | > 80(26%pRC) | 19 | 37 |
| ADINOP (35) | 69 | C | 100 | 7 | 10 (5 años) |
| | | RT(40 Gy)+QT+C | 74 | 10 | 24 |
| LE PRISE (36) | 86 | C | 84 | 10 | 14 (3 años) |
| | | RT(20Gy)+QT+C | 85 | 10 | 19 |

SPV: Supervivencia; RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia; C: Cirugía; *: $p < 0,05$; pRC: Respuestas completas histológicas

estadio III; y según la extensión del tumor primario, la supervivencia a 5 años fue de 18% en el grupo T1, 10% en el T2 y únicamente 3% en el T3.

De-Ren y cols. (25) comunican una tasa de supervivencia a 5 años de 22% en pacientes con estadio II y 28% con estadio III, identificando una mayor supervivencia en pacientes con tumores de tamaño menor o igual a 5 cm (25% a 5 años) respecto a tumores mayores de 5 cm (6% a 5 años).

Intentando mejorar los resultados, se ha incrementado paulatinamente la dosis de irradiación administrada en el tumor primario (mayor de 60 Gy) y, sin embargo, como se demuestra en el grupo control del estudio conducido por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 85-01), que consideró una dosis de 64 Gy, no observó supervivientes a 3 años (28,29).

Actualmente, la radioterapia utilizada como única disciplina de tratamiento, solo debe ser considerada en el manejo paliativo de pacientes con carcinoma de esófago irresecable, no susceptibles de ser incluidos en programas multimodales más agresivos.

TRATAMIENTO PRIMARIO COMBINADO CON RADIO-QUIMIOTERAPIA

Los pobres resultados obtenidos sólo con radioterapia, motivaron la incorporación de modalidades de tra-

tamiento combinado con radio-quimioterapia en el carcinoma de esófago.

Un total de seis estudios randomizados, comparando la eficacia de la RT *versus* radio-quimioterapia, han sido publicados (15,29-33) (Tabla III).

Un estudio randomizado publicado por la EORTC en 1988 (31) compara un grupo de pacientes tratados con methotrexate (agente único) y RT simultánea (56 Gy) con el grupo control tratado únicamente con RT (45 Gy), no observando diferencias en la mediana de supervivencia (9 vs 8 meses).

Nygaard y cols. (15) comunican a propósito de un estudio randomizado, una tasa de supervivencia a 3 años del 6% en un grupo de pacientes tratados únicamente con RT, y no observan supervivientes en el grupo de pacientes tratados con RT y bajas dosis de QT concomitante utilizando una pauta consistente en cisplatino- bleomicina.

En 1991, Araujo y cols. (30) analizan los resultados de un estudio prospectivo, randomizado en pacientes con carcinoma de esófago, estadio II, comparando RT sola (50 Gy/5 semanas) *versus* RT (50 Gy/5 semanas) y QT simultánea (5FU- mitomicina-bleomicina), obteniendo una mejoría en la tasa de respuestas completas en el grupo de tratamiento combinado (75%) respecto al grupo de RT (58%) así como en la supervivencia a 5 años (16 vs 6%). El análisis del patrón de fallo, evidenció una tasa de recidivas locales del 84% (RT sola) *versus* 61% (radio-quimioterapia).

TABLA III

RADIOTERAPIA *VERSUS* RADIO-QUIMIOTERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO RADICAL DEL CARCINOMA DE ESÓFAGO. ESTUDIOS CONTROLADOS, PROSPECTIVOS Y RANDOMIZADOS

| Autor | Pacientes | CRC(%) | Mediana SPV | %SPV | % Fallo local |
|--------------------------------|-----------|--------|-------------|---------------|---------------|
| <i>RTOG (29)</i> | | | | | |
| RT(64Gy) | 62 | — | 9-3* | 0 (5 años) | 68 |
| RT(50Gy)+QT | 61 | — | 14-1 | 27 | 45 |
| RT(50Gy)+QT | 69 | — | 17-2 | 30 (3 años) | 54 |
| <i>NCI Brasil (30)</i> | | | | | |
| RT(50 Gy) | 31 | 58 | — | 6 (5 años) | 84 |
| RT(50Gy)+QT | 28 | 75 | — | 16 | 61 |
| <i>EORTC (31)</i> | | | | | |
| RT(45Gy) | 69 | — | — | 6 (3 años) | — |
| RT(56Gy)+QT | 75 | — | — | 12 | — |
| <i>ECOG (33)</i> | | | | | |
| RT(60Gy) | 60 | — | 9* | 7 (5 años) | — |
| RT(60Gy)+QT | 59 | — | 15 | 9 | — |
| <i>Scandinavian Group (15)</i> | | | | | |
| RT(35Gy) | 51 | — | — | 6 (3 años) | — |
| RT(35Gy)+ QT | 46 | — | — | 0 | — |
| <i>Slabber (32)</i> | | | | | |
| RT (40Gy) | 36 | — | 5 | — | — |
| RT(40Gy)+QT | 34 | — | 6 | — | — |

CRC: Respuesta completa clínica SPV: Supervivencia

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

En 1997, Al-Sarraf y cols. (29) presentan los resultados del estudio fase III randomizado, comparando el tratamiento combinado radio-quimioterapia *versus* RT sola (dosis total: 64 Gy), en pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado, desarrollado con la colaboración de RTOG, SWOG y NCCTG. El tratamiento combinado consistió en RT (50Gy) y QT (cisplatino 75 mg/m² y 5-FU 1000 mg/m²/día, días 1-4) concomitante con la RT (semanas 1 y 4), administrando posteriormente 2 ciclos adicionales de QT al finalizar la RT. Considerando un tiempo de seguimiento mínimo de 5 años, la mediana de supervivencia fue 14,1 meses y la supervivencia a 5 años del 27% en el grupo de tratamiento combinado mientras que la mediana de supervivencia fue de 9,3 meses y no existen supervivientes a 5 años en el grupo de pacientes tratados con RT.

Recientemente, durante 1998, han sido publicados dos nuevos estudios clínicos, randomizados, en pacientes con carcinoma epidermoide de esófago (32,33).

El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG EST-1282) (33) incluye un total de 119 pacientes evaluados en un estudio randomizado que comparó RT sola (60 pacientes) *versus* radio-quimioterapia (59 pacientes), comunicando un incremento significativo

en la mediana de supervivencia favorable al tratamiento combinado (15 meses *versus* 9 meses, $p=0,04$) aunque la supervivencia a 5 años fue prácticamente la misma (9 *vs* 7%); en dicha serie, aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en cada grupo, fueron operados después de recibir una dosis de irradiación de 40 Gy.

Slabber y cols. (32) presentan los datos de un estudio randomizado, con 70 pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado e inoperable de esófago, tratados con RT sola o radio-quimioterapia (cisplatino-5FU) utilizando una dosis baja de radiación (40Gy), administrada con técnica de *split*. La mediana de supervivencia en ambos grupos fue similar (5 *vs* 6 meses, respectivamente).

El análisis metódico de los estudios randomizados previamente referidos, permite discutir y criticar que todos, excepto la serie de la RTOG, emplean regímenes terapéuticos sub-óptimos utilizando dosis excesivamente bajas de radiación, no consideradas suficientes para controlar enfermedad tumoral macroscópica, y/o baja intensidad de dosis de QT, incluyendo, además, algunos agentes considerados poco activos en carcinoma de esófago.

Existe unanimidad en todos los estudios acerca de que

la toxicidad asociada a programas de tratamiento con quimio-radioterapia combinadas, es superior. Considerando como estudio de referencia el de la RTOG/85-01, habida cuenta de ser el ensayo clínico de diseño más adecuado, en base a dosis y régimen de quimio-radioterapia, se observa una mayor incidencia de toxicidad grado III (44 vs 25%) y grado IV (20 vs 3%) en el grupo de pacientes tratados con quimio-radioterapia combinado.

En 1999, Minsky (18) publica los resultados definitivos del ensayo clínico fase II prospectivo, desarrollado por el Intergroup 0122 (ECOG/RTOG), incluyendo 38 pacientes con carcinoma de esófago avanzado y sometidos a un programa de tratamiento intensivo con QT neoadyuvante consistente en cisplatino 100 mg/m², día 1 y 5FU 1000 mg/m², 24 horas, días 1-5 (3 ciclos), seguido de radio-quimioterapia combinadas, administrando una dosis de radiación de 64,8 Gy y dos ciclos de cisplatino-5FU simultáneos, coincidiendo con el inicio y final de la RT, y se ha obtenido una tasa de respuestas completas en tumor primario del 47%, 8% respuestas parciales y 3% de estabilizaciones de la enfermedad, siendo la mediana de supervivencia de 20 meses y la supervivencia a 5 años del 20%. El análisis del patrón de fallo objetivó que el 39% desarrollan una recidiva local como primer lugar de fracaso al tratamiento y que el 9% fallecen por toxicidad.

Recientemente han sido comunicados los resultados preliminares del Intergroup INT 0123 (38) a propósito de un estudio randomizado comparando dosis estándar (50,4 Gy) *versus* dosis "alta" (64,8 Gy) de RT combinadas con QT (5FU 1000 mg/m²/día x 4 días y cisplatino 75 mg/m²/día) cada 4 semanas en carcinoma de esófago, no observando diferencias significativas en la mediana de supervivencia (17,5 vs 12,9 meses) ni en la supervivencia a 2 años (33 vs 24%), siendo discretamente favorable al grupo tratado con dosis standard.

TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA

El objetivo de la braquiterapia intraluminal es administrar una alta dosis de radiación, confinada al volumen tumoral primario, minimizando la irradiación de las estructuras anatómicas adyacentes.

Ha sido utilizada en el tratamiento primario de tumores esofágicos, como modalidad única de tratamiento (39) o como técnica de sobreimpresión después de RT externa fraccionada (40,41).

El estudio randomizado publicado por Sur y cols. (39) utilizando braquiterapia de alta tasa de dosis en el tratamiento del carcinoma de esófago, no evidenció diferencias significativas en la tasa de control local o en la supervivencia, comparada con la RT externa fraccionada.

Calais y cols. (40) analizan los resultados obtenidos en 53 pacientes con carcinoma de esófago irresecable, incluidos en un ensayo fase II consistente en RT fraccionada (60 Gy) y 3 ciclos de QT concomitante (5FU/cisplatino/mitomicina C), y finalmente sobreimpresión con braquiterapia intraluminal de alta tasa (500 cGy/semana x 2), observando una supervivencia a 5 años de 18%, una tasa de fallos locales de 43 y 11% de toxicidad tardía severa.

El RTOG (41) incluye 75 pacientes con carcinoma de esófago tratados con radio-quimioterapia combinada (protocolo RTOG-85-01) y sobreimpresión con braquiterapia intraluminal de alta tasa (500 cGy/semana x3), refiriendo una tasa de respuestas completas de 73%, 27% de recidivas locales (mediana de seguimiento: 11 meses), observando 8% de muertes tóxicas (18% fístulas).

Actualmente, la consideración del tratamiento con braquiterapia en el carcinoma de esófago es objeto de debate, y los escasos resultados que se han publicado no han mejorado los regímenes que utilizan modalidades de tratamiento combinado, a expensas de un incremento significativo de la toxicidad observada.

RADIO-QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIAS CON NUEVOS AGENTES

El paclitaxel (Taxol) es un nuevo agente citostático con actividad probada en carcinoma de esófago, habiéndose comunicado tasas de respuesta del 32% (42) como agente único y del 44% en regímenes de tratamiento combinado con otros citostáticos (43). Asimismo, ha sido bien documentado el comportamiento radiosensibilizador de dicho fármaco utilizado en diferentes tipos de tumores sólidos (44).

Por dichos motivos, en los últimos años, ha sido incorporado el Taxol en programas de tratamiento combinado con RT en el manejo del carcinoma de esófago localmente avanzado (Tabla IV).

Wright y cols. (45) desarrollan un estudio fase I-II incluyendo un total de 40 pacientes con carcinoma de esófago potencialmente resecable (70% localmente avanzado), con un programa de quimio-radioterapia neoadyuvante, consistente en taxol-5FU-cisplatino cada 4 semanas y RT simultánea, con régimen de hiperfraccionamiento, 45Gy en 25 fracciones durante 5 semanas y sobreimpresión de lesión tumoral primaria de 13,5 Gy en 10 fracciones, coincidiendo con la administración de 5FU, comunicando una tasa de resecabilidad del 90% y un 35% (14 de 40 pacientes) de respuestas completas histológicas, observando la supervivencia a un año de 81% y a dos años de 61%.

Blanck y cols. (48) publican los resultados de un estudio fase II con quimio-radioterapia neoadyuvante, evaluando un total de 32 pacientes de los 40 incluidos en el estudio, sometidos a un programa consistente en QT (Taxol) cada 3 semanas y RT simultánea, 30 Gy en 15 fracciones en pacientes con tumores resecables ó 60 Gy en 30 fracciones en tumores irresecables o de localización cervical, observando que en 22 de los 32 pacientes incluidos se practica una resección completa del tumor y en 6 de 32 (19%) presentan una remisión completa histológica tumoral, y en 4 pacientes la enfermedad residual en la pieza quirúrgica es microscópica, estando 14 de 22 pacientes con resección tumoral vivos y sin evidencia de enfermedad a 10 meses.

Hainsworth y cols. (47) incluyen 22 pacientes, de los cuales 13 son evaluables, en un programa de quimio-radioterapia preoperatoria, estudio fase II, consistente en taxol-carboplatino-5FU y RT simultánea (45 Gy),

TABLA IV
ENSAYOS FASE II DE RADIO (RT)-QUIMIOTERAPIA (QT) SIMULTÁNEA PREOPERATORIA CON TAXOL (P)

| Autor | Pacientes | RT | QT | %Resecabilidad | %pRC | Supervivencia (SPV) |
|-----------------|-----------|-------------|-------------|----------------|-----------|--|
| HAINSWORTH (47) | 22 | 45 Gy/25Fx | P-CBDCA-5FU | 100(13/13) | 69(9/13) | - |
| WEINER (49) | 27 | 60 Gy/30 Fx | P-CDDP-5FU | 70(17/24) | 18(3/17) | - |
| BLANKE (48) | 32 | 30 Gy/15 Fx | P-CDDP | 68(22/32) | 19(6/32) | 14/22 VST a 10 meses |
| WRIGHT (45) | 40 | 58,5Gy/25Fx | P-CDDP-5FU | 90(36/40) | 35(14/40) | SPV:1 año: 8% 2 años:61% |
| SAFRAN (46) | 14 | 40 Gy/20 Fx | P-CDDP | - | 7(1/14) | - |
| URBA (51) | 69 | 45 Gy/30 Fx | P-CDDP | 100(69/69) | 19(13/69) | Mediana SPV:24 meses SPV 1 año: 73% SPV 3 año: 35% |

pRC: Respuesta completa histológica. Fx: Fracción. VST: Vivo sin tumor.

P: Taxol. CBDCA: Carboplatino. CDDP: Cisplatino. 5FU: 5 Fluorouracilo

observando un 100% de reseabilidad y 9 de 13 (69%) respuestas completas histológicas.

Weiner y cols. (49) en 27 pacientes incluidos en un programa ensayo fase I-II, con QT (taxol-cisplatino-5FU) y RT (60 Gy en 6 semanas) simultánea, observan una reseabilidad del 70% (17 de 24 pacientes) y un porcentaje de respuestas completas histológicas del 18%, observando una mediana de supervivencia en los pacientes operados de 50 semanas.

Recientemente, Urba y cols. (51) comunican su experiencia a propósito de 69 pacientes (57 adenocarcinomas) incluidos en un estudio fase II, con quimio-radioterapia neoadyuvante, consistente en cisplatino-taxol y RT (45 Gy) en régimen de hiperfraccionamiento 1,5 Gy dos veces al día, y taxol semanal, observando un 100% de reseabilidad y un 19% de respuestas completas histológicas. La

mediana de supervivencia de los pacientes ha sido de 24 meses y la supervivencia a 1,2 y 3 años ha sido del 73, 51 y 35%, siendo la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 14,4 meses.

Alternativamente al taxol, un estudio fase II desarrollado en carcinoma de esófago localmente avanzado, ha incluido el Taxotere (Docetaxel) en el tratamiento combinado preoperatorio en un total de 72 pacientes (50). El protocolo ha consistido en 3 ciclos de QT neoadyuvante con docetaxel y cisplatino cada 3 semanas y posteriormente quimio-radioterapia simultánea de acuerdo al protocolo docetaxel semanal y RT externa, administrando 50 Gy dosis preoperatoria o 70 Gy dosis radical. Treinta y dos pacientes son intervenidos quirúrgicamente, observándose 14 respuestas completas histológicas y 10 pacientes con enfermedad residual microscópica.

BIBLIOGRAFÍA

- Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1999; 86(6): 727-39.
- Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 205-9.
- Gignoux M, Roussel A, Paillet B, Gillet M, Schlag P, Favre JP, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the Eortc. *World J Surg* 1987; 11: 426-32.
- Yamamoto M et al. Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 75-8.
- Fok M, Sham JST, Choy D, Cheng Swk, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113: 138-47.
- Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection of squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *French University Association Surg* 1973: 123-30.
- Zieren HU, Müller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Müller 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.
- Japanese esophageal oncology group. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 1993; 104: 203-7.
- Launois B, Delarue D, Campion jp, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 690-2.
- Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, 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.
- Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack

- WJ et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother. Oncol.* 1992; 24: 108-13.
12. Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, Sasaki K, Takagi I, Ando N et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma: randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988; 93: 1054-8.
 13. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, Beitler J, Niedzwiecki D, Champman D et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1352-61.
 14. Sischy B, Ryan L, Haller D, Smith T, Dayal Y, Schutt A et al. Interim report of est 1282 phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 407.
 15. Nygaard K, Hagen S, Hawsen HS et al. Pre-operative 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.
 16. Mei W, Xian-Zhi G, Weibo Y et al. 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: 325-27.
 17. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Lanois B, Nygaard K, Parmar MK, Roussel A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Mei W, Rugang Z. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data oesophageal cancer collaborative group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 579-83.
 18. Minsky BD. Carcinoma of the esophagus. 41st annual scientific meeting of the american society for therapeutic radiology and oncology. San antonio. Texas. Octubre, 1999.
 19. Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevou R, Nygaard K, et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: a randomized clinical study: the first scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984; 2: 179-88.
 20. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, 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.
 21. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al. A randomized trial comparing transhiatal esophagectomy (the) preoperative concurrent chemoradiation (ct/crt) followed by esophagectomy in locoregional esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin.oncol* 1995; 14: 199
 22. 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.
 23. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A. A randomized trial comparing surgery (s) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 277.
 24. Earlam R, Cunha-Melo Jr. Oesophageal squamous cell carcinoma : a critical review of surgery. *Br J Sur.* 1980; 67: 457-61.
 25. De-ren s. Ten year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 329-34.
 26. Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 49-54.
 27. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. *Radiother Oncol* 1998; 48: 15-21.
 28. Herskovic A, Martz L, 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: 1593-98.
 29. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Briwldle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study (rtog 85-01, swog 8598 nctcg 884051). *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-84.
 30. Araujo CMM, Souhami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67: 2258-2261.
 31. Roussel A, Jacob JH, Jung GM, et al. Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma: a study of the eortc gastrointestinal tract cancer cooperative group in Schlag P, Hohengerger P, Metzger U (eds): recent results in cancer research. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1988; 21-30.
 32. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable locally advanced squamous cell cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 462-5.
 33. Smith TJ, Ryan LM, DouglasHOJr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, Torney DC, Schutt AJ, Hiwson J, Sischy B. Combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the eastern cooperative oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 269-276.
 34. Huang GJ, Gu XZ, Wang LJ et al. Combined preoperative irradiation and surgery for esophageal carcinoma, in delarue nc (de): international trends in general thoracic surgery. St. Louis, MO, Mosby, 1988, 315-18.
 35. Adinop C, PuttisakP, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato. Gastroentorology.* 1994; 41: 391-3.
 36. Le Prise E, Etienne P, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-84.
 37. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynn-Jones R. Preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer: evidence of dose-response. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 247.
 38. Minsky BD, Berkey B, Kelsen DK, Ginsberg R, Pisansky T, Martensen J, Komaki K, Okawara G, Rosenthal S. Preliminary results of intergroup int 0123 randomized trial of combined modality therapy for esophageal cancer: standard versus high dose radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 239.
 39. Sur RK, Singh DP, Sharma SC, Singh MT, Kochhar R, Negi PS, Setmi T, Patel F, Ayyagari S, Baatia SP. Radiation therapy of esophageal cancer: role of high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 1043-6.
 40. Calais G, Dorval E, Lonisot P, Bourlier P, Klein V, Chapet S, Reynaud-Bougnoux A, Hutten N, De Calan L, Aget H, Le Floch O. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages II b and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 769-75.
 41. Gaspar LE et al. A phase i/u study of external learn radiation, brachytherapy an concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (rtog-92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 593-9.
 42. Ajani JA, Ison DH, 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.
 43. Javed T, Reed C, Walle T, et al. A regimen of paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by g-csf is highly active against epidermoid and adenocarcinoma of esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 456.
 44. Blanke CHD, Choy H, Teng M, Beauchamp RD, Leach S, Roberts J, Washington K, Johnson DH. Gastrointestinal tumors. Concurrent paclitaxel and thoracic irradiation for locally advanced esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (suppl.1): 43-52.
 45. Wright CD, Wain JC, Lynch TS et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *I thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 811-15.
 46. Safran H, Gaissert H, Hesketh PJ et al. Neoadjuvant paclitaxel, cisplatin and radiation for esophageal carcinoma: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 304.
 47. Hainsworth JD, Meluch AA, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin and long-term continuous 5-fluorouracil infusion in the treatment

- of upper aerodigestive malignancies: preliminary results of phase II trial. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl. 19): 38-42.
48. Blanke C, Chiappori A, Epstein B et al. A phase II trial of neoadjuvant paclitaxel (i) and cisplatin (p) with radiotherapy followed by surgery and postoperative t with 5-fluorouracil (f) and leucovorin (l) in patients with locally advanced esophageal cancer (laec). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 283.
 49. Weiner LM, Colarusso P, Goldberg M, Dresner C, Coia LR. Combined modality therapy for esophageal cancer: phase I trial of escalating doses of paclitaxel in combination with cisplatin, 5-fluorouracil, and high dose radiation before esophagectomy. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 19): 93-95.
 50. Muller AM, Haraf DC, Ferguson MK, Posner MC, Sandler A, Kesler K, Hoffman PC, Rudin CM, Talabay K, Vokes EE. Docetaxel based combined modality therapy for locally advanced carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 246.
 51. Urba S, Orringer M, Iannettoni M, Hayman J, Hayasaka S. A phase II trial of preoperative cisplatin, paclitaxel and radiation therapy (xrt) before trans-hiatal esophagectomy (the) in patients with loco-regional esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 248a.

La quimioterapia en el tratamiento del cáncer de esófago

A. CERVANTES*, I. CHIRIVELLA**

* *Profesor Titular de Medicina*, ** *Especialista en Oncología Médica. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina y Odontología. Valencia*

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 hematógenas 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 post-mortem de pacientes fallecidos por complicaciones posquirúrgicas demuestran una elevada incidencia de metástasis a distancia no detectadas en el estudio de extensión previo a la cirugía. (3). Además hay que considerar que el esófago posee una densa red de vasos linfáticos que comunica la submucosa con las redes linfáticas musculares y periesofágicas, 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 celíacos (4-5). La concepción del cáncer de esófago como una enfermedad sistémica y no exclusivamente locoregional ha estimulado la integración de la quimioterapia en otras estrategias terapéuticas de la enfermedad.

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 activos en el tratamiento del cáncer de esófago, así como las combinaciones consideradas eficaces. 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 orienta 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 presenten con frecuencia 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 reducir y 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 mejora 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 propor-

ción 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 frecuente que se considera y evalúa 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 beneficiarán 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. 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 enfermedad metastásica mensurable, y aunque la actividad no es despreciable, en la mayoría de estos casos la duración de las respuestas fue corta pasando en raras ocasiones de 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/m² 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 dosis (7). Los antimetabolitos *5-fluorouracilo* (5FU) 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 5FU ofrece una proporción superior de respuestas pero en pacientes con enfermedad locoregional 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/m²) 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

TABLA I
ACTIVIDAD DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS COMO MONOQUIMIOTERAPIA
EN ENFERMEDAD RECURRENTE Y METASTÁSICA

| Quimioterápico | Histología | Nº pacientes | %RC+RP | Referencia |
|-----------------|------------|--------------|--------|------------|
| Bleomicina | E | 29 | 14 | 6 |
| Mitomicina C | E | 58 | 26* | 7 |
| 5-Fluorouracilo | E | 26 | 15 | 9 |
| Metotrexate | 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 |
| Paclitaxel | E,A | 50 | 32 | 17 |

Abreviaturas: E, epidermoide; A, adenocarcinoma; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial

* Incluye pacientes pretratados o no con quimioterapia.

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/m² días 1 y 8 cada 28 días) presentaron respuestas objetivas (14). Otro estudio del mismo grupo cooperativo con una dosis más baja (50 mg/m² 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 colorectal avanzado, está pendiente de ser estudiado en pacientes con cáncer de esófago.

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. El estudio inicial fase II de paclitaxel se publicó en 1994 en un esfuerzo conjunto por investigadores de *MD Anderson* y *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Paclitaxel (250 mg/m²) 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 información concerniente a *docetaxel* es más escasa. Datos *in vitro* con varias líneas celulares de cáncer esofágico indican que docetaxel es más activo que paclitaxel, (18) aunque ambos compuestos no se han comparado nunca en estudios clínicos. En un estudio de 33 pacientes con adenocarcinoma gástrico y ocho esofágicos tratados con una perfusión de docetaxel (100 mg/m²) en una hora cada tres semanas, dos de ocho (25%) casos de cáncer esofágico presentaron respuestas objetivas (19). La neutropenia es también la toxicidad limitante.

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 derivadas del uso de agentes únicos, la supervivencia mediana de los pacientes tratados con poliquimioterapia no varía en gran medi-

da con respecto a los estudios de monoquimioterapia. Casi todos los regímenes de combinación incluyen el cisplatino. Los más clásicos lo combinaban con bleomicina, metotrexate o vindesina. La combinación de cisplatino y 5FU 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 folínico, como con interferón también fue objeto de estudio. En la actualidad están siendo objeto de investigación combinaciones con taxanos o con irinotecan. Aunque también se han desarrollado algunas combinaciones sin cisplatino no han obtenido el suficiente grado de eficacia para considerar 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. 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 (20-21). Más tarde se desarrollaron esquemas de cisplatino, bleomicina y vindesina. El estudio más amplio detectó ocho respuestas parciales (33%) en veinticuatro pacientes (22). La toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina fue importante en éste y en otros estudios por lo que su uso se desaconseja en la actualidad (23-24). 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 (25). 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 (26-27).

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 (28). Cuando el tratamiento se aplica a

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 | 20-21 |
| Cisplatino+bleomicina+vindesina | E | 24 | 33 | 22 |
| Cisplatino+metil-GAG+ vindesina/vinblastina | E | 60 | 23 | 25 |
| Cisplatino+VP-16 | E,A | - | 48 | 26,27 |
| Cisplatino+5-Fu | E | 238 | 49 | 29 |
| Cisplatino+5-Fu+mitomicina | E | 33 | 61 | 30 |
| IFN- +5-Fu | E,A | 37 | 27 | 35 |
| IFN- +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 |

pacientes con enfermedad metastásica o con tumores irreseccables la proporción de respuestas cae por debajo del 40% (29).

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/m²) indujo un 61% de respuestas en un grupo de 33 pacientes con tumores epidermoides (30). Aunque la toxicidad fue moderada, casi la mitad de los pacientes hubieron 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 (31,32). Tampoco la adición de etopósido con o sin leucovorin muestra ventaja alguna en series de adenocarcinomas (33,34).

El esquema de combinación de cisplatino y 5-FU es usado extensamente como tratamiento del cáncer de esófago. Muchos autores lo consideran como el tratamiento estándar de esta enfermedad. La extensión de su uso en la comunidad oncológica, su relativamente buena tolerancia y su validación como tratamiento radiosensibilizante en programas de quimioradioterapia definitiva han hecho que este esquema sea utilizado fuera de estudios clínicos como una opción adecuada en el 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% con un intervalo de confianza que alcanzaba del 20 al 54%, mientras que cisplatino como fármaco único era

sólo del 19% (IC 95%: 8-35%). También la supervivencia mediana del grupo tratado con poliquimioterapia (33 semanas) fue superior a la del grupo que recibió sólo cisplatino (28 semanas). En ningún caso tales diferencias fueron estadísticamente significativas. Por otra parte la combinación fue significativamente más tóxica (29).

Los conceptos de modulación bioquímica de 5FU que durante una determinada etapa fueron de gran interés en el ámbito del cáncer colorectal también se aplicaron en la investigación terapéutica del cáncer esofágico. La adición de interferón a 5FU 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%) (35). La combinación de cisplatino, interferón y 5FU 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 (36).

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/m² y cisplatino 30 mg/m² 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 (37). Aunque la mediana de duración de la respuesta fue sólo de 4,2 meses, se apre-

ció una reducción importante o una desaparición completa de la disfagia en dieciocho (90%) de los veinte pacientes que la presentaban como problema clínico significativo 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 que sólo tres pacientes (9%) presentaron fiebre y neutropenia y cuatro (11%) tuvieron diarrea grado III.

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 5FU. La combinación de paclitaxel (175 mg/m² en 3 h día 1) con cisplatino (20 mg/m² días 1-5) y una infusión continua de 5FU (750 mg/m²/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 (38). 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 5FU 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/m² y se obtuvieron un 24% de respuestas completas y un 47% de parciales (39).

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/m² en 24 horas) y cisplatino (75 mg/m²) sin 5FU, pero con soporte de factores de crecimiento hemopoyético (40). Se apreció un 47% de respuestas objetivas. La reducción de la toxicidad digestiva fue clara al eliminar el 5FU, 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/m² pero administrado en una hora) y cisplatino (80 mg/m²) 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 (41).

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/m² con cisplatino 50 mg/m² 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 (42). El segundo estudio se planteó como un fase I donde a una dosis de cisplatino (60 mg/m²) 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 mg/m² hasta 200 mg/m². 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 (43). En un estudio fase II posterior con una dosis fija de cisplatino de 60 mg/m² y de paclitaxel a 180 mg/m² 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 (44).

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% (45).

En el momento las combinaciones con taxanos aportan unas tasas de respuestas que son interesantes 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. No obstante, 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 locoregional.

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 la mayoría de 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 III resume los resultados de los estudios que han incluido pacientes de ambas histologías. La tabla III resume los resultados de algunas combinaciones de fármacos según los tipos histológicos tratados.

TABLA III
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) | 35 |
| CDDP + 5-Fu + IFN | 15 | 11 | 33 (9-57) | 73 (47-99) | 36 |
| CDDP + 5-Fu + paclitaxel | 30 | 30 | 47 (29-65) | 50 (32-68) | 38 |
| CDDP + paclitaxel | 27 | 10 | 37 (19-55) | 60 (30-90) | 40 |
| CDDP + CPT-11 | 23 | 12 | 52 (32-72) | 66 (40-92) | 37 |
| CDDP + VP-16 | 27 | 65 | 48 (29-67) | 49 (36-60) | 26,27 |
| Total | 178 | 177 | 39 (32-46) | 46 (39-53) | |

IFN: interferón; Nº PAC: nº pacientes; Adenocarc, AD: adenocarcinoma; Epiderm,epi: epidermoide; Resp: respuesta; IC: intervalo de confianza al 95%; REF: referencia

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. Dado que la diseminación hematológica ocurre tempranamente en el curso natural de la enfermedad, la adición de un tratamiento sistémico con 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 apreciaban 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 IV resume los resultados de los seis estudios randomizados de quimioterapia preoperatoria. Roth publicó un pequeño estudio randomizado en el que se incluyeron 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 (46). 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 (47). La rama de quimioterapia preoperatoria incluía la administración de tres ciclos de cisplatino y 5FU 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.

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 (49). 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 5FU antes de la operación y dos después de la cirugía (50). El análisis de los resultados no detecta diferencias significativas en la tasa de resecciones completas entre

TABLA IV
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA FRENTE A CIRUGÍA

| <i>Autor</i> | <i>Nº pac.</i> | <i>Histolog.</i> | <i>Randomización</i> | <i>S. mediana</i> | <i>S. %</i> | <i>P</i> |
|-----------------|----------------|------------------|--|-------------------|--------------|----------|
| ROTH (46) | 39 | E | Cisplatino+bleomicina+ vindesina+cirugía+ | 9 meses | 25% (3 años) | NS |
| | | | cisplatino+vindesina Cirugía | 9 meses | 5% (3 años) | |
| SCHLAG (47) | 46 | E | Cisplatino+5-FU+cirugía | 10 meses | - | NS |
| | | | Cirugía. | 10 meses | - | |
| NYGAARD (48) | 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 (49) | 148 | E,A | Cisplatino+VP-16+cirugía | 18,5 meses | - | 0,002 |
| | | | Cirugía | 11 meses | - | |
| KELSEN (50) | 467 | E,A | Cisplatino+5-FU+cirugía+ | | | NS |
| | | | cisplatino+5-FU | 16,1 meses | 38% (2 años) | |
| | | | Cirugía | 16,8 meses | 40% (2 años) | |
| MRC (51) | 802 | E,A | Cisplatino+5-Fu+cirugía | 17,4 meses | 45% (2 años) | 0,02 |
| | | | Cirugía | 13,4 meses | 35% (2 años) | |

Abreviaturas: S, supervivencia; Rt, radioterapia; NS, sin diferencias estadísticamente significativas; E, Carcinoma epidermoide; A, adenocarcinoma; Nº PAC, número de pacientes; Histolog, tipo histológico.

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 de un análisis preliminar del estudio randomizado de tratamiento preoperatorio del cáncer de esófago con mayor reclutamiento de pacientes. Se trata de un estudio multicéntrico británico que incluyó 802 pacientes. La rama experimental consistía en dos ciclos de cisplatino y 5FU 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 (51). 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.

Aunque los resultados de este estudio aún no se han publicado de modo definitivo, ponen un punto de contradicción y controversia sobre el valor de la quimioterapia preoperatoria. 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. Los resultados del tratamiento quimioterápico y radioterápico concomitante como estrategia neoadyuvante parecen superiores a los de quimioterapia sola en varios estudios fase II y fase III. Pero de cualquier manera, todos los datos orientan a que los resultados del tratamiento del cáncer de esófago locali-

zados pueden ser mejores cuando se utiliza una aproximación multidisciplinaria (52).

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 (53). 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.

Un estudio japonés ha abordado esta cuestión en un diseño randomizado (54). 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 5FU. La proporción de pacientes vivos a los cinco años no fue significativamente diferente entre los pacientes observados (51%) y entre los que recibieron quimioterapia complementaria postquirúrgica (61%). Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años favorecía al grupo tratado con cisplatino y 5FU (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 resecado.

BIBLIOGRAFÍA

- Mueller JM, Erasmi H, Stelzner m, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77:845-857.
- Earlam R, Cunha-Melo JR. Aesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67:457-461.
- Mantravadi R, Ladd T, Briele H, Liebner EJ. Carcinoma of the esophagus: Sites of failure. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1982; 8:1897-1901.
- Rice TW. Superficial oesophageal carcinoma: is there a need for three field lymphadenectomy? *Lancet* 1999; 354:792-794.
- Ezinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal Cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(Suppl 15):12-20.
- 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.
- Engstrom PF, Lavin PT, Klaasen DJ. Phase II evaluation of mitomycin C and cisplatin in advanced esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:713-715.
- Ezdinli EZ, Gelber R, Desai DV, et al. Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1980; 46:2149-2153.
- Lokich JJ, Shea M, Chaffey J. Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumor of the esophagus and esophageal junction. *Cancer* 1987; 60:275-279.
- Kelsen DP, Bains MS, Cvitkovic E, et al. Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma: A phase II study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:2019-2021.
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:164-170.
- Kelsen DP, Magill GB, Cheng E, et al. Phase II trial of etoposide in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:509-510.
- 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; 29:321-322.
- 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. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:1023-1024.
- Sternberg C, Kelsen D, Dukeman M, et al. Carboplatin: a new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1305-1307.
- 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 Cancer Group. *Onkologie* 1990; 13:190-193.
- 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; 86:1086-1091.
- Kawamura H, Terashima M, Ikeda K, et al. Antitumor activities of taxotere and taxol against human esophageal carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997; 38:1540.
- Einzig AI, Neuberger 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.
- Coonley CJ, Bains M, Hilaris B, et al. Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. *Cancer* 1984; 54:2351-2355.
- 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. *Cancer* 1993; 71:287-292.
- Kelsen D, Hilaris B, Coonley c, et al. Cisplatin, vindesine and bleomycin chemotherapy of loco-regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 1983; 75:645-652.
- 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; 96:242-248.
- 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; 8:1352-1361.
- Forastiere AA, Gennis M, Orringer MB, et al. Cisplatin, vimblastine and mitogazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5:1143-1149.
- Spiridonis CH, Laufman LR, Jones JJ et al. A phase II evaluation of high dose cisplatin and etoposide in patients with advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2070-2077.
- Kok TC, van der Gaast A, Dees J et al. Cisplatin and etoposide in oesophageal Cancer: A phase II study. *Br J Cancer* 1996; 76:980-984.
- Ilson D; Kelsen D. Chemotherapy in esophageal Cancer. *Anti-cancer Drugs* 1993, 4:287-299.
- 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 Cancer* 1997; 33:1216-1220.
- Iop A, Cartei E, Vigevani E, et al. Combination chemotherapy (mitomycin C, cisplatin, 5-Fluorouracil) in poor prognosis

- squamous cell carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:900.
31. Gisselbrecht C, Calvo F, Mignot L, et al. Fluorouracil, Adriamycin and cisplatin (FAP) Combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cáncer* 1983; 52:974-977.
 32. Bedikian AY, Deniord R, El-Akkak S. Value of preoperative chemotherapy for esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6:375.
 33. 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.
 34. 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; 8:1231-1238.
 35. 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; 10:269-274.
 36. 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; 75:2197-2202.
 37. Ilson DH, Saltz LB, Ezinger PC, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal Cáncer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3270-3275.
 38. 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; 16:1826-1834.
 39. García Alfonso P, Guevara S, López P, et al. Taxol and cisplatin + 5-fluorouracil sequential in advanced esophageal Cáncer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:998.
 40. 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(Suppl 19) 77-81.
 41. Cervantes A, Tabernero 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.
 42. Petrasch S, Welt A, Reinacher a, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal Cáncer. *Br J Cáncer* 1998; 78:511-514.
 43. Kok TC, van der Gaast A, Kerhofs L, et al. Biweekly administration of cisplatin and paclitaxel in patients with advanced esophageal Cáncer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 17:997.
 44. Polee M, Eskens F, van der Burg M, et al. Phase II of biweekly treatment with cisplatin and paclitaxel in patients with advanced esophageal Cáncer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:1117.
 45. Philip PA, Gadgeel S, Hussain M, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric and esophageal cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1001.
 46. 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; 96:242-251.
 47. Schlag P. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell Cáncer of the esophagus. *Arch Surg* 1992; 127:1146-1151.
 48. 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 Cáncer. *World J Surg* 1992; 16:1104-1107.
 49. Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell Cáncer: final report of a phase III multi-center randomised control trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:984.
 50. Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C, et al. Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal Cáncer. *N Eng J Med* 1998; 339:1979-1984.
 51. Clark PI. Medical research council randomized trial of surgery with or without pre-operative chemotherapy in respectable cancer of the esophagus. *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl): 2.
 52. Kelsen DP. Multimodality therapy of esophageal cancer: an update. *Cáncer J (Boston MA)* 2000; 6(suppl 2):177-181.
 53. Heath EI, Burtneess 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; 18:868-876.
 54. 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.

Terapia combinada en el carcinoma esofágico

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

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía . Córdoba

INTRODUCCIÓN

El cáncer esofágico es una neoplasia poco frecuente, representando el 1% de todas las neoplasias de EE.UU. y ocupando el cuarto lugar de las neoplasias digestivas (1). En los últimos años está aumentando la incidencia de adenocarcinomas (2) permaneciendo estable la de carcinomas epidermoides en EE.UU. y Europa occidental, pero no en otras áreas del mundo. En el 75% de los casos se presenta como enfermedad localmente avanzada al diagnóstico siendo muy difícil la resección macro y microscópica (3). Los lugares más frecuentes de asiento de metástasis son: ganglios linfáticos en un 70%, pulmón en el 30-40% e hígado en un 10-20% (4).

En estudio de series necrópsicas de pacientes fallecidos durante el acto quirúrgico o en el postoperatorio inmediato tras cirugía con intención curativa de carcinoma de esófago, se observa alto porcentaje de enfermedad metastásica, lo que apoya el concepto de que esta neoplasia es una enfermedad diseminada desde el diagnóstico (4), lo cual apoyaría la necesidad de tratamiento multidisciplinario.

La probabilidad de supervivencia es <10% a los 5 años, similar para adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, a pesar de los avances producidos tanto en el tratamiento quirúrgico, en la quimioterapia y la radioterapia.

La cirugía sola como se demuestra en el metaanálisis de Haskell (5) et al con 38.934 pacientes con supervivencia del 6% a los 5 años (este porcentaje aumenta en el análisis de los últimos años debido a las mejoras en el tratamiento de soporte de la cirugía) es insuficiente aunque, continúa siendo el procedimiento terapéutico clave.

Hoy en día el tratamiento radioterápico aislado está en desuso. En el metaanálisis de Haskell y cols. donde se incluyeron 9.551 pacientes tratados exclusivamente

con radioterapia sitúa la supervivencia en un 6% a los 5 años. Otras series como se refleja en la tabla I, con menos pacientes dan una supervivencia en torno al 9% a los 5 años. No obstante es muy útil de forma aislada como tratamiento paliativo de los síntomas obstructivos con una escasa morbimortalidad manteniendo la ingesta en la mitad de los pacientes hasta el fallecimiento de estos. Los resultados mejoran cuando se asocia a radioterapia endoluminal (15).

El papel de la quimioterapia como tratamiento único en el cáncer de esófago es limitado, con escasos fármacos activos, con pocas respuestas completas y de escasa duración. Los adenocarcinomas responden peor al tratamiento quimioterápico que los carcinomas epidermoides.

En la tabla II se expresan los porcentajes de respuestas de algunos de los agentes antineoplásicos usados en monoquimioterapia, reseñar que estos ensayos se diseñaron con pacientes con alta carga tumoral y mal estado general, a pesar de ello, los resultados identificaron fármacos activos. Entre los primeros utilizados encontramos la bleomicina (16) con un 15% de respuestas actualmente en desuso por su alta toxicidad, sobre todo a nivel pulmonar.

De las dos formas de administración de 5-FU (16,17), bolus o infusión continua de larga duración a dosis de 300 mg/m²/día, ésta última consigue respuestas del 82% respecto al bolus que son de un 15%, aunque las series estudiadas son cortas.

Mitomomicina C (18) 26% de respuestas y alta toxicidad hematológica en la serie estudiada donde la usaron a dosis elevadas.

El cisplatino (19) consigue una media del 28% oscilando entre un 6% y un 75% de respuestas según las series, las dosis administradas oscilan entre 3mgr/kg/4s y 100 mgr/m²/3s de ahí la gran variabilidad de los resultados; otra causa de estos resultados tan dispares es la

TABLA I
CÁNCER DE ESÓFAGO. RESULTADOS CON RADIOTERAPIA SOLA

| Autor | Años | Pacientes | Dosis Gy | Supervivencia | | |
|----------------|---------|-----------|----------|---------------|--------|---------|
| | | | | Media | 2 años | 5 años |
| Cedarquist (6) | 1945-69 | 388 | 45-70 | 8 | 11% | 4% |
| Pearson (7) | 1949-69 | 288 | 50 | 12 | 28% | 17% |
| Wara (8) | 1950-73 | 103 | 50-60 | 7 | 8% | 1% |
| Schuchmann (9) | 1950-78 | 127 | 45 | 10 | - | 0% |
| Newaisky (10) | 1956-74 | 444 | 50-55 | 12 | 18% | 9% |
| Lowe (11) | 1958-69 | 244 | - | 5 | 7% | 1% |
| Yin (12) | 1968-79 | 1212 | 60-70 | | 11%* | 7% |
| Okawa (13) | 1989 | 288 | 60-70 | - | - | 2-20%** |
| Harrison (14) | 1988 | 99 | 60-66 | - | - | 6% |

*Supervivencia a los 3 años

**20% estadios I, 10% estadios II y 2% estadios III

gran variabilidad de los pacientes incluidos en cada grupo. Estos datos hicieron que el cisplatino se consagrara como el agente más eficaz en este tipo de tumores, con una toxicidad aceptable. Los derivados del cisplatino (carboplatino y lobaplatino) no mejoran estos resultados.

Paclitaxel (20) es un agente nuevo cuya acción se basa en la estabilización de los microtúbulos, actuando en células en fase G2 y M, activo en gran cantidad de tumores, potente radiosensibilizante, y que en pacientes con carcinoma esofágico metastásico no tratados previamente consigue unas respuestas globales del 32%, ligeramente superior para los adenocarcinomas, su toxicidad limitante es la mielosupresión.

TABLA II
RESULTADOS DE MONOQUIMIOTERAPIA

| Fármaco | Nº Pacientes | Respuestas |
|----------------|-------------------------|------------|
| BLEOMICINA | 80 | 15% |
| MITOMICINA-C | 58 | 26% |
| ADRIAMICINA | 38 | 18% |
| 5-FLUORURACILO | 26 en bolus | 15% |
| | 11 en infusión continua | 82% |
| METHOTREXATE | 41 | 48% |
| VINDESINA | 87 | 23% |
| ETOPÓSIDO | 49 | 0-6% |
| IFOSFAMIDA | 20 adenocarcinomas | 10% |
| | 43 epidermoides | 7% |
| CCNU | 19 | 16% |
| CISPLATINO | 194 | 28% |
| CARBOPLATINO | 30 | 7% |
| VINORELBINA | 62 | 20-25% |
| LOBAPLATIN | 19 | 36% |
| PACLITAXEL | 51 | 32% |

Otros fármacos clásicos como methotrexate, alcaloides de la Vinca, doxorubicina, VP-16 e Ifosfamida han sido estudiados en esta neoplasia, también otros de reciente aparición que actualmente están siendo estudiados como la gemcitabina.

La poli-quimioterapia parece que es más efectiva en estudios fase II pero aún no se dispone de estudios aleatorizados que demuestren el esquema más activo.

Dado el escaso éxito de la cirugía o radioterapia solas o combinadas, se han realizado diversos estudios en los últimos años con la adicción de quimioterapia, basándose en: el poder radiosensibilizante de los fármacos activos en el carcinoma esofágico, respuestas del 40-60% en enfermedad metastásica y el hecho de que la mayoría de los pacientes mueren por la enfermedad diseminada. No obstante un hecho a tener en cuenta es la baja incidencia de esta neoplasia lo que dificulta el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos.

QUIMIO-RADIOTERAPIA RADICAL

Esta modalidad de tratamiento está basada en las respuestas completas obtenidas en un subgrupo de pacientes afectados de carcinoma de esófago localmente avanzados donde el tratamiento quirúrgico de inicio no estaba indicado, por la imposibilidad de reseccabilidad, los cuales, fueron tratados con una combinación de radioquimioterapia concomitante previo a la cirugía. En este subgrupo de pacientes evitaríamos por tanto la esofagectomía manteniendo así intacta la vía digestiva. El problema estriba en que actualmente no podemos determinar qué pacientes son los que se van a beneficiar, en cuales quedaría enfermedad microscópica y por tanto recidivar.

Existen muchos estudios no aleatorizados, de los que cabe destacar el de Coia y cols. (21) que incluyen estadios iniciales, no así en otras series donde los pacientes estudiados presentan estadios irreseccables; se incluyeron un total de 57 pacientes que recibieron quimioterapia con esquema de 5-FU y mitomicina junto a radio-

terapia concomitante con dosis de 60 Gy, dando una supervivencia global a los 5 años del 30%, siendo del 73% para los estadios I y de un 20% para los estadios II. El resto de estudios no aleatorizados tienen supervivencias alrededor del 20% a los dos años.

La RTOG diseñó recientemente un ensayo fase I/II de combinación de radioterapia externa con braquiterapia y quimioterapia concurrente con cisplatino y 5-FU, en pacientes con carcinoma esofágicos en estadios iniciales. Se incluyeron 49 pacientes, la mayoría de histología epidermoide. La toxicidad fue muy elevada. La supervivencia a los 12 meses es del 49% con una mediana de 11 meses (22). Como podemos observar todos estos estudios presentan un número escasos de pacientes.

Dentro de los estudios aleatorizados, el único que recibe dosis adecuadas de quimioterapia es el de la RTOG (23) con resultados equiparables a la cirugía en estadios inferiores. De los 123 pacientes incluidos 62 recibieron exclusivamente radioterapia con dosis de 64 Gy y 61 pacientes tratamiento combinado con cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino a dosis de 75 mg/m² el primer día y 5-FU a dosis de 1000 mg/m² por cuatro días cada cuatro semanas, la radioterapia se administraba desde el primer día de quimioterapia con un fraccionamiento de 200 cGy/día hasta una dosis de 50 Gy; al finalizar la radioterapia se administraba la quimioterapia cada tres semanas. La toxicidad grado II-IV fue superior en el brazo de tratamiento combinado donde además hubo una muerte tóxica. A los 2 años de seguimiento en el brazo de tratamiento combinado había un aumento de la supervivencia, una disminución de la recidiva local y a distancia estadísticamente significativa. A los 5 años de seguimiento la supervivencia en el brazo de tratamiento combinado es de un 30%, mientras que en el brazo de radioterapia exclusiva es del 0% con p<0,0001.

Ninguno de estos ensayos clínicos demuestra que la quimiorradioterapia radical supere a la cirugía sola.

Basándose en estos resultados parte la idea de aumentar la dosis tanto de quimioterapia como la de radioterapia para intentar mejorarlos; el *Intergroup* diseñó el ensayo fase II 0122 (24) con quimioterapia neoadyuvante seguido de quimioterapia adyuvante concurrente con radioterapia a altas dosis para pacientes con carcinoma esofágico estadios T₁₋₄ N₀₋₁ M₀. Se han incluido 45 pacientes, recibiendo 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino 100 mg/m² el primer día y 5-FU 1000 mg/m² por 5 días; a continuación dos

ciclos más de quimioterapia a igual dosis con radioterapia de forma concomitante, una dosis de 6480 cGy. Hubo un 47% de respuestas completas, 8% de respuestas parciales y 3% de estabilización. La mediana de supervivencia es de 20 meses, la supervivencia a los 3 años es del 30% y a los 5 años del 20%.

QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

La adicción de quimioterapia y/o radioterapia preoperatorias puede disminuir el tamaño de las lesiones y así facilitar la exéresis completa, el control local y eliminar las micrometástasis; por el contrario si el tumor no es radiosensible puede crecer, metastatizar o hacerse irreseccable.

Los primeros estudios son de principios de los años 80 realizados por Franklin (25) donde combinaba mitomicina C con 5-FU y radioterapia obteniendo un gran número de respuestas patológicas completas pero con una mortalidad del 30%. Leichman y cols. (26) emplearon cisplatino, 5-FU y radioterapia pero de nuevo la elevada mortalidad hizo suspender el estudio. El estudio SWOG (27) con estadios resecables incluyó 113 pacientes con reducción de la dosis de cisplatino y con 5-FU en infusión continua junto a radioterapia concomitante previo a la cirugía no mejorando la supervivencia de forma significativa, siendo ésta de 12 meses a los tres años sin mejorar los resultados de quimiorradioterapia radical o de cirugía sólo. Forastiere (28) y colaboradores con una combinación de 5-FU, cisplatino y vinblastina más radioterapia concomitante seguido de cirugía, consiguieron menor mortalidad postoperatoria y mayor supervivencia, con una mediana de 29 meses. Hoffman y cols. (29) dan dos ciclos de quimioterapia con cisplatino y 5-FU modulado con leucovorín previo a la cirugía, posteriormente los pacientes reciben radioterapia concomitante con 5-FU e hidroxurea; con una media de seguimiento de 58 meses tienen una mediana de supervivencia de 16 meses siendo de 29 meses para la estirpe epidermoide y de 12 meses para los adenocarcinomas.

Mejores resultados se han obtenido en dos ensayos fase II combinando cisplatino, paclitaxel y 5-FU junto a radioterapia concomitante, con respuestas completas patológicas tras la cirugía de 39 y 69% respectivamente, siendo una combinación a tener en cuenta (30,31).

TABLA III

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA MÁS CIRUGÍA VERSUS CIRUGÍA SOLA

| <i>Ensayo</i> | <i>Tratamiento</i> | <i>Supervivencia</i> |
|---------------|---|-----------------------------|
| Nygaard (32) | CDDP+BLEO RT Cirugía vs Cirugía | NS |
| Le Prise (33) | CDDP+5FU RT Cirugía vs Cirugía | NS |
| Bosset (34) | CDDP+RT Cirugía vs Cirugía | NS |
| Walsh (35) | CDDP+5FU+RT Cirugía vs Cirugía | 16 vs 12 meses (p=0,01) |
| Urba (36) | CDDP+5FU+VINBLAST+RT Cirugía vs Cirugía | 32% vs 15% a 3 años(p=0,07) |

NS: Diferencias no significativas

Existen 5 estudios aleatorizados que comparan el tratamiento combinado prequirúrgico frente a cirugía sólo como se refleja en la tabla III, sólo en dos de ellos hay diferencias significativas en la supervivencia; en el estudio de la EORTC (34) con 297 pacientes aunque no hay diferencias significativas en cuanto a supervivencia global en los dos brazos, sí existe diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, mayor tasa de reseccabilidad y menor mortalidad por cáncer en el brazo del tratamiento combinado, en contra hubo mayor mortalidad en la cirugía.

En la actualidad parece que la mejor alternativa de tratamiento preoperatorio en pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado sería con quimio-radioterapia concomitante, con esquemas que incluyan cisplatino y 5-FU; la adición de leucovorin no mejora los resultados pero sí aumenta ostensiblemente la toxicidad. No obstante no hay que olvidar los nuevos fármacos que han demostrado su eficacia en enfermedad avanzada que en combinación con los anteriores podrían aumentar las respuestas, como los taxanos, inmunomoduladores como interferon alfa 2 del que actualmente hay un ensayo fase I/II en pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado con Interferón alfa 2, cisplatino y 5-FU en combinación con radioterapia seguido de cirugía.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MÁS CIRUGÍA

La mayoría de los estudios que existen utilizan como agente base el cisplatino y la combinación más usada ha sido con el 5-Fluoruracilo ya que ambos fármacos poseen una sinergia explicada por la acción del cisplatino sobre el ciclo de la timidilato sintetasa aumentando los cofactores del folato lo que conlleva a incrementar la sensibilidad de la célula tumoral al 5-fluoruracilo (37). Carey y cols. (38) combinaron ambos fármacos con dosis de 100 mg/m² de cisplatino el primer día y 1000 mg/m² de 5-FU días 1 a 5, incluyeron 35 pacientes y tras el segundo ciclo proponían cirugía; los resultados obtenidos fueron superiores a los controles históricos con un 37% de respuestas completas y 20% de respuestas parciales con una supervivencia del 31% a los 5 años, hubo pacientes que recibieron radioterapia tras la cirugía. Kies y cols. (39) con tres ciclos previos a la cirugía obtienen un 42% de respuestas objetivas.

Ilson y cols. (40) combinan paclitaxel a dosis de 200 mg/m² en infusión continua de 24 horas con cisplatino a 75 mg/m² de forma preoperatoria obteniendo un 47% de respuestas objetivas con un 12% de respuestas completas; en el caso de adenocarcinomas la respuesta fue de un 30% y para los epidermoides de un 71%. La toxicidad fue aceptable, en un 44% de los casos hubo neutropenia grado III-IV.

Se han usado numerosas combinaciones con otros fármacos activos como bleomicina, methotrexate, mitozona, ifosfamida, vincristina, adriamicina, lobaplatino; la mayoría dentro de estudios no aleatorizados y con escasa población y muy heterogénea lo cual dificulta su interpretación.

En general la mayoría de los estudios no randomizados ofrecen un porcentaje de respuestas y reseccabilidad importante con una aceptable toxicidad y aumento de la supervivencia al comparar con los controles históricos. Pero este beneficio desaparece cuando se analizan los estudios aleatorizados (Tabla IV); tan sólo en el de Kok (44) donde usa una combinación de etopósido y cisplatino observándose un incremento en la mediana de supervivencia estadísticamente significativo de 18,5 meses en el brazo combinado frente a 11 meses en el brazo de cirugía sola con p=0,002.

En el ensayo de Schalg y cols. (42) no hubo diferencias en la supervivencia entre los dos brazos y se tuvo que cerrar prematuramente por una mayor morbi-mortalidad en el brazo de tratamiento combinado. Kelsen (43) y cols. consiguieron un número importante de pacientes, fueron 467 los incluidos, en el brazo de tratamiento combinado los pacientes reciben tres ciclos de quimioterapia con cisplatino y 5-FU previos a la cirugía; la toxicidad fue aceptable y no hubo diferencias significativas con el brazo de cirugía sola.

Como resumen, podemos decir que el tratamiento estándar de los pacientes con carcinoma de esófago localizado es la cirugía no debiéndose sustituir por la quimioterapia y radioterapia; en el caso de enfermedad localmente avanzada como hemos visto a lo largo del desarrollo de este capítulo el tratamiento combinado ha demostrado superioridad frente a cualquier modalidad terapéutica única, no obstante aún debe seguir investigándose esta modalidad de tratamiento y, por último, el tratamiento adyuvante postoperatorio parece que no añade ningún beneficio a la cirugía.

TABLA IV

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDO DE CIRUGÍA VERSUS CIRUGÍA SOLA

| <i>Ensayo</i> | <i>Tratamiento</i> | <i>Supervivencia</i> |
|---------------|---|------------------------------------|
| Roth (41) | CDDP+BLEO +Vindesina Cirugía vs Cirugía | NS |
| Schlag (42) | CDDP+5FU Cirugía vs Cirugía | NS |
| Nygaard (32) | CDDP+RT Cirugía vs Cirugía | NS |
| Kelsen (43) | CDDP+5FU Cirugía vs Cirugía | NS |
| Kok (44) | CDDP+Etopósido Cirugía vs Cirugía | Mediana 18,5 vs 11 meses (p=0,002) |

NS: Diferencias no significativas

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics review. 1996 (abstrac) CA1996; 46: 5.
2. Mayer RJ. Overview: the changing nature of esophageal cancer. *Chest* 1993; 103:404S.
3. Roder JD, Busch R, Fink U et al. Ratio of invaded and removed lymph nodes: a new predictor of survival in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a multivariate analysis. *Br J Surg* 1994; 81: 410-3.
4. Maltiavadi R, Ladd T, Brielle H et al. Carcinoma of the esophagus: sites of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8:1897.
5. Haskell CM, Lavey RS, Ramming KP. Esophagus. In Haskell CM. *Cancer treatment 4th edition.* WB Sanders Company Philadelphia. 1995; 439-51.
6. Cedarsquist C, Nielsen J, Berthelsen A et al. Cancer of the esophagus II: therapy and outcome. *Acta Chir Scand*, 1978; 144: 233-40.
7. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1997; 39: 882-90.
8. Wara WM, Mauch PM, Thomas AN et al. Palliation for carcinoma esophagus. *Radiology*, 1976; 121: 717-20.
9. Schuchmann GF, Heydorn WH, Hall RV et al. Treatment of esophageal carcinoma: a retrospective review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; 79: 67-73.
10. Newaishy GA, Read GA, Duncan W et al. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of esophagus. *Clin Radiol*, 1982; 33: 347-52.
11. Lowe VC. Survival with carcinoma of the esophagus. *Ann Intern Med*, 1972; 77: 915-18.
12. Yin WB, Zhang L, Miao Y et al. The results of high-energy electron therapy in carcinoma of the esophagus compared with telecobalt therapy. *Clin Radiol* 1983; 34:113-16.
13. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ideka M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 49-54.
14. Harrison LB, Fogel TD, Picone JR et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 1988; 37: 40-43.
15. Hareyama M, Nishio M, Kagami Y, Narimatsu N, Saito A, Sakurai T. Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 24: 235.
16. Ezdinli E, Gelber R, Desai D, et al. Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1980; 46 :2149.
17. Lokich J, Shea M, Chaffey J. Sequential infusional 5-FU followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1987; 60: 275.
18. Whittington R, Close H. Clinical experience with Mitomycin C. *Cancer Chemoter Rep.* 1970; 54:195-98.
19. Antón A, Alonso V, Martínez J. Cáncer de esófago, tratamiento. *En Oncología Médica*, edit Nova Sidonia. 1999; 8.1:487-517.
20. Ajani J, Ilson D, Daugherty K et al. Activity of Paclitaxel in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1086-91.
21. Coia L, Engstrom P, Paul A, Stafford P, Hanks G. Long-term results of infusional 5-FU, Mitoycina C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 29.
22. Gaspar L, Winter K, Kocha W, Coia L, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2000; 88.5: 988-95.
23. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined Chemotherapy and radiation compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992; 326: 159-3.
24. Minsky B, Neuberger D, Kelsen D, Pisansky T, Ginsberg R, Pajak T, Salter M, Benson A. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esofhagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999. 43; 3: 517-23.
25. Franklin R, Steiger Z, Vaishanpayan G, et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 1062-71.
26. Leichman L, Steiger Z, Seidel HG et al. Preoperative chemotherapy for patients with cancer of the esophagus: potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984; 2: 75-9.
27. Poplin E, Flaming T, Leichman L et al. Combines therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study-8037. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 622.
28. Forastiere A, Orringer M, Perez-Tamayo C et al. Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed with transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 119-34.
29. Hoffman P, Haraf D, Ferguson M, Drinkard L, Vokes E. Induction chemotherapy, surgery and concomitant chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus: a long-term analysis. *Ann Oncol* 1988; 6: 647-51.
30. Meluch A, Hainsworth J, Thomas M et al. Preoperative therapy with paclitaxel, carboplatin, 5-FU and radiation yields 69% pathologic complete response rate the treatment of local esophageal carcinoma. *Pro Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: A927.
31. Lynch J, Choi N, Wright C et al. A phase I/II trial preoperative paclitaxel, cisplatin, 5-FU and concurrent boost radiation in esophageal cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: A928.
32. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS et al. 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.
33. Le Prise E, Etienne P, Meunier B et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-84.
34. Bosset JF, Gignoux M, Triouliet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337 :161-67.
35. Walsh T, Noonan N, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335: 462-67.
36. Urba S, Orringer M, Turrisi A et al. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: update analysis. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A983.
37. Scaloni K, Lu Y, Kashani-Jaber M et al. Mechanisms for cisplatin-5FU synergisms and cisplatin resistance in human ovarian carcinoma cells both in vitro and vivo. *Rustum Y, Mcguire eds: The expanding role of folates and fluoropyrimidine in cancer chemotherapy.* New York N.Y. Plenum. 1988; 127-35.
38. Carey R, Hilgenberg A, Wilkens E et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma esophageal. *J Clin Oncol* 1986; 4: 697-701.
39. Kies M, Rosen S, Trang T et al. Cisplatin and 5-FU in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cáncer* 1987; 60: 2156-60.
40. Ilson D, Arguette M, Costa F et al. Preoperative paclitaxel and cisplatin in esophageal carcinoma: a phase II multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: A926.
41. Roth J, Pass H, Flanagan M 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: 242-48.
42. Schlag P. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg.* 1992; 127: 1446-50.
43. Kelsen D, Ginsberg R, Qian C et al. Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal cancer: a preliminary report of intergroup study 113 (RTOG 89-11). *Pro Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: A982.
44. Kok T, Lanschot J, Siersema P. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled trial. *Pro Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: A984.