



**Manejo oncológico del cáncer de esófago
(Oncological management of esophageal cancer)**

Carina Bravo Alvarado¹

¹Jefe de Servicio de la Unidad de Radioterapia C.MD. Clínica Paraíso. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 1 de enero 2023

Aceptado: 1 de Febrero 2023

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica integra sobre cáncer esofágico en artículos publicados que incluye los últimos años con el objetivo de recopilar información sobre esta entidad, así como aspectos esenciales tales como: diagnóstico, clasificación, tratamiento adyuvante y neo adyuvante e inmunoterapia, dentro de los factores de riesgo más implicados se destacan el alcohol, tabaco, secuelas de lesiones cáusticas y el esófago de Barret; el cáncer esofágico se mantiene entre las neoplasias más agresivas del tracto digestivo, y su mal pronóstico se debe a su diagnóstico tardío.

Palabras claves: cáncer de esófago, esofagectomía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia.

ABSTRACT

A comprehensive bibliographical review on esophageal cancer was carried out in published articles that includes recent years with the aim of collecting information on this entity, as well as essential aspects such as: diagnosis, classification, adjuvant and neoadjuvant treatment and immunotherapy, among the factors The most involved risk factors include alcohol, tobacco, sequelae of caustic lesions and Barrett's esophagus; Esophageal cancer remains among the most aggressive neoplasms of the digestive tract, and its poor prognosis is due to its late diagnosis.

Key words: esophageal cancer, esophagectomy, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy.

Autor de correspondencia: Carina Bravo Alvarado, Unidad de Radiología C. M. D. Clínica Paraíso. Maracaibo - Venezuela, correo electrónico: carina140285@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias más agresivas del tracto digestivo, presenta alta morbilidad y mortalidad. Los tipos histológicos más comunes son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, que en conjunto constituyen más del 90% de las neoplasias esofágicas. En raras ocasiones, melanoma, sarcoma, carcinoma de células pequeñas o linfoma pueden surgir en el esófago. A pesar de que el carcinoma de esófago se distribuye más uniformemente a lo largo del esófago, el adenocarcinoma es predominantemente una enfermedad del esófago distal y la unión gastroesofágica, y rara vez se encuentra en el esófago cervical. Aunque hace 40 años el carcinoma de células escamosas representaba más del 90% de todos los tumores de esófago en los Estados Unidos, el adenocarcinoma esofágico ha aumentado significativamente y ahora representa el 80% de los casos. Sin embargo, el carcinoma epidermoide se mantiene a nivel mundial como el más común (1,2).

Es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación 6:1, aunque la incidencia es variable en poblaciones de alto riesgo. Su etiología se desconoce, sin embargo, existen múltiples evidencias epidemiológicas que indican una importante relación entre esta neoplasia con múltiples factores. Así como múltiples lesiones esofágicas pueden preceder el desarrollo de una neoplasia en dicha región anatómica, por lo tanto, estas se consideran lesiones precancerosas. Con independencia de su histología, el 50-60% de los cánceres de esófago se diagnostican cuando la enfermedad es localmente avanzada o metastásica, por lo que su pronóstico es malo. Gracias a la gran cantidad de vasos linfáticos presentes en el esófago, la principal propagación tumoral se produce por continuidad, así como a través de esta vía. Particularmente en esta región anatómica se encuentra una diseminación invasiva producto de las cualidades anatómicas que presenta. Por otro lado, la diseminación hemática es más tardía y menos frecuente, siendo sus localizaciones predilectas el hígado, pulmón, sistema esquelético y el SNC (1,2).

EPIDEMIOLOGIA

El adenocarcinoma se relaciona principalmente con esófago de Barret, reflujo gastroesofágico, obesidad. Por otro lado el Carcinoma de Células Escamosas, tiene como factores de riesgo el cigarrillo, alcohol, dieta, tilosis, divertículos de esófago así como el Síndrome de Plummer Vinson, infección por Virus de papiloma Humano (3).

CLÍNICA

Inicialmente, los tumores esofágicos producen poca sintomatología. Con más frecuencia se encuentra la presencia de disfagia, la cual suele ser rápidamente progresiva tanto para líquidos como sólidos, que puede llevar a episodios de impactación de alimentos, así como regurgitación. Otras manifestaciones pueden ser anorexia, pérdida de peso, odinofagia, náuseas, vómitos y sangrado digestivo alto. Se debe sospechar invasión mediastínica en pacientes que cursan con dolor retroesternal con irradiación a área dorsal (3).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El uso de Bario como medio de contraste, así como esofagoscopia permanece como las herramientas diagnósticas más significativas para los pacientes con síntomas esofágicos. Inicialmente se debe comenzar con el Estudio con Bario ya que nos permite obtener información tanto funcional como anatómica. Por otro lado, la esofagoscopia es útil para identificar y localizar la lesión para obtener una biopsia de la misma y poder clasificarla histológicamente. El uso conjunto de US endoscópico con Aspiración con Aguja fina permiten categorizar el tumor



en T y N. Por otro lado, el TAC de tórax, abdomen y pelvis permiten la visualización de metástasis a distancia para clasificación M. El uso de la Tomografía con emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa es sumamente útil para identificar metástasis a distancia sin embargo por el alto costo y su poca disponibilidad en nuestro medio es menos utilizada (4).

CLASIFICACION T.N.M. PARA EL CANCER ESOFÁGICO

T: Tumor primario

Tx: Tumor primario que no ha sido estudiado

To: No existen evidencias del tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor que llega a la submucosa, sin sobrepasarla

T2: Tumor que llega a la muscular sin sobrepasarla

T3: Tumor que invade la adventicia

T4: Tumor que invade las estructuras adyacentes

N: Ganglios regionales

Nx: Los ganglios regionales no pueden ser estudiados

No: No hay adenopatías regionales

N1: Ganglios regionales con metástasis

M: Metástasis a distancia

Mo: No hay evidencias de metástasis en ganglios linfáticos distantes o en otros órganos

M1: Metástasis distantes presentes

ESTADIFICACIÓN:

Estadio: Tis-N0-M0

Estadio I: T1-N0-M0

Estadio IIa: T2-N0-M0 o T3-N0-M0

Estadio IIb: T1-N1-M0 o T2-N1-M0

Estadio III: T3-N1-M0 o T4-cualquier-M0

Estadio IV: Cualquier-cualquier-M1

TRATAMIENTO.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento terapéutico actual del cáncer de esófago depende del estadio en que se encuentre el tumor.

La cirugía es indicativa en los estadios I y II. A fin de obtener los mejores resultados quirúrgicos posibles es de suma importancia hacer una individualización de los factores de riesgo de estos pacientes. En general el tratamiento consiste en la resección tumoral con una extensión más o menos amplia del esófago distal y proximal junto a un vaciamiento de ganglios linfáticos potencialmente malignos. La localización del cáncer es también de importancia en la operabilidad, numerosos autores prefieren no operar tumores muy altos y confían el tratamiento a la quimioterapia y radioterapia, que pueden actuar con facilidad, con mayor éxito y con mejores resultados.

La resección esofágica, esofagectomía, puede ser total o parcial según la localización del tumor. La esofagectomía total está indicada en los tumores del tercio medio. Este tipo de intervención se puede realizar de dos formas. Una es la esofagectomía transtorácica, en la que el esófago es



extirpado en su totalidad a través de una toracotomía que si bien puede tener complicaciones durante el postoperatorio inmediato permite un vaciamiento ganglionar adecuado bajo visión directa. O bien la esofagectomía sin toracotomía que se realiza por vía transhiatal en la que tanto la dehiscencia anastomótica como las recidivas locales parecen ser más frecuentes. En estas dos técnicas quirúrgicas el tránsito se restablece a nivel del cuello mediante una anastomosis del estómago movilizado el cabo proximal del esófago o con la hipofaringe. El estómago puede ser ascendido por el mediastino anterior o por el mediastino posterior y si por intervenciones anteriores no pudiera ser utilizado se puede emplear un segmento colónico. Se considera que con cualquiera de estas dos maniobras la escisión quirúrgica del tumor es el mejor método para aliviar la disfagia que presentan este tipo de pacientes. De todos modos, actualmente se indica la esofagectomía sin toracotomía solo en caso de tumores superficiales, sin compromiso ganglionar ni extensión extraesofágica.

Los tumores que ocupan medio e inferior del esófago también pueden ser extirpados por esofagectomía parcial. En los de tercio medio se utiliza la operación de Ivor Lewis en la que la movilización del estómago se realiza a través de una laparotomía y resección del esófago a través de una toracotomía derecha. La anastomosis se efectúa dentro del tórax. En los tumores del tercio inferior se utiliza la operación de Sweet en la que a través de una toracotomía izquierda y sección del diafragma se reseca el esófago inferior y algo del estómago. En caso de practicarse este tipo de cirugías parciales debe tenerse la precaución de dejarse márgenes suficientes de por lo menos 10 cm en sentido proximal y 5 cm en sentido distal.

Las complicaciones generales de la cirugía consisten en fugas y estenosis de las anastomosis, reflujo gastroesofágico bilioso. El dolor torácico quemante del reflujo biliar tras la esofagectomía distal puede ser más molesto que el síntoma original de la disfagia y puede requerir una yeyunostomía subsiguiente en Y de Roux para la derivación de la bilis. Un segmento interpuesto de intestino delgado o colon tiene una irrigación sanguínea débil y puede producirse torsión, isquemia o gangrena del intestino interpuesto. La mortalidad operatoria de la esofagectomía se halla aproximadamente entre 4 y 10% y está en relación directa con el estadio en que se encuentra el tumor. La expectativa de vida a los 5 años es del 60 a 70% en el estadio I, del 25 al 40% en el estadio II, 10 a 15% en el estadio III para descender hasta solo 1 a 4% en el estadio IV (5).

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

El tratamiento quirúrgico puede ir acompañado por radio o quimioterapia. Siendo para la primera indicación de todos los pacientes con carcinoma escamoso, pacientes con lesiones de 5-10 cm de longitud sin evidencia de enfermedad metastásica ni de fístula traqueo esofágica son candidatos a tratamiento curativo. Pacientes con lesiones superior a 10 cm o con metástasis, puede pasar a los protocolos de neoadyuvancia 5.

RADIOTERAPIA.

Se utiliza en combinación con la quimioterapia en pacientes que son malos candidatos para la cirugía curativa, incluidos aquellos con enfermedad avanzada. La radiación está contraindicada en pacientes con fístula traqueoesofágica, porque la retracción tumoral agranda la fístula. Durante las primeras etapas de la radioterapia, el edema puede agravar la obstrucción esofágica, la disfagia y la odinofagia. Este problema puede requerir dilatación preirradiación y/o colocación de un tutor (stent). Algunos pacientes podrían requerir un tubo de gastrostomía percutáneo temporario. Se utiliza esquemas convencionales de dosis de radiación de 45 - 50 Gy dosis en 4 a 6 semanas concurrente con quimioterapia para el



tratamiento de primera línea para cáncer de esófago localmente avanzado. Donde se usan técnicas conformadas en 3D, radioterapia de intensidad modulada, cuyas técnicas pueden reducir la toxicidad en estructuras anatómicas adyacentes sin embargo los efectos adversos más comunes en este tratamiento son náuseas, vómitos, anorexia, cansancio, esofagitis, producción excesiva de moco esofágico, estenosis (5).

QUIMIOTERAPIA

Los tumores responden poco a la quimioterapia sola. Las tasas de respuesta (definida como reducción $\geq 50\%$ de todas las áreas mensurables del tumor) varían del 10 al 40%, pero las respuestas suelen ser incompletas (retracción menor del tumor) y transitorias. Ningún fármaco muestra una eficacia notablemente mayor que otro.

Con suma frecuencia, se utiliza cisplatino y 5-fluorouracilo en combinación. Sin embargo, otros fármacos, como la mitomicina, la doxorubicina, la vindesina, la bleomicina y el metotrexato, también son activos contra el carcinoma epidermoide (5).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia más quimioterapia se recomienda en la actualidad como terapia de primera línea para el cáncer esofágico avanzado, en forma independiente del estado del ligando de muerte celular. La inmunoterapia es el uso de medicinas que ayudan al propio sistema inmunitario de la persona a identificar y destruir a las células cancerosas con más eficacia. Esta terapia se puede utilizar para tratar a algunas personas con cáncer de esófago.

Inhibidores de puestos de control inmunitarios.

Una característica importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar que él mismo ataque a otras células normales en el cuerpo. Para hacer esto, el sistema inmunitario utiliza “puestos de control” que son proteínas en las células inmunitarias que necesitan ser activadas (o desactivadas) para iniciar una respuesta inmunitaria. En ocasiones, las células cancerosas usan estos puestos de control para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario.

Los medicamentos inhibidores de puestos de control inmunitarios se dirigen a estas proteínas de puestos de control, lo que ayuda a restaurar la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas del esófago.

Inhibidores de PD-1

El pembrolizumab (Keytruda) y el nivolumab (Opdivo) son medicamentos que tienen como blanco a la PD-1, una proteína en las células T (un tipo de célula del sistema inmunitario). Normalmente la proteína PD-1 ayuda a impedir que las células T ataquen a otras células en el cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Esto puede disminuir el tamaño de algunos tumores o desacelerar el crecimiento.

El pembrolizumab se puede utilizar para tratar algunos casos de cáncer de esófago avanzado o cánceres avanzados de la unión gastroesofágica (GEJ), generalmente cuando otros tratamientos como la cirugía o la quimiorradiación (quimioterapia y radioterapia en conjunto) no pueden emplearse. El pembrolizumab podría emplearse por sí solo o junto con la quimioterapia, dependiendo de la situación.

En algunos casos, cuando no hay otras opciones de tratamiento disponibles, este medicamento se puede utilizar en personas cuyo cáncer ha dado positivo para cambios genéticos específicos, como un alto nivel de *inestabilidad de microsatélites* (MSI-H) o cambios en uno de los genes de *reparación de discordancias* (MMR).



El pembrolizumab puede emplearse también junto con la quimioterapia, así como con el medicamento de terapia dirigida trastuzumab como primer tratamiento en personas con cáncer avanzado en la unión gastroesofágica que hayan dado positivo a HER2.

Este medicamento se administra por infusión intravenosa (IV), por lo general una vez cada 3 o 6 semanas.

El nivolumab puede emplearse en diversas situaciones:

Puede usarse en personas con cáncer de esófago o en el caso de cáncer avanzado en la unión gastroesofágica (JEG) que hayan recibido quimioterapia y radioterapia antes de la cirugía si las pruebas de laboratorio tras la cirugía indican que puede que algo de cáncer aún haya quedado en el paciente.

Puede usarse por sí solo en personas con cáncer esofágico de células escamosas en etapa avanzada, por lo general después de haber probado con la quimioterapia.

Puede usarse junto con la quimioterapia como parte del primer tratamiento en personas con cáncer esofágico de células basales en etapa avanzada en cuyos casos puede ayudar a prolongar la vida de los pacientes.

Puede usarse junto con ipilimumab como parte de primer tratamiento en personas con cáncer esofágico de células escamosas en etapa avanzada en cuyos casos puede ayudar a prolongar la vida de los pacientes. Puede usarse junto con la quimioterapia en personas con adenocarcinoma avanzado del esófago o en el caso de cáncer avanzado en la unión gastroesofágica.

Este medicamento se administra a través de infusión intravenosa, por lo general una vez cada 2, 3 o 4 semanas.

Inhibidor de CTLA-4 El ipilimumab (Yervoy) es otro medicamento que estimula la respuesta inmunitaria del cuerpo, pero va dirigido hacia otro objetivo bloqueando a la CTLA-4, otra proteína de las células T que normalmente ayudan a que se mantengan controladas.

Puede usarse con el nivolumab como primera opción para tratar el cáncer esofágico de células escamosas en etapa avanzada que no haya podido ser extraído mediante cirugía o que se haya propagado hacia otras partes del cuerpo.

La aplicación de este medicamento es mediante infusión por vía intravenosa, por lo general cada 6 meses al administrarse en conjunto con el nivolumab

Reacciones a la infusión: algunas personas pueden presentar una reacción a la infusión mientras reciben este medicamento. Esto es como una reacción alérgica y puede incluir fiebre, escalofríos, enrojecimiento de la cara, erupciones en la piel, comezón de la piel, sensación de mareo, respiración sibilante y dificultad para respirar.

Reacciones autoinmunes: este medicamento esencialmente retira los frenos del sistema inmunitario del organismo. Causando problemas graves e incluso fatales en los pulmones, los intestinos, el hígado, las glándulas productoras de hormonas, los riñones, la piel u otros órganos (6).

TRATAMIENTO PALIATIVO

Está orientado a reducir la obstrucción esofágica lo suficiente para permitir la ingesta oral. El sufrimiento causado por la obstrucción esofágica puede ser significativo, con salivación y aspiración recurrente. Las opciones incluyen procedimientos de dilatación manual (sondaje), tutores introducidos por vía oral, radioterapia, fotocoagulación con láser y terapia fotodinámica. En algunos casos, se requiere una esofagostomía cervical con yeyunostomía de alimentación.

El alivio inducido por la dilatación esofágica rara vez persiste más de algunos días. Los tutores flexibles con malla metálica son más eficaces para mantener la permeabilidad esofágica.



Algunos modelos revestidos de plástico también pueden utilizarse para ocluir fistulas traqueoesofágicas malignas, y existen algunos con una válvula que impiden el reflujo cuando se debe colocar el tutor cerca del esfínter esofágico inferior.

El tratamiento láser endoscópico puede paliar la disfagia al crear un conducto central a través del tumor, y el procedimiento puede repetirse si es necesario. La terapia fotodinámica utiliza una inyección de porfímero de sodio, un derivado de la hematoporfirina que es captado por los tejidos y actúa como un fotosensibilizador. Cuando es activada por un haz de láser dirigido al tumor, esta sustancia libera singletes de oxígeno citotóxicos que destruyen las células tumorales. Los pacientes que reciben este tratamiento deben evitar la exposición al sol durante 6 semanas después del tratamiento, porque la piel también está sensibilizada a la luz (5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed.; Chapter 78 - Cancer of the Esophagus. Disponible en: [http:// www.mdconsult.com/das/search/ landingpagere](http://www.mdconsult.com/das/search/landingpagere).
2. Aguilera, L. Alberdi, F., Asensio, JI., Bengoetxea, I., Bujanda, L), Díez del Val, I., Elorza, JL., Fernández, I., Gil, I., Lacasta, A., Larburu, S., C., Loiola, F., Mendoza, M., Merino, C., Mínguez, J., Oleagoitia, JM., Ortiz de Urbina, L., Trugeda, MS., Urdapilleta, G., Zabarte, M. Hospital Donostia Clínica V San Sebastián (Bilbao) Hospital de Cruces Hospital Marqués de Valdecilla Instituto Oncológico (San Sebastián) Hospital de Basurto (Bilbao). Disponible en: [http://www.aecirujanos.es/secciones/ cirugia_esofagogastrica/consenso_cancer_esofago.pdf](http://www.aecirujanos.es/secciones/cirugia_esofagogastrica/consenso_cancer_esofago.pdf).
3. Ahmed, D., Adelstein T., Cáncer Esofágico, Current Clinical Medicine, 2nd ed., Disponible en [http:// www.mdconsult.com/das/search/ landingpagere](http://www.mdconsult.com/das/search/landingpagere)results.
4. Ayala, R., Graciani, A., López, C., Morando, F., Cáncer de Esófago: Revisión. Revista de Postgrado de la Cátedra de Medicina. N° 175 –noviembre 2007. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista175/5_175.pdf
5. Barrera, J., Cantero, A., Mederos, O., Menchaca, J., Romero, C., Valdés, J., Resultados quirúrgicos en el Cáncer de Esófago y Cardias. Hospital Comandante Manuel Fajardo. Disponible en: www.sld.cu/revistas/onc/vol16_2_00/onc08200.Pdf.
6. Wang H, Xuan T, Chen Y, et al: Investigative therapy for advanced esophageal cancer using the option for combined immunotherapy and chemotherapy. Immunotherapy 12(10):697–703, 2020. doi: 10.2217/imt-2020-006