

Gloria Fernández Esparrach, Antoni Castells Garangou*

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic, Barcelona

* IDIBAPS, CIBERehd

Epidemiología

El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente en el mundo. En 2010, el número estimado de nuevos casos en Estados Unidos fue de 16.640 y el de muertes por CE de 14.500. Se trata de un cáncer endémico en muchos países desarrollados y su incidencia es de las más variables, siendo sesenta veces superior en las regiones con una incidencia más elevada. Las áreas de prevalencia más elevadas son el sudeste de África, Irán, India y China (el "cinturón asiático del cáncer de esófago") con unas tasas de incidencia de hasta los 20-30 casos/10⁵ habitantes. En determinadas regiones de esas áreas geográficas superan los 150 casos/10⁵ habitantes. El riesgo aumenta con la edad, siendo la media de 67 años en el momento del diagnóstico.

Más del 90% de los tumores malignos del esófago corresponden a carcinoma escamoso (CEE) y adenocarcinoma (AE). En raras ocasiones, otros carcinomas, melanomas, leiomiomas, carcinoides y linfomas pueden asentar en la pared esofágica. Aproximadamente el 75% de los AE se localizan en el esófago distal mientras que el CEE suele afectar al tercio medio o distal.

La incidencia global del CE en los países occidentales ha experimentado un incremento del 15-20% durante las últimas tres décadas. Durante este período se ha producido, además, un cambio en el patrón histológico. En 1975, el 75% de los tumores malignos del esófago correspondían a CEE y el 25% restante a AE. Desde entonces, se ha observado un descenso de la incidencia del CEE, junto con un aumento de la del AE superior al 45%. En la actualidad, en EE.UU. se diagnostica un mayor número de casos de AE que de CEE¹. Variaciones en el hábito tabáquico y dietético, así como la mayor prevalencia de obesidad

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Identificar los factores de riesgo del cáncer esofágico para establecer una profilaxis primaria adecuada.
- » Reconocer los signos clínicos de sospecha y establecer la estrategia diagnóstica idónea.
- » Proporcionar los conocimientos básicos de las pautas actuales de tratamiento.

REFERENCIAS CLAVE

1. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
2. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50:v1-v23.
3. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN. Gastrointestinal and liver tumors. Berlín, Springer, 2004.
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology. *Esophageal cancer*. v.2.2010.

y el uso de algunos medicamentos pueden haber contribuido a estos cambios.

Etiología

Los factores que constituyen un factor de riesgo común para el desarrollo de ambos tipos de tumores son^{2,3}:

- » **Tabaco:** el humo de los cigarrillos contiene un elevado número de nitrosaminas, hidrocarbu-

Sección 2. Esófago

ros aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, aldehídos y fenoles que pueden contribuir a la carcinogénesis esofágica. En este sentido, existe una asociación entre la duración del hábito tabáquico y la incidencia de CEE y AE.

- 】 **Radioterapia:** la radioterapia a nivel del mediastino empleada en el tratamiento del cáncer de mama o linfoma predispone al CE. Éste puede aparecer al cabo de diez años o incluso más desde la exposición a la radiación.

Otros factores comportan riesgo solo para un determinado tipo de tumor:

Carcinoma escamoso

- 】 **Irritación crónica:** una ingesta importante de alcohol, especialmente en combinación con el tabaco, aumenta el riesgo de CEE, así como de neoplasias de cabeza y cuello. Otras causas de irritación crónica esofágica incluyen la acalasia y los divertículos esofágicos (en los últimos la comida queda retenida y sometida a fenómenos de fermentación bacteriana, desencadenando varios mecanismos de irritación química), el consumo de bebidas extremadamente calientes (café, té) y los cáusticos. En el último caso, el cáncer puede aparecer hasta 30-40 años después de la ingesta del agente corrosivo y, a menudo, asienta sobre una estenosis previa (capítulo 13).
- 】 **Predisposición genética:** la tilosis o queratoderma palmoplantar no epidermolítico es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente causada por mutaciones en un gen supresor

localizado en el cromosoma 17. Se caracteriza por hiperqueratosis palmoplantar y fragilidad de la mucosa oral. Este síndrome se asocia a un riesgo próximo al 95% de desarrollar CEE a los setenta años de edad.

- 】 **Otros:** la incidencia del CEE es inversamente proporcional al estatus social, siendo mucho más frecuente en áreas geográficas desfavorecidas. Las dietas pobres en verdura fresca y frutas (a través de un déficit de riboflavina y vitamina A) y la presencia de aflatoxinas o nitrosaminas en determinados alimentos son también factores de riesgo. El síndrome de Plummer-Vinson, caracterizado por disfagia, anemia ferropénica y membranas esofágicas, es excepcional en el momento actual en nuestro medio debido a la mejora nutricional.

Adenocarcinoma

- 】 **Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** los individuos con síntomas recurrentes de reflujo poseen un riesgo ocho veces superior de desarrollar un AE. Los fármacos que relajan el esfínter esofágico inferior y favorecen el reflujo (anticolinérgicos, aminofilinas, betabloqueantes, etc.) pueden contribuir a su aparición. Se ha sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* podría disminuir la probabilidad de presentar una enfermedad por reflujo gastroesofágico, pudiendo constituir un factor de protección para el desarrollo de AE.
- 】 **Sexo:** el AE es más frecuente en hombres que en mujeres. Independientemente de la edad, el riesgo de una mujer con clínica de reflujo gastroesofágico de desarrollar AE es menor que el de un varón que no presenta síntomas de reflujo.
- 】 **Obesidad:** el aumento de la obesidad en los países occidentales se ha relacionado con el incremento de la incidencia de AE. Se ha postulado que la obesidad incrementaría la presión intraabdominal y, consecuentemente, el reflujo gastroesofágico.
- 】 **Esófago de Barrett:** el esófago de Barrett se caracteriza por la sustitución del epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar gástrico con metaplasia intestinal (figura 1). Se presenta en un 5-10% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico aunque ocasionalmente puede aparecer en pacientes sin síntomas de reflujo. Los pacientes con esófago de

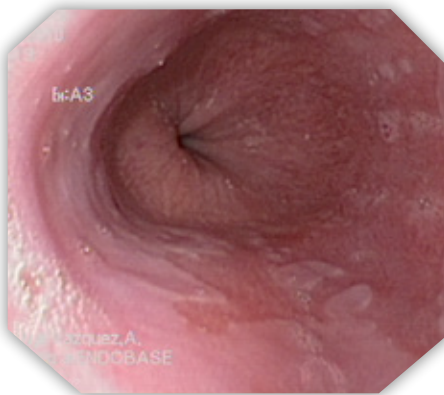


Figura 1. Imagen endoscópica de un paciente con un esófago de Barrett con una extensión circunferencial de 1 cm y máxima de 3 cm (clasificación de Praga C1M3).

Barrett poseen un riesgo elevado de AE (de 30 a 125 veces superior al de la población sana), con un índice anual de transformación neoplásica de 0,5%, aproximadamente.

- Factores genéticos:** los cambios moleculares y genéticos que sustentan el desarrollo del esófago de Barrett y ulterior AE no están bien establecidos en la actualidad. Se han identificado diversos genes potencialmente implicados (*COX2*, *Bcl-2*, *TP53*, *p16*, *p27*, *ciclina D1*, *RB*, *EGF*, *erb-2*, *alfa* y *beta catenina*), así como pérdidas (4q, 5q, 9p y 18q) y ganancias (8q, 17q y 20q) cromosómicas y, en ocasiones, amplificaciones génicas (7, 8 y 17 q).

Presentación clínica

Los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico son disfagia, dolor y pérdida de peso. Estas manifestaciones acostumbran a traducir la presencia de una neoplasia avanzada. La disfagia suele ser de tipo mecánico y de carácter progresivo, primero para sólidos y posteriormente para líquidos. Muchos pacientes refieren sensación de enclavamiento tras la ingesta. Es frecuente el antecedente de sintomatología relacionada con el reflujo gastroesofágico. La disfonía debe sugerir afectación del nervio recurrente. Otros síntomas como hipo secundario a afectación diafragmática por invasión transmural, sialorrea, regurgitación, odinofagia y anorexia son manifestaciones que contribuyen a la desnutrición del paciente. La pérdida de más de un 10% de la masa corporal constituye un factor independiente de mal pronóstico. En estadios avanzados, el paciente puede referir dolor retroesternal o epigástrico de gran intensidad. Ello suele ser un sig-

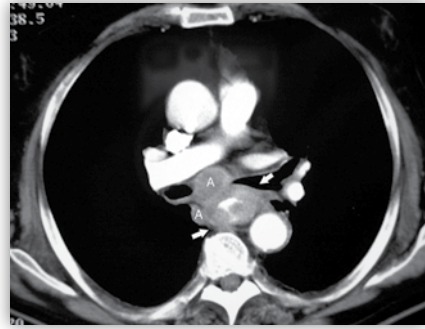


Figura 2. La presencia de dolor torácico retroesternal suele ser síntoma de un tumor localmente avanzado. La imagen corresponde al TC torácico de un paciente con un carcinoma escamoso en esófago medio. Se observa un engrosamiento de la pared del esófago (flechas) junto con la presencia de adenopatías mediastínicas (A).

no inequívoco de invasión mediastínica (figura 2). Otros pacientes refieren sintomatología respiratoria secundaria a una fístula esofagotraqueal, o hemorragia digestiva. La presencia de dolores óseos obliga a descartar la presencia de metástasis óseas.

El examen físico es habitualmente poco específico, siendo el signo más frecuente un grado variable de desnutrición. A menudo se observan adenopatías, particularmente en la fosa supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow), hepatomegalia y derrame pleural. Todos ellos son indicadores de enfermedad metastásica.

Diagnóstico

La endoscopia digestiva alta es la técnica diagnóstica de elección y debe realizarse ante cualquiera

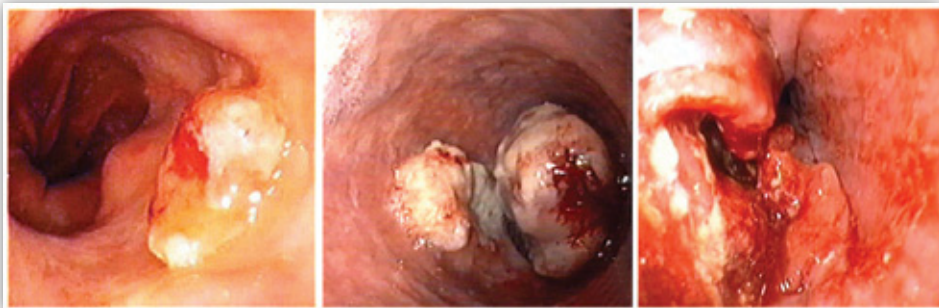


Figura 3. Imágenes endoscópicas de cáncer de esófago. A) Adenocarcinoma sobre esófago de Barrett. Por ecoendoscopia se apreció infiltración de la submucosa (T1N0M0). B) Neoformación vegetante y estenosante en esófago distal (adenocarcinoma). C) Neoformación ulcerada en esófago medio (carcinoma escamoso).

Sección 2. Esófago

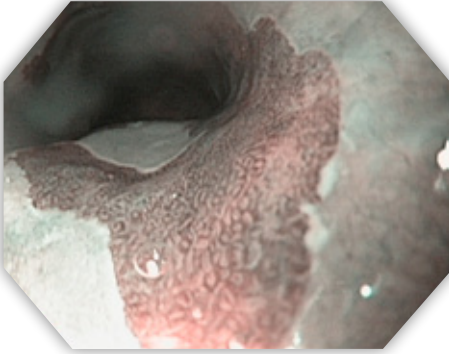


Figura 4. Imagen de un esófago de Barrett con *Narrow Band Imaging* (NBI): la exploración con luz azul realza los patrones mucoso y vascular que, en este caso, no muestran anomalías.

de los signos de alarma antes mencionados²⁴. Esta exploración permite observar alteraciones en la superficie de la mucosa y obtener biopsias para la confirmación histológica (figura 3). Las técnicas de cromoendoscopia (azul de toluidina, solución yodada de Lugol y otras) y el *Narrow Band Imaging* (NBI) pueden ser útiles para el diagnóstico de lesiones precoces (figura 4). El esofagograma con bario permite establecer la extensión local de la lesión, en especial cuando existe una estenosis infranqueable con el endoscopio (figura 5).

La estadificación se realiza mediante tomografía computarizada toracoabdominal (TC), si bien esta exploración tiene limitaciones para evaluar la profundidad de la invasión tumoral local o la afectación ganglionar. Con el fin de soslayar estas limitaciones, en los pacientes con CE potencialmente resecable debe efectuarse una ultrasonografía endoscópica (UE). Esta técnica permite establecer el grado de penetración transmural con una precisión del 80-90% y la afectación de ganglios regionales con una precisión del 70-80% (figura 6). Ello es especialmente importante cuando se valora la posibilidad de realizar tratamientos neoadyuvantes. La probabilidad de detectar metástasis ganglionares aumenta con la utilización de la punción aspirativa con aguja fina guiada por UE (precisión diagnóstica del 90%). La broncoscopia es necesaria para descartar invasión traqueobronquial, especialmente cuando se contempla la opción quirúrgica o antes de realizar tratamiento quimioterápico o radioterápico, a fin de valorar el riesgo de inducir fístulas esofagotraqueobronquiales.

La tomografía con emisión de positrones está siendo utilizada de forma creciente para detectar enfermedad metastásica. Estudios recientes sugieren que esta exploración puede detectar la presencia de metástasis en el 15% de los pacientes en los que se ha descartado esta eventualidad mediante las técnicas convencionales. Los marcadores tumora-

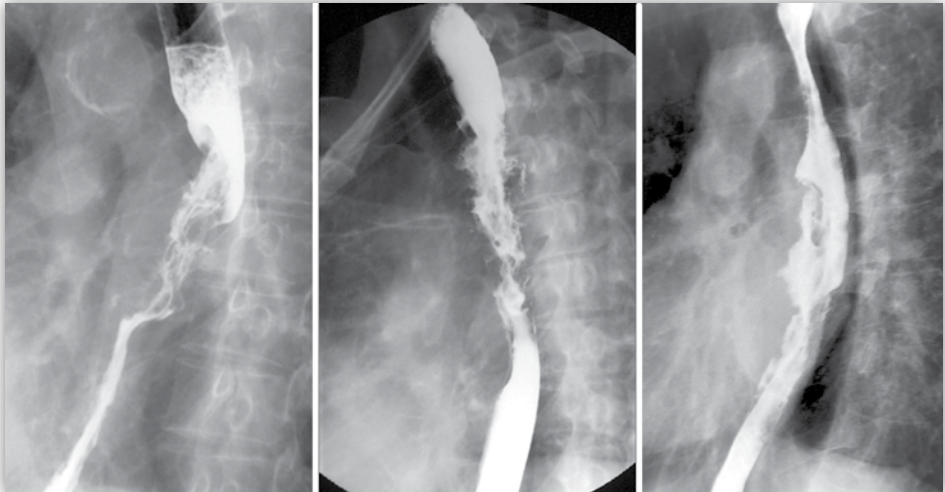


Figura 5. Imágenes radiológicas de un carcinoma del esófago. La imagen de la izquierda muestra un defecto de repleción en el esófago medio y una estenosis en el extremo distal. La imagen de la derecha muestra un segmento de bordes anfractuados claramente sugestivos de infiltración neoplásica.

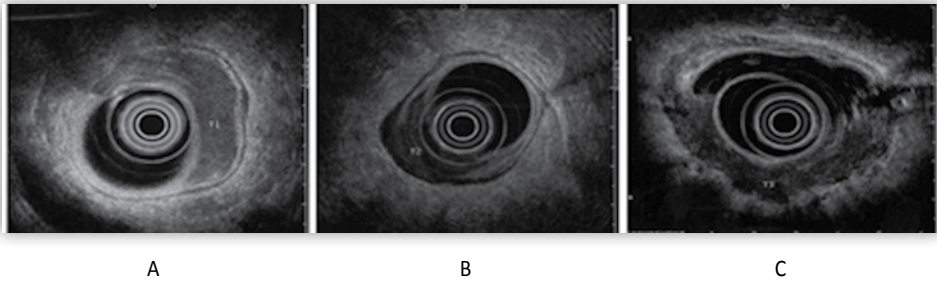


Figura 6. Imágenes ecoendoscópicas de cáncer de esófago. A) El tumor afecta la mucosa y no se puede descartar afectación de la submucosa (T1). B) El tumor infiltra todas las capas hasta la muscular propia sin sobrepasarla (T2). C) Se aprecia infiltración de la pared gástrica del fundus hasta la serosa (T3).

les (antígeno carcinoembrionario, CA19-9 y CA125) poseen una baja sensibilidad y especificidad, por lo que son de poca utilidad en el cribado, predicción de la respuesta, valoración pronóstica y seguimiento del CE.

Estadio y pronóstico

El estadio del CE se establece de acuerdo a la clasificación TNM (tabla 1), la cual tiene en cuenta las características del tumor primario, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia⁵. Alrededor de un 50% de los pacientes presentan enfermedad irreseccable o metastásica en el

momento del diagnóstico. Además, en menos del 60% de los pacientes con cáncer resecable va a ser posible realizar una resección curativa. De manera global, la supervivencia a cinco años es inferior al 20%. Tras una cirugía radical, la supervivencia a cinco años es del 95% en el estadio 0, 50-80% en el estadio I, 30-40% en el estadio IIA, 10-30% en el estadio IIB y 10-15% en el estadio III. Los pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) tratados con quimioterapia paliativa tienen una media de supervivencia inferior a doce meses.

Entre las variables con valor predictivo en relación con la supervivencia destacan la pérdida de peso

TABLA 1. Clasificación TNM en el cáncer de esófago

Clasificación TNM		Estadios			
Tumor primario		0	Tis	N0	M0
T0	sin evidencia de tumor primario	I	T1	N0	M0
Tis	carcinoma <i>in situ</i>	IIA	T2	N0	M0
T1	invasión de la lámina propia o de la submucosa		T3	N0	M0
T2	invasión de la muscular propia	IIB	T1	N1	M0
T3	invasión de la adventicia		T2	N1	M0
T4	invasión de las estructuras adyacentes	III	T3	N1	M0
			T4	N0-1	M0
Afectación ganglionar		IVA	T1-4	N0-1	M1a
N0	ausencia	IVB	T1-4	N0-1	M1b
N1	afectación de los ganglios regionales				
Metástasis					
M0	ausencia				
M1a	afectación de los ganglios celíacos o cervicales				
M1b	presencia de metástasis a distancia				

superior al 10%, la disfagia, el tamaño del tumor, la edad avanzada y la presencia de micrometástasis ganglionares identificadas mediante técnicas inmunohistoquímicas. Recientemente, se ha propuesto un índice pronóstico que combina niveles de proteína C reactiva, peso perdido y estadio TNM.

Prevencciones primaria y secundaria

Los dos pilares más importantes en la profilaxis primaria del CE son el abandono del hábito tabáquico y la moderación en el consumo de alcohol. En este sentido, el riesgo de CEE se reduce de forma significativa, diez años después del abandono del hábito tabáquico, mientras que son necesarios treinta años para que se observe un efecto similar en relación con el AE. Por otra parte, se ha sugerido que el consumo de frutas y vegetales frescos podría reducir el riesgo de CE.

Excepto en áreas de alto riesgo, la relativa baja incidencia del CE, la ausencia de sintomatología precoz y la rareza de las formas hereditarias hacen inviable una estrategia de cribado poblacional. Distinto es el caso de los pacientes con esófago de Barrett que son claramente tributarios de un programa de cribado mediante la realización de un seguimiento endoscópico periódico ya que la incidencia de displasia de bajo grado, de alto grado y de cáncer es de 4%, 1% y 0,5% por año, respectivamente. La mayoría de las recomendaciones abogan por la realización de una endoscopia alta cada 2-4 años en ausencia de displasia epitelial, y más frecuentemente si se detecta displasia de bajo grado (ver capítulo 11: “La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones”).

Es bien conocido que la administración de inhibidores de la bomba de protones mejora los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y consigue una reparación completa de la mucosa de pacientes con esofagitis péptica, pero no es efectiva para revertir la metaplasia del tratamiento del esófago de Barrett. Por otro lado, y tal como se ha demostrado en un estudio retrospectivo reciente, el uso diario de dosis variables de Aspirina® durante un mínimo de cinco años ha demostrado reducir la mortalidad por AE (HR 0,36; rango 0,21-0,63). El tratamiento ablativo con radiofrecuencia consigue el restablecimiento de la mucosa esofágica normal casi en el 100% de los pacientes con esófago de Barrett a los cinco años del tratamiento inicial. La detección de displasia de alto grado (carcinoma *in situ*) en pacientes con esófago de Barrett es indica-

ción de tratamiento resectivo. En los últimos años se ha demostrado la eficacia de la mucosectomía endoscópica y, más recientemente, del tratamiento ablativo con radiofrecuencia⁶. Este último, tiene menos complicaciones que la mucosectomía extensa y es igual de efectivo. Si no se efectúa ningún tratamiento, la probabilidad de CE invasivo a los tres años es del 50%.

Tratamiento del cáncer de esófago localizado

El pronóstico global de los pacientes con CE no se ha visto modificado sustancialmente en los últimos años a pesar de la introducción de las nuevas modalidades terapéuticas. Ello se debe, fundamentalmente, a que el diagnóstico sigue efectuándose en fases avanzadas de la enfermedad⁵. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía han disminuido sustancialmente gracias a la mejora en las técnicas de estadificación, selección de pacientes y experiencia quirúrgica.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes con tumores en estadios iniciales (T1-T2N0M0) siendo la modalidad más frecuente la esofagectomía total o subtotal con linfadenectomía y reconstrucción del tránsito mediante una gastroplastia o coloplastia⁷. La morbimortalidad perioperatoria tiene relación con la experiencia del equipo quirúrgico. Un estudio reciente demuestra que la mortalidad oscila entre 3 y 12% en función del número de esofagectomías realizadas (más o menos de cinco al año, respectivamente). La morbilidad operatoria oscila entre 30 y 50%. Las complicaciones más frecuentes son pulmonares (atelectasia, neumonías), cardíacas (arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), infecciones y fugas del asa anastomótica.

La mucosectomía endoscópica es una terapéutica mínimamente invasiva del tracto gastrointestinal y está siendo usada como tratamiento del CEE superficial en Japón aunque en los últimos años ha ganado aceptación en los países occidentales. Las indicaciones de mucosectomía incluyen CEE bien o moderadamente diferenciado limitado a la lámina propia y con ausencia de invasión venosa o linfática⁶.

La radioterapia como alternativa al tratamiento quirúrgico ha sido evaluada en pacientes con CEE y contraindicaciones para la cirugía⁷. Una revisión de estudios no controlados sugería una supervivencia a los cinco años similar a la de los pacientes ope-

rados. Sin embargo, era menos eficaz en el tratamiento de la disfagia y se asociaba a la aparición de fistulas esofagotraqueales.

La utilidad de la quimioterapia preoperatoria⁷ (habitualmente cisplatino y 5-fluoruracilo) ha sido evaluada en dos estudios multicéntricos con resultados dispares. En uno de ellos realizado en EE.UU. no se observaron diferencias en la supervivencia, mientras que en un segundo estudio efectuado en Gran Bretaña se constató un incremento de la supervivencia a los dos años (34% con cirugía sola *versus* 43% con tratamiento combinado).

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la utilidad del tratamiento neoadyuvante mediante combinación de radioterapia y quimioterapia previa a la cirugía, demostrando un beneficio en términos de reseccabilidad, supervivencia libre de enfermedad y desarrollo de metástasis a distancia, pero no en relación con la supervivencia global.

La quimioterapia y radioterapia postoperatoria se utilizan frecuentemente en pacientes con afectación de los márgenes de resección aunque no se ha demostrado de forma inequívoca un efecto beneficioso de esta estrategia.

Tratamiento del cáncer de esófago avanzado

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento paliativo con la que se consigue un control local del

tumor en el 25-35% de los casos con una supervivencia de aproximadamente cinco meses⁷.

La quimioterapia mediante administración de 5-fluoruracilo o irinotecan consigue una respuesta parcial (reducción del 50% del tamaño tumoral) en el 15-30% de los pacientes con CE avanzado. La combinación de cisplatino a estos fármacos podría incrementar la tasa de respuestas hasta el 35-55%. Otras combinaciones podrían incluso conseguir un mayor efecto antitumoral pero a expensas de una toxicidad muy elevada. Aunque el tratamiento quimioterápico puede paliar los síntomas en una proporción significativa de pacientes, no aporta ningún beneficio en términos de supervivencia⁶.

Tratamiento sintomático

】 **Disfagia y obstrucción.** La cirugía ofrece la mejor paliación y la más rápida en el tratamiento de la disfagia en pacientes con CE localizado. En pacientes con enfermedad irresecable, la administración de quimioterapia parece ser tan eficaz como la radioterapia en la paliación de la disfagia, pudiendo ejercer además un efecto antitumoral a nivel metastásico. Con la quimioterapia cabe esperar una mejoría o resolución de la disfagia en el 70-90% de los pacientes tras 2-6 semanas de tratamiento. Otras alternativas que pueden paliar la disfagia incluyen la dilatación con balón, la terapia fotodinámica, la ablación con láser o la colocación de una prótesis esofágica (figura 7). Esta última representa la opción más coste-efectiva. No obstante, las prótesis esofágicas

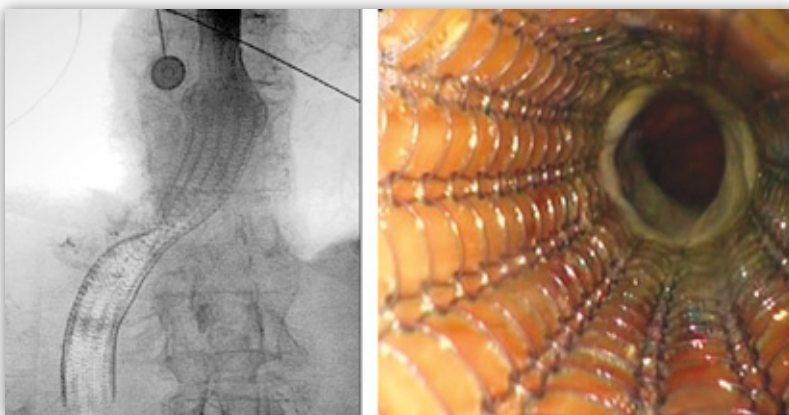


Figura 7. Prótesis enteral cubierta colocada para el tratamiento paliativo de la disfagia de un paciente con un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

pueden favorecer el reflujo ácido si se extienden más allá de la unión gastroesofágica.

- 】 **Fístula traqueo-esofágica.** La reciente introducción de las prótesis metálicas autoexpandibles recubiertas ha revolucionado el manejo de esta complicación, siendo en la actualidad el tratamiento de elección.

Resumen

El cáncer del esófago es el octavo cáncer más frecuente en el mundo, siendo menos frecuente en la mujer. Su incidencia estimada en el 2010 en Estados Unidos fue de 16.640 y el número de muertes por CE de 14.500. Aunque el carcinoma escamoso sigue siendo el tipo histológico más frecuente, la incidencia de adenocarcinoma ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años. Ello probablemente guarde relación con la elevada prevalencia de esófago de Barrett que complica la evolución de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El hábito de fumar y de beber alcohol constituyen reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso. El pronóstico de este tumor sigue siendo infausto, debido a que el diagnóstico suele efectuarse en estadios avanzados, cuando la exéresis quirúrgica ya no es viable. Evitar el consumo de tabaco y alcohol y llevar a cabo un cribado periódico del esófago de Barrett constituyen las mejores estrategias de prevención.

Bibliografía

1. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK *et al.* Esophageal cancer: results of a American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000; 190:562-72.
2. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2241-52.
3. Rustgi AK. Gastrointestinal cancers. Filadelfia, Saunders, 2003.
4. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002; 50:v1-v23.
5. Rice TW, Adelstein DJ. Precise clinical staging allows treatment modifications of patients with esophageal carcinoma. *Oncology* 1997; 11:58-62.
6. McCann P, Stafinski T, Wong C, Menon D. The safety and effectiveness of endoscopic and non-endoscopic approaches to the management of early esophageal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37:11-62.
7. NCCN Practice Guidelines in Oncology. *Esophageal cancer*. v.2.2010.