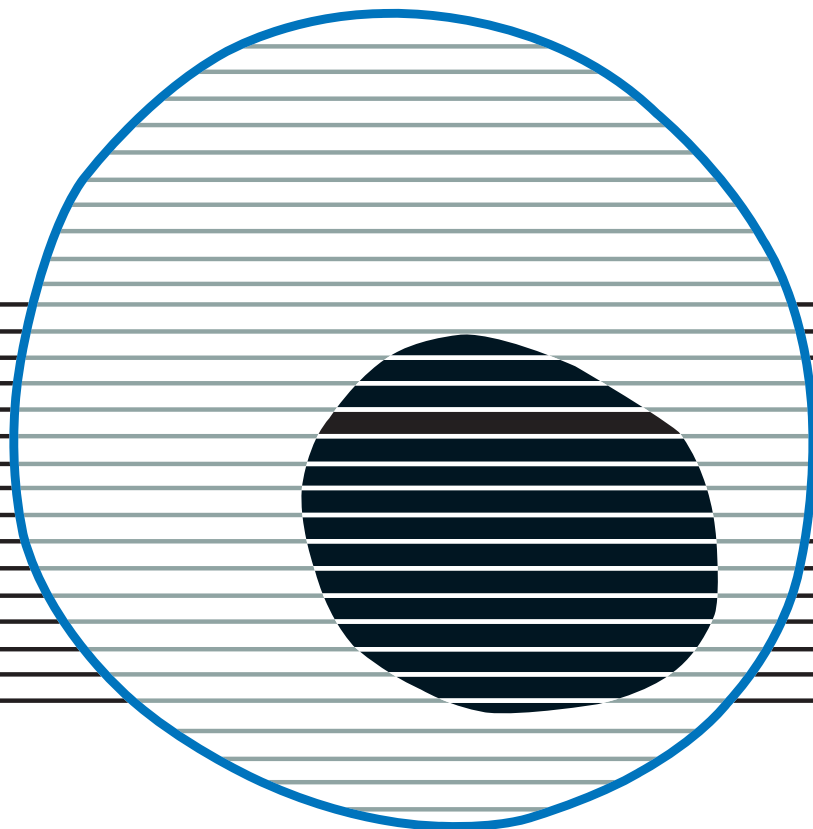


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE ESÓFAGO

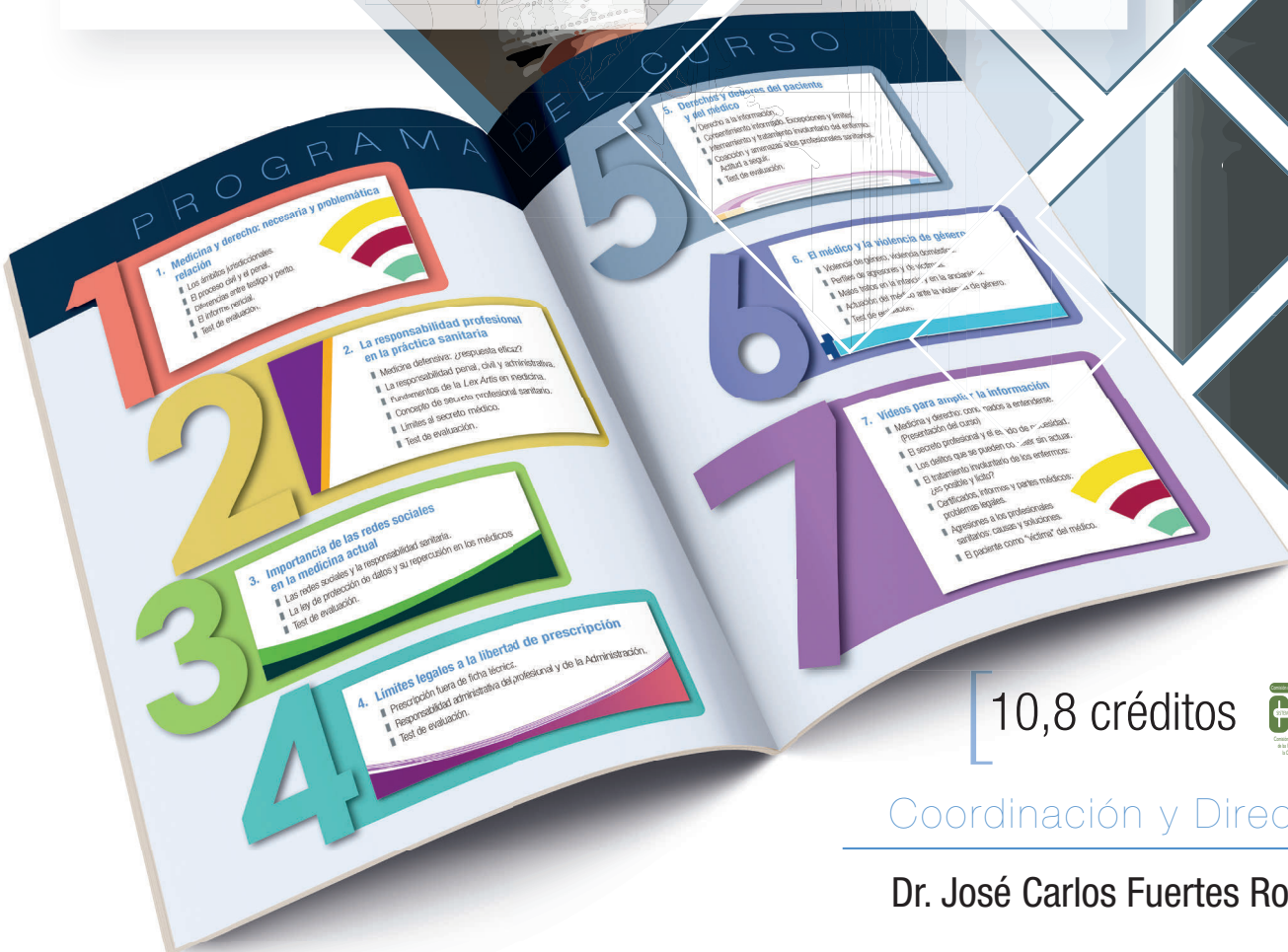
VOL. 35. NÚM. 3, 2021



2.^a
EDICIÓN

MEDICINA Y DERECHO

Conceptos básicos para sobrevivir
a la práctica diaria



10,8 créditos



Coordinación y Dirección

Dr. José Carlos Fuertes Rocañín

Del 26/04/2021 al 26/04/2022

Organiza



Patrocina



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS

revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

NÚM. 3

Epidemiología del cáncer de esófago Q. Arroyo-Martínez	87
Diagnóstico y tratamiento endoscópico del cáncer de esófago M. González-Haba Ruiz, B. Agudo Castillo	97
Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago C. Viyuela García, A. Membrives Obrero, Á. Arjona Sánchez	105
Quimiorradiación del cáncer de esófago B. Navalpotro, J. Garre, J. Giralt	116
Quimioterapia en cáncer de esófago A. Ferrández Arias, E. Asensio Martínez, J. Gallego Plazas	122
Líneas de investigación en cáncer de esófago M. Martin-Richard	135

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 35

No. 3

Epidemiology of esophageal cancer Q. Arroyo-Martínez	87
Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal cancer M. González-Haba Ruiz, B. Agudo Castillo	97
Surgical treatment of esophageal cancer C. Viyuela García, A. Membrives Obrero, Á. Arjona Sánchez	105
Chemoradiotherapy in esophageal cancer B. Navalpotro, J. Garre, J. Giralt	116
Chemotherapy in esophageal cancer A. Ferrández Arias, E. Asensio Martínez, J. Gallego Plazas	122
New treatment research in esophageal carcinoma M. Martin-Richard	135

Epidemiología del cáncer de esófago

QUETZALIHUITL ARROYO-MARTÍNEZ

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

RESUMEN

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

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

INTRODUCCIÓN

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

ABSTRACT

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

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

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

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

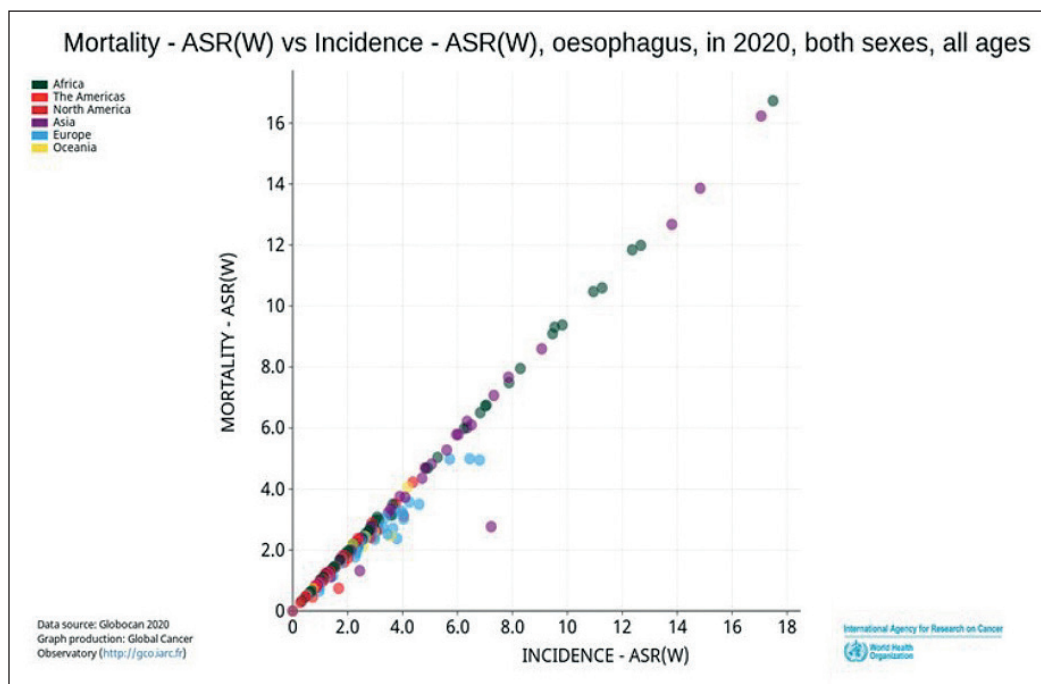


Fig. 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en 2020. ASR (“age-standardised rate” = tasa ajustada por edad). Fuente: Globocan 2020.

TIPOS DE CÁNCER DE ESÓFAGO

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

CARCINOMA EPIDERMOIDE ESOFÁGICO

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

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

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

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

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CARCINOMA ESOFÁGICO ESCAMOSO

Historia familiar

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

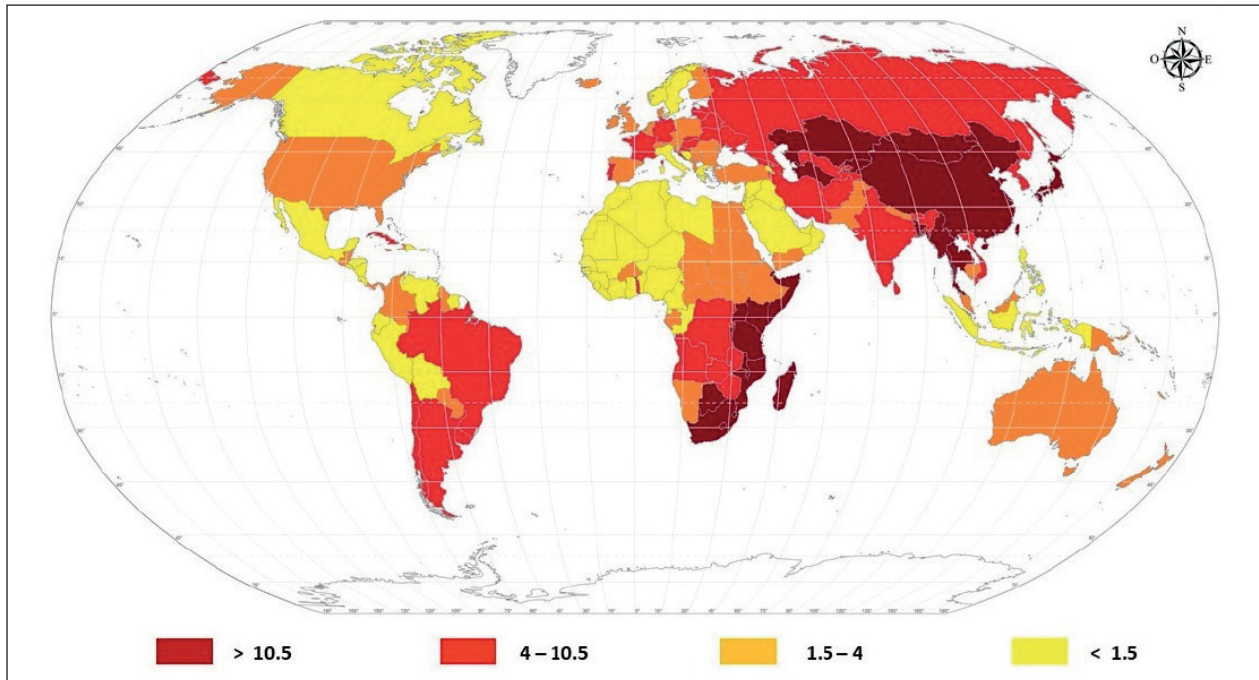


Fig. 2. Distribución mundial de la tasa de incidencia ajustada para carcinoma esofágico escamoso. Valores expresados en número de casos/100 000 habitantes.

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

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

Dieta y nutrición

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

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

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

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

Alcohol y tabaco

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

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

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

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

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

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

Otros factores asociados

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

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

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

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

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

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

ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

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

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

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

Edad

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

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

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

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

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

Sexo

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

Raza

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

Esófago de Barrett

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

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

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

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

Reflujo ácido/base

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

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

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

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

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

Cirugía antirreflujo

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

Infeción por Helicobacter pylori

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

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

Nitritos salivares

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

Otros factores de riesgo modificables

Obesidad

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

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

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

Dieta

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

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

Alcohol

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

Tabaco

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

Otros

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

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

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

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

Diagnóstico y tratamiento endoscópico del cáncer de esófago

MARIANO GONZÁLEZ-HABA RUIZ, BELÉN AGUDO CASTILLO

Unidad de Endoscopias Digestivas. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

RESUMEN

El cáncer de esófago presenta una incidencia creciente en el mundo occidental, fundamentalmente el adenocarcinoma. Habitualmente se diagnostica por síntomas como disfagia, que se presenta en fases avanzadas de la enfermedad y se asocia a un mal pronóstico, mientras que en este momento no existen estrategias de cribado que hayan demostrado ser coste-efectivas. El diagnóstico endoscópico precoz puede detectar lesiones en sus fases iniciales en las que se puede conseguir un tratamiento eficaz mediante técnicas poco invasivas, mientras que la ecoendoscopia alta representa el método de elección para el estadiaje en cuanto a la infiltración en profundidad (T) o ganglionar locorregional (N), que puede determinar la indicación de abordaje endoscópico, quirúrgico o la necesidad de tratamiento neoadyuvante. Los avances en las técnicas endoscópicas de detección precoz y en tratamientos mínimamente invasivos pueden disminuir la incidencia y la carga de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Esófago de Barrett. Diagnóstico endoscópico. Ecoendoscopia. Cribado.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el octavo cáncer en frecuencia en el mundo y representa la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, especialmente a expensas de regiones menos desarrolladas (1). Según cifras de 2019, publicadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia de cáncer de esófago en España es de 2353 casos (82,3 % en varones), suponiendo el 0,85 % de todos los cánceres, el decimotercero de los tumores sólidos en varones y el decimoséptimo en mujeres.

ABSTRACT

Esophageal cancer is rapidly increasing its incidence in Western cultures, especially esophageal adenocarcinoma. Most of the patients present with symptoms like dysphagia, which is associated with advanced stage tumors and a poor prognosis. To this date, no screening program has proven to be cost-effective. Endoscopic diagnosis can identify early stage lesions amenable to minimally invasive and effective treatments, whereas endoscopic ultrasound is required for tumor depth (T) and locoregional nodal disease (N) staging, which will determine the appropriateness of endoscopic treatment, upfront surgery or neoadjuvant treatment. Recent technologic advances in endoscopic diagnostic techniques and in minimally invasive treatments like endoscopic submucosal dissection could together reduce the incidence and burden of this disease.

KEYWORDS: Barrett's esophagus. Endoscopic diagnosis. Endoscopic ultrasound. Screening.

Al hablar de cáncer esofágico debemos distinguir histológicamente dos entidades con diferente localización, epidemiología y pronóstico; el carcinoma de células escamosas (CCE) y el adenocarcinoma (AC). El CCE es la histología más común en Europa del Este y Asia, y el AC es más frecuente en América del Norte y Europa Occidental (2,3). El CCE se localiza preferentemente en tercio superior y medio esofágico y asocia peor pronóstico, mientras que más del 70 % de los AC se localizan en tercio inferior.

La endoscopia digestiva tiene un papel fundamental en el diagnóstico del cáncer de esófago. Permite la evaluación y localización de lesiones avanzadas, toma de biopsias y a través de la ecoendoscopia realizar un estadiaje locorregional preciso, así como descartar afectación no locorregional que implicaría un cambio en la estrategia terapéutica. Además, es una herramienta fundamental en el cribado para la detección de tumores en fases precoces, en las que es posible un tratamiento es más efectivo y menos invasivo. En esta estrategia de detección precoz, el objetivo es la identificación y seguimiento de esófago de Barrett (metaplasia intestinal del esófago), puesto que es la lesión precursora del AC, así como la identificación de áreas de displasia en el epitelio escamoso, precursoras del CCE. El cribado endoscópico a la población general presenta un desafío insostenible, por lo que es crucial seleccionar una población de alto riesgo como veremos a continuación. Frente a la esofagectomía quirúrgica, el tratamiento endoscópico mínimamente invasivo mediante técnicas resectivas y ablativas, se ha establecido como el tratamiento de elección en neoplasias superficiales con resultados superponibles a la cirugía y un perfil significativamente más favorable en cuanto a morbimortalidad.

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

La esofagogastroscofia es una técnica esencial para la valoración de los tumores esofágicos y permite la toma de biopsias para su tipificación histológica.

La mayoría de tumores se presentan al diagnóstico como lesiones endoluminales ulceradas, frecuentemente condicionando estenosis parcial o completa, y con un estadio avanzado al diagnóstico. Se estima que solo un cuarto de los pacientes presenta enfermedad localizada inicialmente (4).

Se deben tomar biopsias de todas las áreas sospechosas, si bien no existe un número determinado de biopsias mínimas recomendado. La endoscopia inicial debe indicar la localización de la lesión y la distancia al esfínter esofágico superior. En los tumores de la unión gastroesofágica (UGE) se debe precisar la extensión proximal y distal a ésta utilizando la clasificación topográfica de Siewert (5), basada en la localización del epicentro del tumor. De forma general, los tumores clasificados como Siewert III (epicentro entre 2 y 5 cm por debajo de la UGE) deben ser estadificados y tratados como carcinomas gástricos, mientras que los tumores de esófago inferior y la unión gastroesofágica (Siewert I y II) se incluyen en los algoritmos de cáncer de esófago y UGE (6). La elección del tratamiento inicial dependerá de un correcto estadiaje clínico que deberá ser lo más preciso posible.

CRIBADO Y DETECCIÓN PRECOZ

ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

La única lesión precoz conocida del AC es la metaplasia columnar del epitelio escamoso o esófago de Barrett (EB), una condición asociada al reflujo gastroesofágico (RGE). No existe suficiente evidencia a día de hoy para recomendar cribado poblacional de EB, sin embargo, se recomienda considerarlo en pacientes con antecedentes familiares de AC o EB o pacientes con RGE y otro factor de riesgo asociado al AC (edad > 50 años, varón, obesidad, fumador, raza blanca) (7).

La progresión de EB a AC suele ocurrir de un modo secuencial, desde displasia de bajo grado (DBG) a displasia de alto grado (DAG) y AC. El objetivo del seguimiento endoscópico en pacientes con EB se basa en la detección precoz de áreas de displasia mediante biopsias dirigidas de zonas sospechosas, así como la resección de lesiones visibles (lo que permite un estadiaje en caso de histología avanzada) (7,8). La displasia relacionada con EB a menudo pasa desapercibida en las exploraciones estándar, por ello se recomienda utilizar cromoendoscopia óptica o virtual, además del examen rutinario con luz blanca y toma de biopsias aleatorias mediante el protocolo de Seattle (9). A menudo se emplea la cromoendoscopia con ácido acético al 1,5-2,5 % en el seno de un EB. Tras su administración, la mucosa no displásica se colorea en blanco mientras que las áreas de displasia pierden dicho color en pocos segundos (10). En cuanto a la cromoendoscopia virtual existen diversos modelos: NBI (*narrow band-imaging*, Olympus), FICE (*flexible spectral imaging color enhancement*, Fujinon) o iScan (Pentax). El NBI es la técnica de cromoendoscopia más estudiada y utilizada en la práctica clínica. Un panel de expertos ha desarrollado un sistema de clasificación basado en la caracterización de los patrones de superficie del EB mediante NBI para la identificación de DAG y AC. Se evalúan los patrones vasculares y mucosos como regulares (no displásicos) o irregulares (displásicos) (11) (Fig. 1). Los factores que se relacionan con una mayor detección de lesiones en este contexto son el tiempo de inspección y el uso de endoscopios de alta resolución (12).

En el EB el intervalo de seguimiento y el momento en el que se recomienda una intervención vendrá determinado por el grado de displasia (7,8,13,14).

En el caso de esófago de Barrett sin displasia (EBSD) el riesgo de progresión a malignidad es del 0,1-0,3 % con una disminución gradual en el caso de persistir en el tiempo, por lo cual se recomienda un seguimiento endoscópico en espera de marcadores que permitan identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de progresión (14).

El diagnóstico histológico de DBG es controvertido, con una importante variabilidad interobservador, y

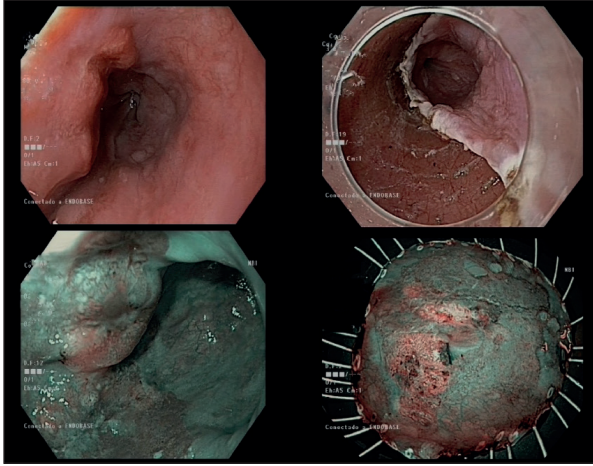


Fig. 1. Carcinoma epidermoide de esófago proximal. Imagen endoscópica (izquierda) y de disección submucosa endoscópica (DSE) (derecha). Imágenes con luz blanca (arriba) y con cromoescopia virtual (narrow band imaging- NBI) (abajo).

habitualmente suele ser sobrediagnosticada y su riesgo de progresión a DAG o AC infraestimado. Se ha observado que la DBG confirmada y mantenida en el tiempo presenta un riesgo de progresión de entre el 7-13 % anual, frente al 0,5 % descrito previamente (15). Por este motivo, se deben confirmar y revisar las muestras con DBG. En este estadio el tratamiento endoscópico mediante técnicas de ablación ha demostrado una reducción muy significativa de la progresión y por tanto debe ser ofrecido (16). El seguimiento endoscópico puede ser una alternativa en estos pacientes, con la indicación de tratamiento en caso de progresión.

El riesgo de progresión de DAG a AC se estima en torno al 5-8 % anual (13). La DAG plana es infrecuente, y en la mayoría de casos se detectan lesiones visibles en el examen endoscópico, que albergan mayor riesgo de histología más avanzada. En este estadio la estrategia se basa en la resección endoscópica inicial de lesiones visibles y la ablación del epitelio metaplásico. No se recomienda seguimiento salvo para pacientes que no sean candidatos o no deseen someterse a tratamiento endoscópico (7,13,14).

CARCINOMA ESCAMOSO

La incidencia de CCE es mucho mayor en el este de Europa y Asia, aunque varía considerablemente según regiones geográficas. La mayor incidencia se encuentra en el norte de Irán, Asia central y la región central-meridional de China (conocido como el cinturón asiático) (2). Las estrategias de cribado del CCE solo han resultado ser coste-efectivas en regiones endémicas de alta incidencia; sin embargo, puede considerarse

en pacientes con factores de riesgo, como la presencia de otra neoplasia de cabeza y cuello, acalasia de larga evolución o pacientes con importante hábito tabáquico o enólico (1,2).

La displasia escamosa, lesión precursora del CCE, tiene un aspecto muy sutil en la exploración endoscópica convencional con luz blanca. En un estudio de entorno comunitario en áreas geográficas de alto riesgo, la sensibilidad de las biopsias dirigidas para la displasia escamosa fue del 7,7 % (17). A diferencia del EB, el muestreo aleatorio en el cribado de CCE no resulta óptimo, ya que toda la mucosa esofágica puede albergar lesiones precancerosas y no sería práctico realizar un muestreo esofágico extenso. Se han investigado varias técnicas endoscópicas para mejorar la detección de displasia en poblaciones de alto riesgo, como la cromoescopia con empleo de Lugol (18) (Fig. 2). Mediante esta técnica las células inmaduras, entre ellas las neoplásicas, captan menos Lugol y se observan como áreas hipocaptantes (blanquecinas o amarillentas) en comparación con la mucosa esofágica normal, siendo además especialmente útil para la determinación superficial de los márgenes de lesiones precoces para determinar su susceptibilidad a tratamientos endoscópicos (19). Además, se recomienda el empleo de cromoescopia virtual mediante filtro NBI, ya que ha demostrado una sensibilidad similar a la exploración con luz blanca pero una mayor especificidad (20). El empleo de NBI con magnificación permite la predicción de la profundidad de invasión del carcinoma escamoso esofágico superficial mediante la caracterización de la forma, el calibre y direccionalidad de los

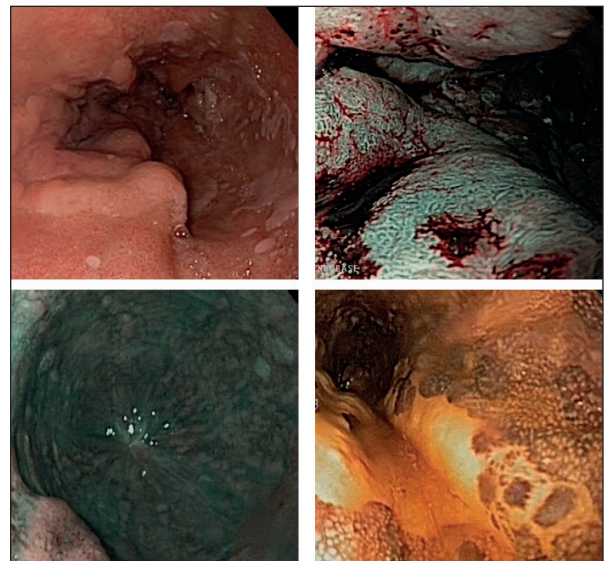


Fig. 2. Arriba: adenocarcinoma de esófago sobre esófago de Barrett, luz blanca (izquierda), NBI (derecha). Abajo: carcinoma de células escamosas, NBI (izquierda), cromoescopia con Lugol (derecha).

microvasos que penetran en la capa mucosa, también llamados IPCL (*intrapapillary capillary loops*) (21). La Japan Esophageal Society (JES) ha desarrollado un sistema de clasificación que evalúa la presencia o ausencia de cada uno de los siguientes factores morfológicos de los IPCL: curso tortuoso, dilatación, calibre irregular y variedad de formas; con el fin de predecir la profundidad de invasión profunda, aspecto esencial para decidir indicaciones de tratamiento endoscópico (22).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La indicación y los resultados del tratamiento endoscópico del cáncer de esófago vienen determinados por el riesgo de metástasis linfáticas asociadas a cada uno de los dos principales subtipos histológicos. Este riesgo es proporcional al nivel de infiltración en profundidad, la infiltración vascular o linfática microscópica y el grado de diferenciación del tumor.

La esofagectomía quirúrgica, considerada previamente de elección para ambas formas de cáncer de esófago, es una cirugía con una elevada morbilidad (hasta 30 % de complicaciones mayores como fuga anastomótica, estenosis, neumonía, etc.) y una mortalidad estimada de hasta el 6 % (23).

La resección endoscópica es una técnica mínimamente invasiva y ampliamente establecida para el tratamiento de neoplasias precoces del tubo digestivo, incluido el esófago, y con una efectividad comparable a la cirugía cuando se realiza por endoscopistas expertos y con las indicaciones apropiadas (24). Existen 2 técnicas de resección endoscópica, la resección mucosa endoscópica (RME) y la disección submucosa endoscópica (DSE). La RME se basa en la utilización de asas de diatermia para la resección de lesiones de hasta 1,5-2 cm, siendo necesario fragmentar lesiones de más tamaño. Esta limitación restringe en ocasiones la posibilidad de resecciones en bloque (R0) y conlleva una mayor tasa de recurrencias o de lesiones residuales. La DSE por otro lado permite mediante la creación de un túnel submucoso, reseccionar lesiones de casi cualquier tamaño en una única pieza y con una profundidad mayor, facilitando la evaluación de los bordes laterales y en profundidad (24). La tabla I resume las principales indicaciones y criterios de curación endoscópica en cáncer de esófago superficial.

Previo a cualquier tratamiento endoscópico debe realizarse una valoración endoscópica y clasificación de las lesiones según su morfología y su patrón superficial, y la decisión de apostar por un tipo de tratamiento u otro debe ser decidida de forma multidisciplinar y ajustada al perfil y comorbilidad del paciente.

Las técnicas ablativas más aceptadas son la ablación por radiofrecuencia (RFA), basada en la administración de energía de alta frecuencia en un corto espacio de tiempo a las capas más superficiales del esófago, y

TABLA I
CRITERIOS DE CURACIÓN ENDOSCÓPICA EN CÁNCER DE ESÓFAGO SUPERFICIAL (28-33)

Carcinoma escamoso	<ul style="list-style-type: none"> - Resección en bloque (R0) - Grado de diferenciación G1/ G2 - No infiltración linfática o vascular - Infiltración mucosa (T1a) intraepitelial (m1) o hasta la lámina propia (m2) - Infiltración mucosa (T1a) hasta <i>muscularis mucosae</i> o submucosa superficial (sm1, $\leq 200 \mu\text{m}$)*
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> - Resección en bloque (R0) - Grado de diferenciación G1/ G2 - No infiltración linfática o vascular - Infiltración mucosa (T1a) o submucosa superficial T1b, sm1 ($\leq 500 \mu\text{m}$)

*Criterio ampliado, en este caso la Japan Esophageal Society recomienda valorar cirugía adicional o quimiorradioterapia radical según el perfil del paciente.

la crioterapia, basada en la pulverización de nitrógeno líquido o gas CO₂, que, al provocar una congelación súbita y una lenta descongelación posterior, destruyen el epitelio superficial.

ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

El tratamiento endoscópico del AC en el seno de un EB se basa en la resección endoscópica de todas las lesiones visibles y el tratamiento ablativo de la mucosa metaplásica restante para evitar lesiones metacrónicas o sincrónicas (7,13,14).

La técnica resectiva de elección es la RME, aunque debe plantearse DSE en lesiones > 15 mm, o cuando existe dificultad técnica para RME o sospecha de infiltración submucosa (25).

Como hemos comentado antes, el riesgo de progresión en EB sin displasia es residual con lo que el tratamiento endoscópico está indicado en EB con displasia de bajo grado, displasia de alto grado y adenocarcinoma mucoso o incluso submucoso sin criterios de mal pronóstico (25).

Según una revisión sistemática reciente, el riesgo de metástasis linfáticas se estima en 1-2 % para AC intramucoso (T1a) y 0 % en DAG (26). Este riesgo aumenta proporcionalmente a la profundidad de la in-

filtración, pobre diferenciación e infiltración linfovascular. Aunque en tumores con infiltración submucosa (T1b) el riesgo de metástasis linfática puede alcanzar el 45 % (25-27), en casos de infiltración superficial (Sm1, $\leq 500 \mu\text{m}$) y sin invasión linfovascular, este riesgo es inferior al 2 % y por tanto el tratamiento endoscópico se considera potencialmente curativo y puede considerarse una alternativa segura a la cirugía (28). Si la infiltración submucosa es más profunda (Sm2/3, $> 500 \mu\text{m}$) los márgenes verticales son positivos, o en ausencia de criterios histológicos de buen pronóstico, se debe plantear tratamiento quirúrgico.

La combinación de la resección endoscópica con la ablación del epitelio metaplásico remanente consigue una erradicación de la displasia del 80-100 % y de la metaplasia intestinal del 54-100 %. Este efecto se mantiene en más del 90 % de los pacientes a los 5 años (29).

CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO

En comparación con el AC, el CCE tiene un mayor riesgo de diseminación linfática en fases precoces, lo cual convierte en vital la importancia de la evaluación histopatológica de las piezas de resección para determinar la necesidad de tratamientos adicionales. Por este mismo motivo, la técnica resectiva de elección es la DSE en bloque, que supone a la vez en ocasiones la única técnica de estadiaje local (30-33).

La resección endoscópica se considera el tratamiento de elección en el CCE superficial, clasificado como m1 (intraepitelial) o m2 (invasión de la lámina propia), sin infiltración linfovascular, en los cuales el riesgo de metástasis linfática es inferior al 5 %. Este riesgo aumenta hasta entre un 8-18 % en lesiones que invaden la muscular de la mucosa (m3) o la submucosa superficial (sm1, $\leq 200 \mu\text{m}$), dependiendo también del grado de diferenciación y de la presencia o no de infiltración linfovascular (30). En estos casos, la necesidad de tratamientos posteriores debe ser valorada en comité multidisciplinar (30-32).

En el caso de invasión submucosa profunda (sm2, $> 200 \mu\text{m}$), pobre diferenciación histológica, infiltración linfovascular, o márgenes profundos afectados, se considera no curativo el tratamiento endoscópico, y debe ser considerada quimiorradioterapia o cirugía según el perfil del paciente (30-32).

ECOENDOSCOPIA EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER ESOFÁGICO

En el estadiaje del cáncer esofágico debe obtenerse una evaluación detallada de la extensión de la enfermedad locorregional (estadios T y N) si no se demuestran metástasis a distancia, ya que puede determinar la indicación de tratamiento quirúrgico primario o quimio-

rradioterapia neoadyuvante. Varios estudios han demostrado que la USE es más precisa que la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (MRI) o la PET para la estadificación locorregional del carcinoma de esófago, con una precisión diagnóstica del 81-90 % (34). Esta técnica se considera el estándar actual para la valoración del estadio T en pacientes candidatos a resección quirúrgica, con una sensibilidad del 81 % al 92 % y especificidad del 94 % al 97 % (35). Esta distinción es primordial ya que en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado puede confirmar la presencia de indicaciones establecidas para tratamiento neoadyuvante ($\geq T2$ o enfermedad locorregional N1) (36).

Es importante la distinción de los estadios T1a-T1b, ya que el riesgo de metástasis linfática para los cánceres T1a y T1b SM1 es del 3 % al 6 %, en comparación con el 21 % al 24 % de los tumores T1b SM2 y SM3 (37). Sin embargo, existen estudios contradictorios en el papel de la USE en el estadiaje del cáncer esofágico precoz, concluyendo que puede resultar subóptima para la determinación del grado de invasión submucosa (SM1, SM2, SM3). En estos casos la resección endoscópica (RME) o la disección submucosa endoscópica (DSE) juegan un papel predominante en el diagnóstico y la estadificación (38).

La precisión de la USE para la estadificación ganglionar (estadio N) del cáncer de esófago es del 74 %, y aumenta a casi el 90 % cuando se combina con la punción con aguja fina (PAAF) (35). Los ganglios linfáticos con afectación neoplásica se originan clásicamente cerca de la pared del esófago y aparecen como adenopatías hipoeoicas, redondas, con bordes lisos y tamaño $> 10 \text{ mm}$. Cuando están presentes estas cuatro características endosonográficas, la afectación neoplásica se puede predecir con una precisión de hasta el 80-100 % (39). Sin embargo, solo una cuarta parte de los ganglios linfáticos tendrá estas cuatro características principales, en el resto de los casos la PAAF será necesaria para la confirmación citológica. En este sentido, la confirmación histológica de las adenopatías sospechosas solo se recomienda en caso de adenopatías locorregionales cuya positividad fuera a determinar la necesidad de tratamiento neoadyuvante o para lesiones que indicarían enfermedad metastásica (adenopatías no locorregionales, metástasis hepáticas, carcinomatosis peritoneal...) (40).

En presencia de lesiones estenosantes que no permiten el paso del ecoendoscopio la precisión diagnóstica de la USE resulta menor en la evaluación de los estadios T y N (28 % y 72 %, respectivamente) (41). Se puede realizar dilatación endoscópica o el uso de minisondas para completar la estadificación (42); sin embargo, la presencia de lesiones estenosantes está relacionada con tumores localmente avanzados (T3-T4) que serían candidatos a tratamiento neoadyuvante o quimiorradioterapia, por lo que, valorando el riesgo-beneficio, se recomienda evitar la dilatación endoscópica por el inherente

riesgo de perforación (43). Este riesgo puede ser asumido en casos excepcionales en los que la realización de esta pueda suponer un cambio en el manejo del paciente (por ejemplo, confirmación histológica de adenopatía no locorregional o metástasis a distancia) (Fig. 3).

La estadificación clínica del cáncer de esófago se realiza utilizando el sistema TNM (8.^a edición), desarrollado por la “Union for International Cancer Control” (UICC) y la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) (44) (Tabla II).

El papel de la ecoendoscopia tras el tratamiento neoadyuvante es más limitado, debido a la inflamación y fibrosis que dicho tratamiento produce sobre la pared esofágica, lo que conduce a una distorsión de la arquitectura normal de esta. En un reciente metaanálisis evaluando el papel de la USE en la reevaluación del tumor primario (n = 593) o de las adenopatías locorregionales (n = 602) tras QT-RT neoadyuvante, la sensibilidad y especificidad de la USE fue de 96,4 % y 10,9 % para detectar neoplasia residual primaria y de 62 % y 56,7 % para detección de neoplasia linfática locorregional (45). Esta técnica no se encuentra por tanto en algoritmo diagnóstico para el reestadiaje tras el tratamiento neoadyuvante (46).

OTRAS APLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

La endoscopia digestiva tiene un papel en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago, tanto para el alivio de la disfagia o asegurar el adecuado estatus nutricional del paciente o para el tratamiento de fístulas.

En pacientes con una esperanza de vida corta, el tratamiento mediante prótesis metálicas parcial o total-

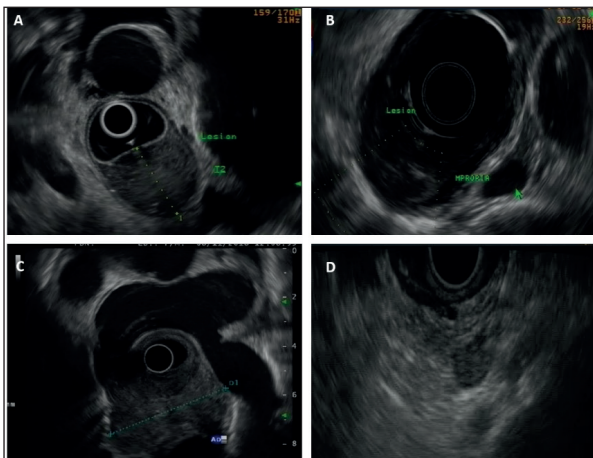


Fig. 3. Imágenes de ecoendoscopia en cáncer de esófago. A. Infiltración de la muscular propia (T2). B. Infiltración de la adventicia (T3). C. Invasión de aorta torácica (T4a). D. Adenopatía periesofágica, punción guiada por ecoendoscopia.

TABLA II
CLASIFICACIÓN TNM 8.^a ED. (2017) UICC/AJCC (44)

<i>Categoría</i>	<i>Criterios</i>
<i>Categoría T</i>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado definida como la presencia de células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal
T1	El tumor invade la lámina propia, la muscular de la mucosa, o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade, sin atravesar, la muscular propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade estructuras vecinas
T4a	El tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
T4b	El tumor invade otras estructuras como la aorta, las vértebras o la vía aérea
<i>Categoría N</i>	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
<i>Categoría M</i>	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

mente cubiertas es el tratamiento de elección sobre otras terapias (cirugía, terapia fotodinámica o láser), debido a su rápida acción sobre la disfagia (47). En pacientes con esperanza de vida más larga, la braquiterapia sería de primera elección debido a su perfil de seguridad más favorable y durabilidad de acción (48).

No se recomienda la colocación de prótesis como puente a la cirugía ni en pacientes que vayan a recibir tratamiento con radioterapia, debido a la alta incidencia de efectos adversos (47,49,50). En estos casos es conveniente considerar nutrición mediante sondas enterales. Sin embargo, la combinación de prótesis esofágica con una dosis de braquiterapia parece ser efectivo y seguro como tratamiento paliativo en cáncer de esófago avanzado.

En cuanto al tipo de prótesis, se recomienda el uso de prótesis cubiertas o parcialmente cubiertas sobre las prótesis metálicas no cubiertas o las prótesis plásticas. Existen técnicas endoscópicas que permiten otorgar cierto grado de fijación de dichas prótesis a la mucosa esofágica para evitar el riesgo de migración (*clips* especialmente diseñados, dispositivos de sutura).

Las prótesis esofágicas o la combinación de estas con prótesis endobronquiales se consideran también el tratamiento de elección en caso de fístula traqueoesofágica o bronquial (47).

CORRESPONDENCIA:

Mariano González-Haba Ruiz
Unidad de Endoscopias Digestivas
Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
C/ Joaquín Rodrigo, 1
28222 Majadahonda, Madrid
e-mail: marianoghr@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Then EO, Lopez M, Saleem S, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol* 2020;11(2):55-64. DOI: 10.14740/wjon1254
- Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(2):360-73. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.023
- Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(2):390-405. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046
- Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015;149(2):302-17.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.053
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85(11):1457-9. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
- Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer* 2018;18(3):209-17. DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e28
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus [published correction appears in *Am J Gastroenterol* 2016;111(7):1077]. *Am J Gastroenterol* 2016;111(1):30-51. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
- ASGE Standards of Practice Committee, Qumseya B, Sultan S, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019;90(3):335-59.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2019.05.012
- Sharma N, Ho KY. Recent Updates in the Endoscopic Diagnosis of Barrett's Oesophagus. *Gastrointest Tumors* 2016;3(2):109-13. DOI: 10.1159/000445522
- Longcroft-Wheaton G, Fogg C, Chedgy F, et al. A feasibility trial of Acetic acid-targeted Biopsies versus non-targeted quadrantic biopsies during Barrett's surveillance: the ABBA trial. *Endoscopy* 2020;52(1):29-36. DOI: 10.1055/a-1015-6653
- Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology* 2016;150(3):591-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.037
- Thosani N, Abu Dayyeh BK, et al.; ASGE Technology Committee. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2016;83(4):684-98.e7. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.007
- Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, et al. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;158(3):760-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.051
- Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49(2):191-8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
- Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523-30.
- Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020;92(3):569-74. DOI: 10.1016/j.gie.2020.03.3756
- di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology* 2018;154(2):421-36. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.041
- Li J, Xu R, Liu M, et al. Lugol Chromoendoscopy Detects Esophageal Dysplasia With Low Levels of Sensitivity in a High-Risk Region of China. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(10):1585-92. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.031
- Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugolvoiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-21.
- Nagami Y, Tominaga K, Machida H, et al. Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: a prospective comparative study using propensity score matching. *Am J Gastroenterol* 2014;109(6):845-54. DOI: 10.1038/ajg.2014.94
- Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al. Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2015;47(2):122-8. DOI: 10.1055/s-0034-1390858
- Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2017;14(2):105-12. DOI: 10.1007/s10388-016-0527-7
- van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, et al.; Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the

- Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg* 2020;271(6):1095-101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003210
24. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, et al. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(1):16-25.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.041
 25. Pech O, Alqahtani SA. Update on endoscopic treatment of Barrett's oesophagus and Barrett's oesophagus-related neoplasia. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2020;13:2631774520935241. DOI: 10.1177/2631774520935241
 26. Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:850-62;quiz 63.
 27. Manner H, Wetzka J, May A, et al. Early-stage adenocarcinoma of the esophagus with mid to deep submucosal invasion (pT1b sm2-3): the frequency of lymph-node metastasis depends on macroscopic and histological risk patterns. *Dis Esophagus* 2017;30(3):1-11. DOI: 10.1111/dote.12462
 28. Künzli HT, Belghazi K, Pouw RE, et al. Endoscopic management and follow-up of patients with a submucosal esophageal adenocarcinoma. *United European Gastroenterol J* 2018;6(5):669-77. DOI: 10.1177/2050640617753808
 29. Standards of Practice Committee, Wani S, Qumseya B, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;87(4):907-931.e9. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.011
 30. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015;12(1):1-30. DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1
 31. Sanghi V, Amin H, Sanaka MR, et al. Resection of early esophageal neoplasms: The pendulum swings from surgical to endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2019;11(10):491-503. DOI: 10.4253/wjge.v11.i10.491
 32. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020;32(4):452-93. DOI: 10.1111/den.13654
 33. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(9):829-54. DOI: 10.1055/s-0034-1392882
 34. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1479-1490. DOI: 10.3748/wjg.14.1479
 35. Krill T, Baliss M, Roark R, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 12):S1602-S1609. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.50
 36. Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline [published correction appears in *J Clin Oncol* 2020;38(33):3976. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2677-94. DOI: 10.1200/JCO.20.00866
 37. Thakkar S, Kaul V. Endoscopic Ultrasound Staging of Esophageal Cancer. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2020;16(1):14-20.
 38. Othman MO, Lee JH, Wang K. Clinical Practice Update on the Utility of Endoscopic Submucosal Dissection in T1b Esophageal Cancer: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(11):2161-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.045
 39. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40(4):442-6. DOI: 10.1016/s0016-5107(94)70206-3.
 40. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49(7):695-714. DOI: 10.1055/s-0043-109021
 41. Catalano MF, Van Dam J, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1995;41(6):535-9. DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70186-9
 42. Jacobson BC, Shami VM, Faigel DO, et al. Through-the-scope balloon dilation for endoscopic ultrasound staging of stenosing esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 2007;52(3):817-22. DOI: 10.1007/s10620-006-9488-3
 43. Mansfield SA, El-Dika S, Krishna SG, et al. Routine staging with endoscopic ultrasound in patients with obstructing esophageal cancer and dysphagia rarely impacts treatment decisions. *Surg Endosc* 2017;31(8):3227-33. DOI: 10.1007/s00464-016-5351-6
 44. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):304-17. DOI: 10.3322/caac.21399
 45. van Rossum PSN, Goense L, Meziani J, et al. Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5):866-79.
 46. de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2019;14(7):1156-71. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.004
 47. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48(10):939-948. DOI: 10.1055/s-0042-114210
 48. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005;18(3):131-9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x
 49. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2015;220(3):287-96. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.028
 50. Lai A, Lipka S, Kumar A, et al. Role of Esophageal Metal Stents Placement and Combination Therapy in Inoperable Esophageal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63(4):1025-34. DOI: 10.1007/s10620-018-4957-z

Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago

CRISTINA VIYUELA GARCÍA¹, ANTONIO MEMBRIVES OBRERO², ÁLVARO ARJONA SÁNCHEZ¹

Unidad de ¹Cirugía Oncológica y ²Cirugía Esofagogástrica. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

El cáncer de esófago es la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su tratamiento es complejo y ha evolucionado sustancialmente en los últimos años. A pesar de que la cirugía sigue siendo el principal tratamiento en los cánceres de esófago localizado; cada vez se buscan más estrategias de tratamiento multimodal que puedan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. La incorporación de la cirugía mínimamente invasiva es la que más impacto ha tenido en cuanto a avances en la cirugía del cáncer de esófago. Otras líneas de mejora han contribuido a unos mejores resultados en términos de morbimortalidad y supervivencia de estos pacientes como son la aplicación de técnicas de resección local endoscópicas, terapias neoadyuvantes (quimiorradioterapia [QT-RT] o quimioterapia [QT]), adyuvantes y terapias dirigidas (como los anti-HER2) y protocolos de prehabilitación del paciente, de manejo perioperatorio y recuperación posoperatoria entre otras.

El propósito de este capítulo es describir y actualizar el manejo quirúrgico del cáncer de esófago e igualmente establecer conceptos quirúrgicos de una forma clara y adecuada para que cualquier especialista pueda sentirse cómodo con su lectura.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de esófago. Laparoscopia. Esofagectomía.

INTRODUCCIÓN: TRATAMIENTO MULTIMODAL Y SELECCIÓN DEL PACIENTE QUIRÚRGICO

El cáncer de esófago es la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una tasa de supervivencia a cinco años de menos del 25 % (1). El tratamiento del

ABSTRACT

Esophageal cancer is the sixth leading cause of cancer related death worldwide. Its treatment is complex and has evolved substantially in recent years. Despite the fact that surgery remains the main treatment for localized esophageal cancers, multimodal treatment strategies are being sought that might improve the prognosis and the quality of life of these patients. The incorporation of minimally invasive surgery is what has had the most impact when talking about the advances in esophageal cancer surgery. Other lines of improvement have contributed to better the results in terms of morbidity and mortality reduction and increasing the survival of these patients such as the application of endoscopic local resection techniques, neoadjuvant therapies (chemoradiotherapy [CT-RT] or chemotherapy [CT]), adjuvants, and targeted therapies (such as anti-HER2) and protocols for pre-habilitation of the patient, perioperative management and postoperative recovery, amongst others.

The purpose of this chapter is to describe and update the surgical management of esophageal cancer and also to establish surgical concepts in a clear and appropriate way so that any specialist can feel comfortable when reading it.

KEYWORDS: Esophageal cancer. Laparoscopy. Esophagectomy.

cáncer de esófago es complejo y ha evolucionado sustancialmente en los últimos años. A pesar de que la cirugía sigue siendo el principal tratamiento en los cánceres de esófago localizado; cada vez se buscan más estrategias de tratamiento multimodal que puedan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Estas

estrategias van a consistir en avances en el tratamiento quirúrgico como la cirugía mínimamente invasiva o robótica, técnicas de resección local endoscópicas, terapias neoadyuvantes (quimiorradioterapia [QT-RT] o quimioterapia [QT]), adyuvantes y terapias dirigidas (como los anti-HER2) y protocolos de prehabilitación del paciente, de manejo perioperatorio y recuperación posoperatoria entre otras (2-5).

Donde se ha observado más evolución en las últimas dos décadas es en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de esófago localmente avanzado (T1N1 y T2-4N0-3). Actualmente el tratamiento de primera elección es la quimiorradioterapia preoperatoria y la resección quirúrgica (6,7). Se ha llegado a esta conclusión tras la publicación de varios ensayos clínicos aleatorizados como el estudio CROSS encabezado por Shapiro. En él se observó que el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia mejoraba la tasa de resección completa R0 (92 % grupo con neoadyuvancia vs. 69 % cirugía; $p < 0,001$) y la mediana de supervivencia global de 24 meses en el grupo de cirugía sola a 48,6 meses ($p = 0,003$) (8).

Por otro lado, en los pacientes con cáncer de esófago en fases iniciales con displasia de alto grado o carcinoma *in situ* (Tis) y lesiones intramucosas (T1a) que afectan a la lámina propia se puede realizar una resección local endoscópica con buenas tasas de éxito, y se recomienda la esofagectomía en el caso de tumores que sobrepasan la *muscularis mucosae* o que afecten a la submucosa (T1b) por la alta probabilidad ($> 20\%$) de que exista afectación ganglionar (excepto en casos seleccionados) (2,3,9,10).

Resulta imprescindible realizar una adecuada selección del paciente quirúrgico dado que la esofagectomía es un procedimiento asociado a una elevada morbilidad y mortalidad. Para ello debemos tener en cuenta tanto la extensión de la enfermedad, como el estado general del paciente. Es imprescindible la realización de una buena estadificación mediante TC cervicotoracoabdominal, biopsia, ecoendoscopia y PET. El caso debe ser presentado siempre en un comité multidisciplinar para la elección de un tratamiento individualizado del paciente teniendo en cuenta:

- Factores relacionados con el tumor: TNM, localización tumoral, subtipo histológico (6,11).
- Factores relacionados con el paciente: el estado fisiológico basal (ECOG), el estado nutricional, la función cardiopulmonar (con importante relevancia del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada FEV1 o VEMS), la función hepática y renal, el nivel de actividad previo a la cirugía, si es colaborador y el soporte familiar (Tabla I).

En este artículo vamos a centrarnos en lo que respecta al tratamiento quirúrgico en la era del tratamiento multimodal. Hablaremos de las diferentes técnicas

TABLA I
CRITERIOS DE IRRESECCABILIDAD

T4b con infiltración de corazón, grandes vasos, tráquea u órganos adyacentes

Afectación ganglionar múltiple a distancia (en casos muy seleccionados*, contraindicación relativa)

Tumores Siewert I-II con adenopatías supraclaviculares positivas

Estadio IV (metástasis a distancia, carcinomatosis peritoneal, citología peritoneal positiva)

Tumores de esófago cervical a menos de 5 cm de músculo cricofaríngeo

*Pacientes jóvenes, con muy buen performance status o/ y muy buena respuesta a tratamiento.

quirúrgicas, de la cirugía mínimamente invasiva, de la extensión de la linfadenectomía y de las posibles complicaciones que pueden producirse.

FASES DE LA ESOFAGUECTOMÍA Y CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

TÉCNICAS DE RESECCIÓN ESOFÁGICA

La resección quirúrgica con intención curativa es la mejor opción de tratamiento para conseguir una curación definitiva en aquellos pacientes con cáncer de esófago reseccable. Dada la estrecha asociación entre los márgenes quirúrgicos y la supervivencia, conseguir una resección R0 debe ser el principal objetivo del tratamiento quirúrgico.

Existen diferentes técnicas quirúrgicas para llevar a cabo la resección esofágica. Los procedimientos más frecuentemente llevados a cabo en nuestro medio son:

- Técnica de Orringer o esofagectomía transhiatal con anastomosis cervical.
- Técnica de Ivor-Lewis o esofagectomía en dos campos: combina un abordaje abdominal y torácico derecho con anastomosis intratorácica.
- Técnica de McKeown o esofagectomía en tres campos o triple vía: se realiza un abordaje combinado abdominal, torácico derecho y cervical izquierdo con anastomosis cervical.

Actualmente el tratamiento de primera elección del cáncer esofágico de tercio superior o cervical es la quimiorradioterapia radical y queda reservado a casos muy seleccionados el tratamiento quirúrgico asociado con faringuectomías o laringuectomías (4,6,12).

ESOFAGUECTOMÍA TRANSHIATAL

Es descrita por primera vez por Denk en 1913 y reintroducida por Orringer y Sloan en 1978 en la Universidad de Michigan. Se realiza un abordaje mediante una laparotomía media supraumbilical y una cervicotomía lateral izquierda sin toracotomía asociada. El esófago torácico es disecado caudalmente de forma roma a través del hiato diafragmático y cranealmente por vía cervical, y habitualmente se realiza una anastomosis cervical tras el ascenso de una plastia gástrica (13,14).

Surge como una técnica alternativa a la esofaguectomía transtorácica tradicional, con la intención de evitar el impacto fisiológico que provoca en el paciente la toracotomía, especialmente a nivel respiratorio; evita la necesidad de una intubación pulmonar selectiva con colapso pulmonar derecho y, con ello, determinadas complicaciones respiratorias y sépticas. Además, dado que la anastomosis se realiza a nivel cervical, se reduce la posibilidad de que se produzca una mediastinitis en caso de fuga anastomótica. Como aspectos negativos de esta técnica se considera que, a pesar de realizarse una resección completa del esófago torácico, no se puede realizar una linfadenectomía mediastínica completa puesto que la linfadenectomía se limita a los ganglios linfáticos de los mediastinos inferiores y del abdomen superior, y presenta una mayor tasa de estenosis posoperatoria. Por otro lado, dado que se realiza una disección ciega de la zona alta torácica del esófago, no es posible obtener una adecuada exposición de dicho tramo, lo que dificultaría la hemostasia en caso de sangrado durante la disección (15,16).

Por estos motivos, esta técnica debería reservarse para aquellos pacientes con tumores de la unión esofagogástrica o esófago distal en estadios precoces (Tis o T1), que no precisen una linfadenectomía extendida y en aquellos pacientes con importante morbilidad asociada (VEMS < 75 %) (9).

ESOFAGUECTOMÍA TRANSTORÁCICA DE IVOR-LEWIS

Fue descrita inicialmente por Lewis en 1946, y utilizada como tratamiento quirúrgico *gold standard* para el cáncer esofágico hasta la década de los setenta. En este procedimiento se realiza primero una laparotomía media supraumbilical con el paciente en decúbito supino; posteriormente se coloca al paciente en decúbito lateral realizándose una toracotomía derecha, y finalmente se lleva a cabo una anastomosis esofagogástrica intratorácica tras el ascenso de la plastia.

Las ventajas de esta técnica son una exposición del esófago torácico completa, lo que permite obtener una linfadenectomía mediastínica completa que no es posible por vía transhiatal y, con ello, un mejor control local de la enfermedad. También permite la realización de una

anastomosis con menor tensión de la plastia gástrica, lo que conlleva una menor incidencia de fístulas. Como desventajas, podemos observar una mayor morbilidad cardiorrespiratoria (que se reduce con la toracoscopía), una mayor posibilidad de complicaciones sépticas asociadas a la anastomosis intratorácica, y produce una mayor tasa de reflujo biliar. Actualmente, en aquellos centros de referencia con experiencia en esta patología, se prefiere la realización de un abordaje mínimamente invasivo que combina la laparoscopia y la toracoscopía (15,16).

Se recomienda la realización de este procedimiento en pacientes con tumores de tercio medio e inferior esofágico, y no es óptima su realización en caso de tumores de tercio medio superior ya que puede quedar muy próximo el margen de resección esofágica proximal (9).

ESOFAGUECTOMÍA DE McKEOWN O TRIPLE VÍA

Las tres fases (fase 1: torácica, fase 2: abdominal y fase 3: cervical) que conforman esta técnica fueron descritas en la literatura por primera vez en 1971 por McKeown. Consiste en una esofaguectomía transtorácica total con linfadenectomía mediastínica completa bajo visión directa y anastomosis cervical esofagogástrica. Para ello, se realiza una toracotomía derecha, una laparotomía media supraumbilical y una incisión paracervical izquierda (que reduce el riesgo de lesión recurrencial respecto al lado derecho) (17). Es preferible, si es posible, el uso de la toracoscopía para el tiempo torácico, ya que permitirá reducir las complicaciones respiratorias posoperatorias.

Entre las ventajas de esta técnica observamos un menor riesgo de mediastinitis al realizar la anastomosis cervical, una menor incidencia de reflujo biliar, un margen proximal de resección más amplio que en la esofaguectomía transtorácica, y una localización de la anastomosis fuera de la zona radiada en caso de haber recibido radioterapia preoperatoria. Como desventaja, se observa una mayor tasa de lesión recurrencial y una mayor tasa de estenosis respecto a la esofaguectomía transtorácica (4,12).

Esta técnica está indicada para tumores de esófago de tercio medio, inferior o de la unión esofagogástrica (UEG). Es preferible a la esofaguectomía de Ivor-Lewis en tumores de tercio medio por encima de la carina para evitar comprometer el margen proximal de resección (9) (Tabla II).

RECONSTRUCCIÓN TRAS LA ESOFAGUECTOMÍA

Se han descrito en la literatura varios tipos de reconstrucción del tránsito tras la realización de la resección esofágica con linfadenectomía. Para poder realizar di-

TABLA II
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN Y LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

<i>Tratamiento del cáncer de esófago resecable</i>			
Tercio superior (cervical)		Quimiorradioterapia radical (QT-RT) Cirugía en casos seleccionados	
	Supracarinal carinal	FEV1 > 75 %	FEV1 < 75 %
		McKeown	QT-RT radical
Tercio medio (torácico)			
	Infracarinal	FEV1 > 75 %	FEV1 < 75 %
		Ivor-Lewis o McKeown Transhiatal*	N0: transhiatal N+: QT-RT radical
Tercio inferior (unión esofagogástrica. Siewert I-II)		FEV1 > 75 %	FEV1 < 75 %
		Ivor-Lewis o McKeown Transhiatal* Si esófago de Barret largo: McKeown	N0: transhiatal N+: QT-RT radical

*Recomendado solo para tumores submucosos T1 o pacientes con importante morbilidad.

cha reconstrucción se utilizan diferentes tipos de plastia con estómago, colon o yeyuno:

- *Gastroplastia*: es la plastia más utilizada para la reconstrucción tras la resección esofágica. Consiste en la realización de un tubo gástrico a lo largo de la curvatura mayor, manteniendo como fuente vascular principal la arteria gastroepiploica derecha. Para su realización es necesaria la ligadura y sección de la arteria gástrica izquierda y los vasos cortos. Además, se recomienda la realización de una maniobra de Kocher completa y la ligadura de la arteria pilórica, que va a facilitar la movilización de la plastia para no realizar una anastomosis con tensión. Se trata de una técnica fácilmente reproducible, con pocas complicaciones posoperatorias y que requiere una sola anastomosis. No existe consenso en cuanto a la realización de forma rutinaria de la piloroplastia o pilorotomía asociada para favorecer el vaciamiento gástrico. Como desventajas de este procedimiento, podemos decir que un porcentaje importante de pacientes (40-50 %) presentan disfagia posoperatoria, que precisan dilataciones a largo plazo y reflujo biliar secundario a la denervación pilórica (18,19).

Muchos centros están realizando actualmente y de manera preoperatoria, en los 15 días anteriores a la esofagectomía, un acondicionamiento gástrico mediante embolización de la arteria gástrica izquierda, arteria pilórica y arteria esplénica por radiología vascular. De esta forma, se consigue una mejoría del flujo que llegará a la futura anas-

tomosis mediante la hipertrofia y neovascularización de los vasos arteriales remanentes. Se ha observado una posible reducción de la incidencia y de la severidad de fuga anastomótica en los pacientes en los que se realizó dicho acondicionamiento gástrico, aunque aún no existe evidencia clara al respecto, por lo que deben realizarse más ensayos clínicos prospectivos para determinar qué pacientes podrían beneficiarse (20-23).

- *Coloplastia*: se utiliza habitualmente el colon como plastia en aquellos pacientes que durante la esofagectomía por cáncer tienen historia previa de gastrectomía o en los que el estómago debe ser resecado al mismo tiempo (tumores Siewert III). Además, también es la técnica de elección en aquellos pacientes en los que la plastia debe ascenderse de forma subcutánea o en los que la longitud de la gastroplastia no sea suficiente (en tumores altos de esófago o de hipofaringe). Este tipo de plastia permite la realización de anastomosis intratorácicas y cervicales. Se trata de un procedimiento complejo con elevada morbilidad y mortalidad, debido a un mayor riesgo de isquemia. Como ventajas, permite una plastia de mayor longitud, menor clínica de reflujo, y permite unos márgenes de resección más amplios en aquellos cánceres de esófago de tercio inferior. Dependiendo de la localización del tumor primario y la amplitud de la resección esofágica se debe seleccionar un segmento diferente: segmento corto de colon transversal (en tumores de la unión gastroesofágica con anastomosis intratorácica), segmento largo de colon derecho o izquierdo.

La selección de una plastia u otra también va a depender de la vascularización de la misma. La plastia del segmento corto de colon transversal va a recibir la vascularización de la arteria cólica media. La vascularización de la coloplastia de colon derecho (desde ángulo esplénico a íleon terminal) va a depender de los vasos cólicos medios, mientras que la coloplastia izquierda (desde mitad del colon transversal a sigma) dependerá de los vasos cólicos izquierdos. Debe restringirse el uso de la coloplastia izquierda en caso de estenosis de la arteria mesentérica inferior o enfermedad diverticular intensa (19,24,25).

- *Injerto yeyunal*: cualquier segmento esofágico puede ser sustituido por un segmento yeyunal, mediante un injerto libre, un segmento largo yeyunal pediculado (*supercharged*), o ambos. La reconstrucción con injerto libre yeyunal es un procedimiento extremadamente complejo, que precisa de la realización de anastomosis microvasculares y que debe ser realizada en centros multidisciplinarios experimentados. Como ventajas, el yeyuno no requiere ninguna preparación previa a la cirugía y presenta un diámetro similar al esófago. Además, a diferencia de la plastia gástrica y colónica que tardan un largo tiempo en recuperar la peristalsis tras su transposición, el yeyuno retoma su motilidad de forma precoz, lo que permite un adecuado transporte alimentario, menos episodios de broncoaspiración y menos cambios metaplásicos (26,27). La reconstrucción con ramas en Y de Roux largas puede ser de utilidad para la reconstrucción del tránsito tras gastrectomía con esofagectomía distal.

Existen tres rutas para realizar la reconstrucción del tránsito tras la esofagectomía:

- *Mediastino posterior*: es la vía más utilizada en aquellos casos en los que se usa como plastia el estómago o una coloplastia transversal corta, ya que al tratarse de la ruta más corta permite realizar una anastomosis con menor riesgo de tensión (28,29).
- *Retroesternal*: normalmente es la técnica utilizada cuando es imposible usar el mediastino posterior. Esto puede deberse a antecedentes de cirugía previa en ese territorio o de radioterapia previa. Normalmente se asciende por esta vía la plastia larga de colon. Para su realización debe crearse previamente un túnel retroesternal (28,29).
- *Subcutánea*: se utiliza en aquellos casos en los que no es viable el ascenso a través de las vías anteriores o cuando es necesaria la utilización de un injerto libre yeyunal (27). Es la vía con mayores repercusiones estéticas para el paciente. Además, se trata de la vía de ascenso de mayor longitud, aspecto que se debe tener en cuenta de cara a la elección de la plastia (29).

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

Todas las técnicas descritas en el apartado anterior (Ivor-Lewis, transhiatal y McKeown) pueden ser llevadas a cabo mediante cirugía abierta, abordaje mínimamente invasivo total (laparoscopia y toracoscopia) o de forma híbrida (toracoscopia y laparotomía; y laparoscopia y toracotomía). Estos procedimientos por cirugía mínimamente invasiva (CMI) deben ser realizados en centros de alto volumen, con cirujanos experimentados en patología esofagogástrica. Para la realización de la esofagectomía mínimamente invasiva se suele realizar el tiempo por toracoscopia desde el lado derecho, colocando al paciente en decúbito prono. No es imprescindible la colocación de un tubo endotraqueal de doble luz, aunque es recomendable la intubación selectiva en caso de realizar una anastomosis intratorácica. La cavidad torácica suele ser insuflada con dióxido de carbono a 8 mmHg.

La esofagectomía mediante CMI incluye como ventajas: incisiones más pequeñas, con una menor tasa de complicaciones infecciosas pulmonares posoperatorias, una mejor conservación de la función pulmonar posoperatoria, menor dolor posoperatorio, con menor pérdida de sangre intraoperatoria y una menor estancia hospitalaria global (30). La reducción de las complicaciones infecciosas pulmonares puede ser debida a la posición de prono del paciente, gracias a la cual el tórax y el abdomen se encuentran libres de compresión, y de este modo evitar un colapso pulmonar total para la realización de la esofagectomía. Como desventaja, se ha descrito que se precisa un mayor tiempo operatorio mediante CMI. Existe controversia respecto a las posibles limitaciones que se pueden encontrar en la adecuación de los márgenes quirúrgicos y en la calidad de la disección de la linfadenectomía respecto al abordaje abierto; sin embargo, no hay resultados que demuestren que se comprometa la calidad de la resección oncológica. Es necesaria la existencia en la literatura de más ensayos clínicos prospectivos sólidos sobre las posibles complicaciones y resultados oncológicos a largo plazo comparando ambos abordajes; no obstante, hasta el momento no se han observado diferencias significativas en las complicaciones posoperatorias, en la tasa de reintervenciones, ni en la mortalidad a corto plazo (31,32).

La incorporación de la cirugía robótica para el tratamiento del cáncer de esófago fue en el 2002, y desde entonces, se han descrito en la literatura las diferentes técnicas como: RAIL (*robotic-assisted Ivor-Lewis*), RAME (*robotic-assisted McKeown esophagectomy*) y RATE (*robotic-assisted transhiatal esophagectomy*). Sin embargo, son necesarios estudios que comparen sus resultados con respecto a la esofagectomía mínimamente invasiva para poder determinar el mejor abordaje para la resección esofágica (33-35).

LINFADENECTOMÍA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

Existe controversia en cuanto a la radicalidad de la extensión de la disección en la linfadenectomía del tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago, y su posible papel en el control de la enfermedad locorregional y la supervivencia a largo plazo. Esto se debe a que a que existe una alta tasa de afectación ganglionar y metastásica en este tipo de cáncer, incluso en estadios precoces (hasta un 60 % de pacientes con tumores resecables tienen ganglios positivos regionales en el momento de la cirugía). La diseminación linfática es un buen predictor de supervivencia libre de enfermedad y va a suponer el factor pronóstico más relevante en cáncer de esófago resecable. Además, la presencia de ganglios linfáticos positivos a distancia del tumor primario no son indicativos de enfermedad localmente avanzada, ni implican un pronóstico más tórpido que las adenopatías más próximas. La existencia de centros de alto volumen experimentados y el entrenamiento del cirujano en el abordaje de la linfadenectomía radical son cruciales para asegurar la calidad de la resección oncológica y la seguridad quirúrgica del paciente.

PATRÓN DE DISEMINACIÓN LINFÁTICA

Anatómicamente, el esófago atraviesa tres compartimentos (cervical, torácico y abdominal) y su flujo linfático drena a través de dos rutas de drenaje linfático: una en la capa submucosa, donde se dirige en dirección craneal y caudal a través del plexo submucoso linfático antes de atravesar la capa muscular y llegar a los ganglios linfáticos; y una segunda ruta menos desarrollada situada en la capa muscular, con un drenaje segmentario, que a través de sus vasos linfáticos se dirige a los ganglios periesofágicos. Principalmente tiene un drenaje en longitudinal, aunque en muchas ocasiones resulta impredecible. Es por este motivo que las metástasis pueden aparecer en cualquier ganglio linfático desde el cuello al abdomen, pudiendo ser lejana al tumor primario. Algunos estudios han descrito que la linfa originada desde el esófago por encima del nivel de la carina drena a través del conducto torácico; y que la linfa formada por debajo de la bifurcación traqueal drena a través de los ganglios linfáticos celiacos y gástricos. Esto explica que la frecuencia de metástasis ganglionares cervicales sea mayor en aquellos tumores de tercio superior (46 %), mientras que en los tumores de tercio medio e inferior aparecerán con mayor frecuencia de metástasis ganglionares intraabdominales (40 y 74 %) que cervicales (29 y 27 %) (36). Los dos factores que van a influir principalmente en la afectación ganglionar van a ser: la localización tumoral y la profundidad de la invasión tumoral (estadio T). Sin embargo, el tipo histológico no parece influir de forma relevante en el tipo de diseminación linfática (30,31,37,38).

LINFADENECTOMÍA ÓPTIMA

La realización de la linfadenectomía radical en aquellos pacientes con afectación linfática limitada presenta un papel pronóstico favorable y consigue una menor tasa de recurrencia y una mayor supervivencia global. Varios estudios han encontrado una correlación lineal entre el número de ganglios resecados y la supervivencia, esto apoya que la extensión de la linfadenectomía está íntimamente relacionada con la supervivencia a largo plazo (9,16,39,40). Las guías clínicas recomiendan que deberían ser resecados un mínimo de 15 a 23 ganglios linfáticos para realizar un correcto estadiaje (41). Rizk y cols. define en 2010 en qué consiste una linfadenectomía óptima usando los datos de la *Worldwide Esophageal Cancer Collaboration*. Para pacientes con cánceres Tis observa una supervivencia excelente de forma independiente a la extensión de la linfadenectomía, al igual que en los T1N0M0 grado 1. Sin embargo, en aquellos pacientes con estadios T1N0M0 grado 2-3 y T2-4N0M0 observa que la extensión de la linfadenectomía mejora la supervivencia. Los pacientes con afectación ganglionar de 1-6 ganglios se beneficiarán de la linfadenectomía extendida en términos de supervivencia, sin embargo, en aquellos con tumores T2-4 con 7 o más ganglios positivos, la supervivencia va a aumentar solo mínimamente con la linfadenectomía extendida, teniendo un papel más relevante de cara al estadiaje. Basándose en estos datos, establece las siguientes recomendaciones para linfadenectomía óptima: en primer lugar se debe realizar un estudio preoperatorio completo que requiere una biopsia tumoral para identificar el tipo celular y el grado histológico, y una ecoendoscopia para establecer el cT más aproximado al definitivo (pT); si se desconoce T y el grado histológico, se recomienda realizar una linfadenectomía extendida de mínimo 30 ganglios para maximizar la supervivencia a 5 años; en tumores T1 deben ser resecados un mínimo de 10 ganglios; en tumores T2 un mínimo de 20 ganglios; y 30 o más ganglios en tumores T3-4. No teniendo beneficios relevantes en la supervivencia la linfadenectomía extendida en caso de tumores Tis o con más de 7 ganglios positivos (38).

Actualmente, el beneficio de la linfadenectomía cervical es lo que genera mayor discusión. Chen y cols. describen la existencia de ganglios positivos a nivel cervical en el 49,5 % de tumores de tercio superior torácico y en el 17,2 % de tumores torácicos inferiores (37). La presencia de ganglios linfáticos cervicales positivos en tumores de tercio medio o inferior junto a la dificultad para poder precisar con seguridad la afectación linfática en el estudio preoperatorio, ha favorecido la realización de linfadenectomías extendidas de rutina. Sin embargo, la eficacia de los esquemas de tratamiento neoadyuvante con una disminución del tamaño tumoral evidente y la desaparición de la afectación ganglionar junto a las remisiones completas obtenidas cuestionan cada vez más dichas linfadenectomías radicales amplias (33,34,41-43).

TIPOS DE LINFADENECTOMÍA

Los tipos de linfadenectomía radical según la clasificación descrita por la International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) en 1994:

- *Linfadenectomía estándar (tipo I)*: es la menos extensa. En la disección mediástinica se incluyen los ganglios paraesofágicos (altos, medios y bajos), los subcarinales y los supradiaphragmáticos. A nivel abdominal, se resecan los ganglios paracardiales, de la curvatura menor, tronco celiaco y ganglios de la arteria hepática común.
- *Linfadenectomía ampliada (tipo II)*: incluye la linfadenectomía estándar asociada a la resección de los ganglios mediastínicos superiores derechos (paratraqueales, recurrentes y traqueobronquiales derechos).
- *Linfadenectomía total (tipo III)*: se realiza la resección de la linfadenectomía mediastínica estándar junto con la resección de los ganglios mediastínicos superiores bilaterales (ganglios paratraqueales, recurrentes y traqueobronquiales bilaterales).
- *Linfadenectomía en tres campos (tipo IV)*: consiste en la linfadenectomía total asociada a una linfadenectomía cervical bilateral. Se realiza con una incisión cervical bilateral a través de la cual se resecan los ganglios cervicales laterales

profundos, parayugulares y paratraqueales bilaterales. Según determinadas publicaciones, este tipo de linfadenectomía se recomienda en casos de cáncer avanzado con sospecha de afectación ganglionar de los dos tercios superiores del esófago torácico, siendo asumible en estos casos la morbilidad asociada (Tabla III).

Los cirujanos occidentales y orientales difieren en la extensión de la linfadenectomía en el tratamiento del cáncer de esófago. Esto puede ser debido a las diferencias en el tipo histológico y la localización del tumor en cada territorio (en los países orientales es más frecuente los de tercio medio-superior, de tipo escamoso). En Japón, en aquellos cánceres de esófago estadio II-III de tercio medio-superior recomiendan tratamiento neoadyuvante con quimioterapia seguido de esofagectomía con linfadenectomía tipo IV. Sin embargo, en Europa, para ese tipo de pacientes se lleva a cabo un tratamiento de quimiorradioterapia o quimioterapia neoadyuvante seguido de esofagectomía con linfadenectomía tipo III o II. En aquellos tumores de tercio inferior (más frecuentes en Europa, sobre todo el tipo adenocarcinoma), no existe consenso claro establecido en la linfadenectomía entre los cirujanos; los japoneses realizan una linfadenectomía tipo II de rutina, realizando excepcionalmente la tipo IV y los cirujanos europeos, en cambio, llevan a cabo tanto la linfadenectomía estándar (I) como la mediastínica extendida (II) (9,29).

TABLA III
LINFADENECTOMÍA SEGÚN EL TERRITORIO Y TIPOS DE LINFADENECTOMÍA

<i>Linfadenectomía en la esofagectomía</i>	
<i>Localización</i>	<i>Regiones ganglionares</i>
Cervical	Bilateral (cervicales profundos, parayugulares, superficiales, etc.): IV Supraclaviculares (sí: cáncer escamoso y/o PET +)
Torácico	Paratraqueales: R-derechos: II / L-izquierdos: III Paraesofágicas (altos, medios, bajos): I Supradianfragmáticos: I Subcarinales: I Traqueobronquiales: R-derechos: II/ L-izquierdos: III Parabronquiales: derechos: II/izquierdos: III Conducto torácico: III Recurrentes: R-derechos: II/L-izquierdos: III
Abdominal	Mediastínicos inferiores: I Paracardiales (derechos e izquierdos): I Tronco celiaco: I Curvatura menor: I Gástrica izquierda: I Hepática común I

Linfadenectomía estándar (I), linfadenectomía ampliada (I + II), linfadenectomía total (I + II + III), linfadenectomía en 3 campos (I + II + III + IV). Estaciones ganglionares correspondientes según la Japan Esophageal Society.

Por último mencionar que actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico prospectivo internacional (TIGER) con el objetivo de seleccionar el tipo de linfadenectomía a realizar en función del tipo histológico del tumor, su localización y el estadio tumoral. Este tipo de estudios establecerán en el futuro las bases para estandarizar el tipo de linfadenectomía que, junto a la mejor selección del paciente subsidiario de cirugía y el tratamiento neoadyuvante adecuado, pueden ayudar a incrementar las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de esófago (39,41,43-45).

CONCEPTO DE MESOESÓFAGO

En 2014 Cuesta y cols. describen este nuevo concepto anatómico quirúrgico en relación con el esófago torácico. Con él define los puntos anatómicos clave para realizar una resección óptima por planos alrededor del esófago torácico, incluyendo los vasos, nervios y ganglios linfáticos correspondientes. El mesoesófago se encuentra rodeado desde la carina al hiato por una fascia perimesoesofágica que necesita ser disecada cuidadosamente para obtener un margen circunferencial adecuado. Las arterias bronquiales derecha e izquierda se encuentran localizadas en él y solo las ramas que se dirigen al esófago deben ser disecadas y seccionadas. Se trata de un concepto homólogo al descrito en el mesorrecto, en el cual no existe cubierta peritoneal. Mediante este concepto se pretende establecer las claves de la resección mínimamente invasiva de una forma clara más adecuada y reproducible, que se puede realizar en todo tipo de resecciones esofágicas oncológicas (46,47).

COMPLICACIONES DE LA ESOFAGUECTOMÍA: INTRAOPERATORIAS, POSOPERATORIAS Y FUNCIONALES

El tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago supone un tratamiento complejo y agresivo asociado a una elevada morbimortalidad, en el que se ha observado una mejoría progresiva de sus resultados gracias a la aplicación de la cirugía mínimamente invasiva, a una mejor selección del paciente, a protocolos de rehabilitación multimodal, etc. (5). La tasa de mortalidad posoperatoria intrahospitalaria en occidente oscila entre el 2-10 %; con una tasa de complicaciones posoperatorias que varía entre el 30-40 % (aunque hay series descritas que llegan al 70 % de complicaciones) (48).

COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

- *Sangrado intraoperatorio*: puede originarse a nivel cervical, torácico o abdominal. Esta complicación se observa con mayor frecuencia en la esofagectomía transhiatal debido a la disección ciega del esófago torácico (3 %).

– *Lesiones del nervio recurrente laríngeo (NLR)*: las lesiones del nervio recurrente se pueden producir durante la disección cervical o del mediastino superior, y es más habitual durante la esofagectomía con abordaje cervical y durante la linfadenectomía en tres campos. La incidencia de lesión recurrencial se encuentra entre 3-45 % según la vía de abordaje, la técnica de resección, la extensión de la linfadenectomía y la experiencia del cirujano. Las lesiones del nervio recurrente están íntimamente relacionadas con complicaciones respiratorias del posoperatorio: aspiraciones pulmonares por problemas durante la deglución (53 %) y neumonías aspirativas (45 %). Existe controversia sobre si la utilización de la monitorización del NLR durante la cirugía puede prevenir este tipo de lesiones (49,50).

- *Lesiones traqueobronquiales*: son lesiones muy poco frecuentes (< 1 %) pero de importante gravedad porque provocan importantes problemas ventilatorios intraoperatorios al paciente (insuficiencia respiratoria e hipoxemia). El riesgo de lesión es mayor en aquellos pacientes con antecedentes de radioterapia o mediastinitis y en aquellos tumores localmente avanzados y localizados a nivel carinal o supracarinal (en los que se recomienda realización de fibrobroncoscopia preoperatoria). Es por ello que en estos pacientes se recomienda un abordaje transtorácico que permita una mejor visualización y control de la disección.
- *Lesiones pulmonares parenquimatosas*: se producen más frecuentemente en esofagectomías transtorácicas, aunque son muy raras. Suele ser ocasionadas por la presencia de adherencias pleuro-pulmonares secundarias a antecedentes quirúrgicos torácicos o enfermedades pleurales/pulmonares previas.
- *Complicaciones cardíacas*: las arritmias perioperatorias (bradicardia, extrasístoles ventriculares, ectopia supraventricular) se producen hasta en un 60 % de los pacientes intervenidos de esofagectomía. Generalmente, los episodios de arritmia son autolimitados.

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

- *Respiratorias (10-35 %)*: son las complicaciones más frecuentes y relevantes tras la esofagectomía. Son las responsables del 40-50 % de muertes

durante el posoperatorio. Existen diversos factores que favorecen la aparición de estas complicaciones:

- *Preoperatorios o intrínsecos*: consumo de tabaco, enfermedades pulmonares crónicas, antecedentes de RT o QT, FEV1 bajo o IMC alto.
- *Perioperatorios*: tiempo quirúrgico, tiempo de colapso pulmonar durante la ventilación selectiva, fracción de oxígeno inspirado alta, inestabilidad hemodinámica, administración de exceso de líquidos durante la cirugía y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica precoz.

Preoperatoriamente, se están llevando a cabo cada vez más un conjunto de estrategias de rehabilitación multimodal (ERAS) para la optimización del paciente de cara a la cirugía. A nivel intraoperatorio, la realización del abordaje transhiatal en aquellos pacientes con elevada morbilidad y de la cirugía mínimamente invasiva (principalmente la toracoscopia en lugar de la toracotomía) se ha relacionado con un descenso de la respuesta inflamatoria sistémica posoperatoria, una menor necesidad de colapso pulmonar total y una mejoría de la función respiratoria (5,50,51).

- *Hemotórax o hemoperitoneo*: son complicaciones posoperatorias de importante trascendencia que suelen requerir la reintervención urgente del paciente.
- *Neumotórax posoperatorio*: se ocasiona por mal funcionamiento del drenaje pleural que se recomienda dejar de forma sistemática durante la esofagectomía.
- *Quilotórax (2-4 %)*: se trata de una complicación infrecuente que se produce por la transección del conducto torácico sin la ligadura del mismo o por la sección de vasos linfáticos colaterales.
- *Dehiscencia de anastomosis (3,5-21 %)*: es una complicación con importantes consecuencias para el paciente y que puede llegar a ser mortal hasta en un 35 % de los pacientes según algunas series (0-35 %). La fuga de la anastomosis intratorácica presenta una tasa de mortalidad mayor. Las dehiscencias más frecuentes se producen a nivel cervical, esto es debido a que se trata de anastomosis con mayor tensión y, por ende, con una peor vascularización. Existen en la literatura ensayos clínicos que defienden la anastomosis intratorácica sobre la cervical, como el publicado este año por van Workum, en el que reportó que precisaron reintervención quirúrgica por dehiscencia de anastomosis 15 de 122 pacientes con anastomosis intratorácica en comparación con 39 de 123 pacientes con anastomosis cervical (12,3 % vs. 31,7 %) (50,52). Por último mencionar algunos recursos utilizadas a la hora de prevenir la dehiscencia de sutura, como la administración intraoperatoria de azul de metileno oral y el acondicionamiento isquémico gá-

trico mencionado previamente (23). Además, en algunos centros actualmente se usa de forma sistemática la fluorescencia intraoperatoria con verde indocianina u otros procedimientos para valorar el mejor lugar para realizar la anastomosis según su vascularización (fluorescencia con lámpara de Wood, flujometría por láser-doppler, etc.) (5,53).

- *Estenosis de la anastomosis (10-15 %)*: los pacientes con esta complicación presentan como síntoma característico la disfagia. Puede ser una complicación precoz o aparecer de forma tardía tras meses o años de la esofagectomía. Es más frecuente en las anastomosis cervicales. El tratamiento de elección son las dilataciones endoscópicas. La complicación más grave del tratamiento con dilataciones es la perforación esofágica, aunque es poco frecuente. Las estenosis tardías pueden deberse a enfermedad por reflujo o a recidiva, por lo cual siempre hay que descartar que sea secundario a recidiva. Su diagnóstico diferencial debe hacerse mediante: endoscopia o ecoendoscopia, TC cervical y/o torácica o PET (50).
- *Arritmias*: la complicación cardiaca más frecuente es la fibrilación auricular, que puede producirse hasta en el 45 % de los casos.
- *Vólvulo o hernia hiatal*: el vólvulo tiene lugar en aquellos casos de neumotórax no tratado. En ellos, la presión negativa intratorácica puede provocar que la plastia se torsione sobre sí misma, produzca isquemia y, si no se trata a tiempo, necrosis de la plastia. Puede ser una complicación muy grave en caso de no ser detectada.

COMPLICACIONES FUNCIONALES

- *Síndrome de Dumping*: provoca síntomas graves solo en el 1 % de los casos. La mayoría de síntomas mejoran con la modificación de hábitos alimentarios (evitar comidas muy frías o muy calientes, evitar los carbohidratos, etc.) y conductas a la hora de comer (comer más lento, masticando bien y dividir la ingesta: más comidas con pequeñas cantidades).
- *Retraso del vaciamiento gástrico*: consiste en un enlentecimiento del vaciado de la plastia gástrica o intestinal que se produce tras la vagotomía realizada durante la resección esofágica. Su tratamiento consiste en el uso de procinéticos y, en caso de resistencia al tratamiento, la dilatación endoscópica. Si persisten los síntomas a pesar de la dilatación habrá que plantear una cirugía de revisión.
- *Esofagitis por reflujo*: debido a la presencia de reflujo gastroesofágico se produce una metaplasia de tipo intestinal en el esófago remanente, obser-

vada con mayor frecuencia cuanto más larga es la supervivencia. La localización de la anastomosis va a influir en la mayor severidad del reflujo, cuanto más alta sea la anastomosis menos síntomas presentará el paciente (50).

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Arjona Sánchez
 Unidad de Cirugía Oncológica
 Servicio de Cirugía General
 Hospital Universitario Reina Sofía
 Av. Menéndez Pidal, s/n
 14004 Córdoba
 e-mail: alvaroarjona@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol* 2020;11(2):55-64.
- Naveed M, Kubiliun N. Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2018;20(9):71.
- Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015;21(26):7933-43.
- Jung MK, Schmidt T, Chon SH, Chevally M, Berlth F, Akiyama J, et al. Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2020;1482(1):77-84.
- Verstegen MHP, Bouwense SAW, van Workum F, Ten Broek R, Siersema PD, Rovers M, et al. Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review. *World J Emerg Surg* 2019;14:17.
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(7):855-83.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet* 2010;376(9749):1302.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
- Mao Y, Yu Z, You B, Fang W, Badgwell B, Berry MF, et al. Society for Translational Medicine Expert consensus on the selection of surgical approaches in the management of thoracic esophageal carcinoma. *J Thorac Dis* 2019;11(1):319-28.
- Rizk N. Surgery for esophageal cancer: goals of resection and optimizing outcomes. *Thorac Surg Clin* 2013;23(4):491-8.
- Daiko H, Kato K. Updates in the 8th edition of the TNM staging system for esophagus and esophagogastric junction cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(8):847-51.
- Allum WH, Bonavina L, Cassivi SD, Cuesta MA, Dong ZM, Felix VN, et al. Surgical treatments for esophageal cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1325:242-68.
- Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76(5):643-54.
- Orringer MB. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1984;200(3):282-8.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijsen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347(21):1662-9.
- Omluo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992-1000; discussion 1000-1. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037
- McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976;63(4):259-62.
- Laméris W, Eshuis WJ, Cuesta MA, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. Optimal mobilization of the stomach and the best place in the gastric tube for intrathoracic anastomosis. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 5):S743-9.
- Li Z, Dong J, Huang Q, Zhang W, Tao K. Comparison of three digestive tract reconstruction methods for the treatment of Siewert II and III adenocarcinoma of esophagogastric junction: a prospective, randomized controlled study. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):209.
- Kechagias A, van Rossum PSN, Ruurda JP, van Hillegerberg R. Ischemic Conditioning of the Stomach in the Prevention of Esophagogastric Anastomotic Leakage After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2016;101(4):1614-23.
- Ney A, Kumar R. Does preoperative ischaemic conditioning with gastric vessel ligation reduce anastomotic leaks in oesophagectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(1):121-4.
- Miró M, Farran L, Estremiana F, Miquel J, Escalante E, Aranda H, et al. Does gastric conditioning decrease the incidence of cervical oesophagogastric anastomotic leakage? *Cir Esp (Engl Ed)* 2018;96(2):102-8.
- Siegal SR, Parmar AD, Haisley KR, Tieu BH, Schipper PH, Hunter JG, et al. Gastric Ischemic Conditioning Prior to Esophagectomy Is Associated with Decreased Stricture Rate and Overall Anastomotic Complications. *J Gastrointest Surg* 2018;22(9):1501-7.
- Gust L, Ouattara M, Coosemans W, Naftoux P, Thomas PA, D'Journo XB. European perspective in Thoracic surgery-eco-coloplasty: when and how? *J Thorac Dis* 2016;8(Suppl 4):S387-98.
- Fürst H, Hartl WH, Löhle F, Schildberg FW. Colon interposition for esophageal replacement: an alternative technique based on the use of the right colon. *Ann Surg* 2000;231(2):173-8.
- Blackmon SH, Correa AM, Skoracki R, Chevray PM, Kim MP, Mehran RJ, et al. Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2012;94(4):1104-11; discussion 1111-3.
- Gaur P, Blackmon SH. Jejunal graft conduits after esophagectomy. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S333-40.
- Zheng YZ, Dai SQ, Li W, Cao X, Wang X, Fu JH, Lin P, et al. Comparison between different reconstruction routes in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18(39):5616-21.
- Yasuda T, Shiraishi O, Kato H, et al. A comparative study of the lengths of different reconstruction routes used after thoracic esophagectomy. *Esophagus* 2021;18:468-74.
- Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9829):1887-92.
- Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):304.

32. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg* 2017;266(2):232-6.
33. Xu Y, Li XK, Cong ZZ, Zhou H, Wu WJ, Qiang Y, et al. Long-term outcomes of robotic-assisted versus thoraco-laparoscopic McKeown esophagectomy for esophageal cancer: a propensity score-matched study. *Dis Esophagus* 2020;doaa114.
34. Nora I, Shridhar R, Meredith K. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy: technique and early outcomes. *Robot Surg* 2017;4:93-100.
35. Meredith K, Blinn P, Maramara T, Takahashi C, Huston J, Shridhar R. Comparative outcomes of minimally invasive and robotic-assisted esophagectomy. *Surg Endosc* 2020;34(2):814-20.
36. Maish SM. Esófago. *Carcinoma de esófago*. Townsend CM, Tratado de Cirugía Sabiston. 19ª ed. Elsevier; 2013. pp. 1049-65).
37. Chen J, Liu S, Pan J, Zheng X, Zhu K, Zhu J, et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(3):480-6.
38. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251(1):46-50.
39. Kang CH, Kim YT, Jeon SH, Sung SW, Kim JH. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(2):154-60.
40. Ho HJ, Chen HS, Hung WH, Hsu PK, Wu SC, Chen HC, et al. Survival Impact of Total Resected Lymph Nodes in Esophageal Cancer Patients With and Without Neoadjuvant Chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2018;25(13):3820-32.
41. Visser E, Markar SR, Ruurda JP, Hanna GB, van Hillegersberg R. Prognostic Value of Lymph Node Yield on Overall Survival in Esophageal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269(2):261-8.
42. Samson P, Puri V, Broderick S, Patterson GA, Meyers B, Crabtree T. Extent of Lymphadenectomy Is Associated With Improved Overall Survival After Esophagectomy With or Without Induction Therapy. *Ann Thorac Surg* 2017;103(2):406-15.
43. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW, van Hagen P, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg* 2014;260(5):786-92; discussion 792-3.
44. Jamieson GG, Lamb PJ, Thompson SK. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250(2):206-9.
45. Cuesta MA, van der Peet DL, Gisbertz SS, Straatman J. Mediastinal lymphadenectomy for esophageal cancer: Differences between two countries, Japan and the Netherlands. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2(3):176-81.
46. Cuesta MA, Weijs TJ, Bleys RL, van Hillegersberg R, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. A new concept of the anatomy of the thoracic oesophagus: the meso-oesophagus. Observational study during thoracoscopic esophagectomy. *Surg Endosc* 2015;29(9):2576-82.
47. Cuesta MA. Minimally invasive mesoesophageal resection. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 5):S728-34.
48. Linden PA, Towe CW, Watson TJ, Low DE, Cassivi SD, Grau-Sepulveda M, et al. Mortality After Esophagectomy: Analysis of Individual Complications and Their Association with Mortality. *J Gastrointest Surg* 2020;24(9):1948-54.
49. Hirano M, Tanaka S, Fujita M, Fujita H. Vocal cord paralysis caused by esophageal cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(3 Pt 1):182-5. DOI: 10.1177/000348949310200304
50. Mboumi IW, Reddy S, Lidor AO. Complications After Esophagectomy. *Surg Clin North Am* 2019;99(3):501-10.
51. Bains M: Complications of abdominal right-toracic Ivor Lewis Esophagectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1997;7:587-99.
52. van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, Rosman C. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: systematic review and metaanalysis. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 8):S826-33.
53. Slooter MD, Eshuis WJ, Cuesta MA, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 5):S755-65.

Quimiorradiación del cáncer de esófago

BEGOÑA NAVALPOTRO, JOSEP GARRE, JORDI GIRALT

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias con peor pronóstico. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados, aunque las recurrencias sistémicas y locales son frecuentes. Para mejorar este pronóstico, se ha planteado la necesidad de complementar el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia. Numerosos ensayos han evaluado las diferentes modalidades en el tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado. Los resultados de los últimos estudios proporcionan una fuerte evidencia del beneficio de la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, la terapia trimodal es el estándar actual en los pacientes con enfermedad localmente avanzada. La quimiorradioterapia exclusiva sigue siendo la opción de tratamiento para pacientes con tumores de esófago localmente avanzados irresecables o en pacientes no operables. Los resultados de estos estudios deben ayudar en la toma de decisiones sobre el manejo del paciente y en el diseño de futuros ensayos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de esófago. Radioterapia. Quimioterapia. Quimiorradioterapia. Neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias con peor pronóstico; es la sexta causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. La American Cancer Society estima 19.260 nuevos casos de cáncer de esófago en Estados Unidos en 2021, así como 15.530 muertes esperadas por esta enfermedad (1). En España se estiman 2368 nuevos diagnósticos de cáncer de esófago para 2021 (2). En las últimas décadas, se ha observado

ABSTRACT

Esophageal cancer is a neoplasm with one of the worse prognoses. Surgical resection has been the standard treatment for localized tumors, although systemic and local recurrences are common. To improve this prognosis, the need to complement the treatment with radiotherapy and/or chemotherapy had been raised. Numerous clinical trials have evaluated different modalities in the treatment of locally advanced esophageal cancer. Results of the latest studies provide strong evidence of the benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery with trimodal therapy being the current standard of care in patients with locally advanced disease. Exclusive chemoradiotherapy remains the treatment option for patients with unresectable, locally advanced esophageal tumors or in non-operable patients. The results of these studies should help in making decisions regarding patient management and the design of future trials.

KEYWORDS: Esophageal cancer. Radiation. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. Neoadjuvant.

un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago distal en los países occidentales, en comparación con el carcinoma escamoso, que presenta una incidencia relativamente estable (3). Al diagnóstico, menos de la mitad de los pacientes con cáncer de esófago tiene una enfermedad resecable. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados, aunque las recurrencias sistémicas y locales son frecuentes y las tasas de supervivencia a los cinco años raramente superan el 20-30 % (4,5). Para mejorar este pronóstico, numero-

Los ensayos clínicos han abordado la secuencia de tratamiento en el manejo del cáncer de esófago localmente avanzado. El objetivo de esta publicación es hacer un repaso sobre los numerosos estudios de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) pre y posoperatoria; de los datos sobre quimiorradioterapia neoadyuvante y de la quimiorradioterapia exclusiva en pacientes con carcinoma de esófago.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

En un intento de mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia, varios estudios prospectivos y aleatorizados han comparado la radioterapia antes de la esofagectomía frente a la cirugía sola. La radioterapia preoperatoria no ha mostrado diferencia en la reseabilidad del tumor o mejoría en la supervivencia comparada con la cirugía sola (6-10). Un metaanálisis (12) basado en 5 estudios (1147 pacientes) que compararon radioterapia preoperatoria más esofagectomía con la cirugía sola, no demostró mejoría en la supervivencia al añadir la radiación. Con una mediana de seguimiento de 9 años, se detecta una reducción del riesgo de muerte del 11 % y un beneficio de supervivencia absoluto del 3 % a los 2 años y del 4 % a los 5 años, pero este resultado no es estadísticamente significativo ($p = 0,062$) (11,12).

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

En varios ensayos aleatorizados se ha demostrado el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de esófago con la intención de aumentar la tasa de R0 y un mejor control de la enfermedad micrometastásica (21-31).

En el estudio fase III OEO2 del Medical Research Council (MRC) (13), 802 pacientes con cáncer de esófago reseable fueron aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) seguido por resección quirúrgica o resección sola. La supervivencia global fue mayor en el grupo de quimioterapia, con una mediana de supervivencia de 23 % frente a 17 % en el grupo de cirugía con un HR de 0,84 ($p = 0,03$). El efecto se apreciaba tanto en adenocarcinomas como en carcinomas escamosos.

Otro estudio más reciente sobre 169 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, el tratamiento preoperatorio con 2-4 ciclos de cisplatino y etopósido demostró, con una mediana de seguimiento de 15 meses, que la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,72 [IC 95 % 0,52-1] $p = 0,02$) y la supervivencia global (SG) (HR 0,71 [IC 95 % 0,51-0,98] $p = 0,03$) eran superiores en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia se-

guida de cirugía (14).

En el estudio MAGIC (15) 503 pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino y 5-fluoracilo) o a cirugía sola. La mayoría de los pacientes tenían un cáncer gástrico, pero en aproximadamente el 26 % de los pacientes incluidos el tumor se localizaba en unión gastroesofágica o esófago inferior. La quimioterapia consistió en 3 ciclos pre y posoperatorios. La supervivencia global fue significativamente mejor en el brazo de quimioterapia perioperatoria (36 % vs. 23 %). Este esquema de quimioterapia fue comparado en el estudio FLOT-4 (16), estudio fase III, con el esquema docetaxel, oxaliplatino, leucovorin y 5-FU en tumores gástricos y de la unión gastroesofágica, con un aumento de la supervivencia a 5 años de un 36 % a un 45 % con una HR de 0,77 ($p = 0,012$) con el esquema FLOT, siendo actualmente el tratamiento de elección para los tumores gástricos y de la unión gastroesofágica.

QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Los pobres resultados asociados con la cirugía sola y la alta tasa de recidiva locorregional con la quimiorradioterapia sola, hizo que se evaluara la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago reseable. Se han realizado múltiples ensayos que comparan la quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía, con cirugía sola como brazo control (10,34,37-42). Los pacientes tenían enfermedad reseable quirúrgicamente en el momento de la inclusión, y la mayoría eran carcinomas escamosos, con la excepción de dos estudios (34,39). A pesar de la heterogeneidad de la quimioterapia administrada, de la dosis total de radiación y de la técnica quirúrgica, todos los estudios estaban bien diseñados y tenían la cirugía como brazo control.

Dos estudios, uno de Nygaard (10) y otro de Le Prise (37) evaluaron la quimioterapia y radioterapia secuencial antes de la cirugía. El ensayo de Le Prise aleatorizó 84 pacientes con carcinoma escamoso a cirugía sola o a recibir 2 ciclos de cisplatino más 5-FU, con 20 Gy de radiación administrada entre los 2 ciclos de quimioterapia, seguida de cirugía. La mediana de supervivencia fue de 10 meses en ambos brazos, mientras que la supervivencia a los 3 años fue de 13,8 % en el brazo de solo cirugía en comparación con el 19,2 % en el de tratamiento multimodal, lo cual no es estadísticamente significativo. En la mayoría de los estudios de quimiorradioterapia preoperatoria, del 20 % al 25 % de los pacientes logran una respuesta completa patológica; en este estudio, la respuesta completa patológica es del 10 %, lo que podría ser reflejo de la menor dosis de radiación utilizada y del orden secuencial de la quimioterapia y la radioterapia. Teniendo en cuenta los resultados de estos 2 estudios, la administración secuencial de la radioterapia y la quimioterapia antes de la cirugía es

inferior a la administración simultánea.

Varios estudios prospectivos aleatorizados han evaluado la radioterapia y quimioterapia concomitante como tratamiento neoadyuvante antes de la resección quirúrgica. El ensayo de Walsh (34) aleatorizaba a 123 pacientes con adenocarcinoma a cirugía sola o radioterapia (40 Gy en 15 fracciones) más cisplatino en el primer día y 5-FU cinco días, seguidos de cirugía. Se logró una respuesta completa patológica en el 25 % de los pacientes del grupo de tratamiento multimodal. La mediana de supervivencia en el grupo de quimiorradioterapia era de 16 meses frente a 11 meses del grupo de cirugía sola. Además, la supervivencia global a los 3 años fue del 32 % para los pacientes que recibían neoadyuvancia frente al 6 % con cirugía sola. A pesar de estos resultados, los datos son interpretados con cierta cautela dada la inesperada baja tasa de supervivencia para el brazo de cirugía sola.

En el estudio de la EORTC (38), 282 pacientes con carcinoma escamoso de esófago se trataron con cirugía o quimiorradioterapia (37 Gy en 2 semanas concurrentes con 2 ciclos de cisplatino) seguida de cirugía. La mediana de supervivencia fue de 18,6 meses en ambos grupos y la supervivencia global también fue similar. Sin embargo, una menor tasa de mortalidad por cáncer en el grupo de radioquimioterapia fue compensada por una mayor mortalidad posoperatoria (17 muertes en comparación con 5 en el grupo control $p = 0,012$). Los autores lo explicaron por el posible efecto de la alta dosis por fracción de la radioterapia 3,7 Gy/día.

Burmeister (40) publicó un estudio de 256 pacientes que se asignaban a recibir cisplatino y 5-FU más 35 Gy de radioterapia, 3 semanas antes de la cirugía frente a la cirugía sola. La mediana y la supervivencia global a los 3 años de la quimiorradioterapia preoperatoria y del brazo de cirugía eran de 22 frente a 19 meses y 36 % frente a 33 %, respectivamente. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero la supervivencia a los 3 años en el brazo de cirugía era de 33 % frente al 6 % en el estudio de Walsh (34).

Para comprender mejor los riesgos y beneficios de la quimiorradioterapia neoadyuvante en el cáncer de esófago se han realizado varios metaanálisis con los datos de los ensayos que comparan la quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía con la cirugía sola (28,29,43-45).

El metaanálisis de Fiorica (44) incluía 6 ensayos y 764 pacientes. La quimiorradioterapia seguida de cirugía redujo significativamente la mortalidad (OR 0,53; IC 95 % 0,31-0,93; $p = 0,03$). Sin embargo, el riesgo de mortalidad posoperatoria fue mayor en el brazo de tratamiento trimodal, atribuido en gran parte a la inusualmente alta mortalidad posoperatoria en el ensayo de la EORTC. Un análisis excluyendo este ensayo mostró una pérdida de significación para la mortalidad posoperatoria (OR 1,62; IC 95 % 0,81-3,24; $p = 0,17$) y se concluyó que el beneficio en la supervivencia su-

peraba el riesgo de mortalidad posoperatoria. Ambos metaanálisis confirmaban un beneficio de supervivencia a los 3 años con quimiorradioterapia neoadyuvante concomitante sin significativo aumento en la mortalidad perioperatoria.

Posteriormente, en el metaanálisis de GebSKI (45), en el que se incluyeron 10 estudios que compararon la quimiorradioterapia neoadyuvante vs. cirugía sola, con un total de 1209 pacientes, encontraron un beneficio significativo en la supervivencia para la quimiorradioterapia preoperatoria (HR de 0,81; IC 95 %, 0,70-0,93; $p = 0,002$), lo que corresponde a una diferencia absoluta del 13 % en la supervivencia a los dos años. Los resultados eran aplicables para el carcinoma escamoso y para el adenocarcinoma.

El metaanálisis más reciente de Sjoquist (29), una actualización del anterior, incluyó 12 ensayos randomizados que comparaban quimiorradioterapia neoadyuvante vs. cirugía sola (1854 pacientes). La HR para mortalidad por cualquier causa de la quimiorradioterapia neoadyuvante fue de 0,78 (IC 95 % 0,70-0,88; $p < 0,0001$). Este análisis también comparó la quimiorradioterapia neoadyuvante con quimioterapia, con un beneficio en supervivencia evidente para la quimiorradioterapia neoadyuvante, pero no estadísticamente significativo ($p = 0,07$). Este metaanálisis actualizado proporciona una fuerte evidencia del beneficio en la supervivencia de la quimiorradioterapia neoadyuvante frente a la cirugía sola en pacientes con carcinoma de esófago.

En 2012 se publicó el estudio fase III (estudio CROSS) (35,36), en el que 368 pacientes con neoplasia de esófago potencialmente reseccable (273 adenocarcinoma, la mayoría de esófago distal) fueron randomizados a quimiorradioterapia preoperatoria utilizando paclitaxel semanal 50 mg/m² más carboplatino y radioterapia concomitante (41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy) o a cirugía sola. La tasa de resección completa (R0) fue mayor con la quimiorradioterapia (92 % frente al 69 %), y se logró respuesta completa patológica en el 29 % de los pacientes que se operaron después de la quimiorradioterapia. Las complicaciones posoperatorias fueron similares en ambos grupos, al igual que la mortalidad hospitalaria. En 2015 fue publicada la actualización de los datos del estudio, obteniendo una mediana de supervivencia global en el grupo de neoadyuvancia de 48,6 meses, frente a 24 meses para la cirugía sola. Los pacientes con carcinoma escamoso tuvieron una mediana de supervivencia global de 81,6 meses, frente a aquellos con adenocarcinoma con 43,2 meses, en comparación con 21 y 27 meses en los brazos de cirugía sola, respectivamente.

Actualmente y en base a estas publicaciones, el tratamiento multimodal con quimiorradioterapia preoperatoria debe considerarse el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Teniendo en cuenta que el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado es el tratamiento con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, hay pocos estudios de tratamiento adyuvante y la gran mayoría son retrospectivos, con un bajo número de pacientes, metaanálisis y consenso de expertos.

RADIOTERAPIA POSOPERATORIA

La cirugía seguida de radioterapia también se ha comparado con cirugía sola en varios ensayos aleatorizados. Son estudios con una población heterogénea, incluyendo pacientes con ganglios celiacos positivos y cirugía R1. La radiación se administraba de 6 a 12 semanas después de la cirugía. Estos ensayos tuvieron resultados contradictorios, dos estudios no demostraron beneficio en supervivencia con la radioterapia adyuvante (17,18). La radioterapia aumentaba la incidencia de estenosis de la anastomosis y retrasaba la recuperación de los pacientes, la calidad de vida fue mejor en el brazo de la cirugía sola (18). Otro estudio encuentra una peor supervivencia en los pacientes que recibieron radioterapia (19). Sin embargo, un cuarto estudio (20) que aleatorizó 495 pacientes a cirugía sola o a cirugía más radioterapia, concluía que la radioterapia posoperatoria mejoraba la tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios linfáticos positivos y en pacientes con enfermedad en estadio III en comparación con pacientes similares que no recibieron radioterapia.

QUIMIOTERAPIA POSOPERATORIA

Los ensayos aleatorizados que han evaluado la quimioterapia postoperatoria y la cirugía en comparación con la cirugía sola son escasos. Pouliquen (32) no encontró mejoría en la supervivencia con la quimioterapia postoperatoria (cisplatino/5-FU) en pacientes con carcinoma escamoso. Otro ensayo aleatorizado llevado a cabo en Japón comparaba la cirugía sola *versus* cirugía seguida de cisplatino/5-FU en 242 pacientes con carcinoma escamoso de esófago (33). La supervivencia libre de la enfermedad a los 5 años era mejor en el grupo de tratamiento adyuvante (55 % *vs.* 45 %, $p = 0,037$), sin embargo, la supervivencia global no alcanzó significación estadística (61 % *vs.* 52 % $p = 0,13$). Aproximadamente el 25 % de los pacientes no completó el tratamiento adyuvante y la reducción del riesgo por la quimioterapia posoperatoria era más marcada en el subgrupo con metástasis ganglionares.

En abril de 2021 se han publicado los resultados del estudio CheckMate 577, demostrando el beneficio de

nivolumab adyuvante (51). Se incluyeron 794 pacientes que habían recibido quimiorradioterapia neoadyuvante para el cáncer de esófago o de la UEG, con cirugía R0 pero con enfermedad patológica residual. Se asignó a los pacientes de forma randomizada 2:1, a nivolumab (240 mg) o placebo cada 2 semanas durante 16 semanas seguido de nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas; la duración máxima del tratamiento fue de 1 año. Con una mediana de seguimiento de 24,4 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 2 veces superior con nivolumab (22,4 frente a 11 meses). La HR de progresión de enfermedad o muerte fue de 0,69; IC del 95 %: 0,56 a 0,86, y los beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la histología, ubicación del tumor, estadio de la enfermedad inicial y posterior al tratamiento, y la sobreexpresión de PD-L1 o no. Aunque los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron frecuentes, la mayoría fueron de grado 1 o 2 y solo el 9 % de los pacientes interrumpieron el nivolumab debido a efectos adversos.

QUIMIORRADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Un número significativo de los pacientes con cáncer de esófago se diagnostican con enfermedad localmente avanzada irresecable o son pacientes no candidatos a cirugía por comorbilidad. La quimiorradioterapia concomitante ha sido una opción para la mayoría de estos pacientes. Aunque no hay ensayos aleatorizados que comparen la quimiorradioterapia definitiva con la cirugía, el tratamiento no quirúrgico ofrece la oportunidad de curación con menos morbilidad y mortalidad (46).

El estudio fase III, RTOG 85-01 (47) comparó la radioterapia sola, a una dosis total de 64 Gy *versus* radioterapia a 50 Gy y quimioterapia concurrente (2 ciclos de cisplatino/5-FU). La quimiorradioterapia se asoció con una mediana de supervivencia (12,5 frente a 9 meses) y una supervivencia a 5 años (27 frente a 0 por ciento) significativamente mejor (48,49). Un año después del tratamiento, la tasa de persistencia o recurrencia de la enfermedad fue de 62 % *versus* 44 % a favor del grupo de quimiorradioterapia ($p = 0,01$). La mejora en el control local también se asoció con un menor riesgo de fracaso a distancia (38 % *vs.* 22 %, $p = 0,005$). Estos resultados ayudaron a establecer la quimiorradioterapia concomitante como un estándar aceptado de manejo no quirúrgico del cáncer de esófago.

En el ensayo fase III INT 0123 (RTOG 94-05) (50) se evaluó el aumento de dosis de radiación. Los 236 pacientes (85 % carcinoma escamoso y 15 % adenocarcinoma) fueron asignados a quimioterapia (5-FU y cisplatino) y radioterapia (50,4 Gy) o la misma quimioterapia con radioterapia (64,8 Gy). El esquema de radioterapia se modificó ligeramente respecto del estudio

RTOG 85-01, siendo el fraccionamiento de 1,8 Gy en lugar de 2 Gy y reduciendo los campos de tratamiento, con un margen de 5 cm proximal y distal al tumor esofágico documentado. La supervivencia global a dos años (31 % vs. 40 %) y el fallo locorregional (56 % vs. 52 %) no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. La equivalencia en la supervivencia fue claramente influenciada por un número desproporcionado de muertes intercurrentes entre los pacientes del grupo de escalada de dosis (11 vs. 2 muertes). Este resultado sugiere un efecto perjudicial asociado con el aumento de la dosis, pero en realidad, la mayoría de las muertes en el grupo de dosis alta se produjo en los pacientes durante el tratamiento y antes de recibir una dosis acumulada mayor de 50 Gy. Este ensayo fase III confirmó la eficacia de la radioterapia y quimioterapia concomitante. La dosis de 50,4 Gy sigue siendo el estándar en los esquemas de radioquimioterapia actuales.

CONCLUSIONES

A pesar de las recientes mejoras en las técnicas de cirugía y de radioterapia, y de las opciones de tratamiento sistémico, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de esófago sigue siendo pobre. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados y sigue siendo el punto de referencia con el cual se comparan las otras terapias. Los resultados de los últimos estudios proporcionan una fuerte evidencia del beneficio de la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a la cirugía sola. Por consiguiente, se recomienda que actualmente los pacientes con enfermedad localmente avanzada (T2 o mayor y/o ganglios positivos) reciban tratamiento multimodal. La quimiorradioterapia es ampliamente reconocida como la opción de tratamiento en pacientes con tumores irresecables o en pacientes no operables.

Varias preguntas quedan todavía por responder, ya que la mayoría de los ensayos mencionados anteriormente incluye grupos heterogéneos de pacientes con adenocarcinomas y carcinomas escamosos, sin estudios de estadificación previos adecuados a las normas actuales (PET-TC o ecografía endoscópica).

La innovación en las técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT, VMAT y SBRT), de imagen guiada (IGRT) y la adicción de la inmunoterapia al tratamiento de quimiorradioterapia abre el futuro a nuevas expectativas.

La toma de decisiones sobre el manejo del paciente con cáncer de esófago debe hacerse de forma individualizada, basándose en las comorbilidades y los posibles efectos secundarios del tratamiento; decisiones que deben ser tomadas en comités de grupos multidisciplinarios.

CORRESPONDENCIA:
Begoña Navalpotro Yagüe
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119
08035 Barcelona
e-mail: bnavalpotro@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Statistics for Esophageal Cancer. Esophageal Cancer Stats. Cancer.Org 2021
2. Las cifras del cáncer en España 2021. Seom.Org; 2021, https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1468-70.
4. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:2-9.
5. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v50-7. DOI: 10.1093/annonc/mdw329
6. Fok M, McShane J, Law SYK, et al. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg* 1994;17:223-9.
7. Launois B, Delarue D, Campion JP, et al. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153(5):690-2.
8. Gignoux M, Roussel A, Paillet B, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC World J Surg 1987;11(4):426-32.
9. Wang M, Gu XZ, Yin WB, 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(2):325-7.
10. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy: the second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16(6):1104-10.
11. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24(2):108-13.
12. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M. 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.
13. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
14. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181.
15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
16. Al-Batran, Homann N, Pauligk, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil plus capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-57.

17. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173(2):123-30.
18. Zieren HU, Müller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995;19(3):444-9.
19. Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113(2):138-47.
20. Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75(2):331-6.
21. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus: the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992;127(12):1446-50.
22. Law S, Fok M, Chow S, et al. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(2):210-7.
23. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994;56(3):191-7.
24. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91(11):2165-74.
25. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(27):1979-84.
26. 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(2):242-8.
27. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062-7. DOI:10.1200/JCO.2009.22.2083
28. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):274-9.
29. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
30. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98:768-83.
31. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013;49:3149-58.
32. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus: a multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996;223(2):127-33.
33. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4592-6.
34. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462-7.
35. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
36. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery versus Surgery Alone for Oesophageal or Junctional Cancer (CROSS): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00040-6
37. Le Prise E, Etienne PL, 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(7):1779-84.
38. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337(3):161-7.
39. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-13.
40. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659-68.
41. Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(6):947-54.
42. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1086-92.
43. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomised controlled that compared neo-adjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for respectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-54.
44. Fiorica F, DiBona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30.
45. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(2):226-34.
46. Coia L, Engstrom P, Paul A. Long-term results of infusional 5-FU mitomycin- C and radiation as primary management of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
47. Herskovic A, Martz K, 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(24):1593-8.
48. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84. Erratum in *J Clin Oncol* 1997;15:866.
49. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-7.
50. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
51. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191.

Quimioterapia en cáncer de esófago

ASIA FERRÁNDEZ ARIAS, ELENA ASENSIO MARTÍNEZ, JAVIER GALLEGO PLAZAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

RESUMEN

Exceptuando los casos en los que el cáncer de esófago es diagnosticado en estadios tempranos, la quimioterapia forma parte integral del tratamiento de esta enfermedad, ya sea de forma exclusiva o enmarcada en el tratamiento multimodal. En los casos de enfermedad localmente avanzada, definida en base a la extensión del tumor primario y la afectación ganglionar locoregional (estadio T superior a T2, afectación ganglionar positiva sin existencia de metástasis a distancia, o ambos), la intención del tratamiento es curativa, comprendiendo una estrategia multidisciplinar que suele incluir a la quimioterapia combinada con la cirugía y/o la radioterapia. En este escenario se enmarcan la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y la quimiorradioterapia. En los casos de enfermedad avanzada (existencia de metástasis a distancia) o ante recidiva, el tratamiento quimioterápico, combinado o no con estrategias locales, terapias dirigidas o inmunoterapia, tiene una intención paliativa para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Esófago. Quimioterapia. Terapias dirigidas. Inmunoterapia.

ABSTRACT

Chemotherapy, either exclusive or as part of a combined strategy, is an essential part of esophageal cancer treatment except in early disease. Locally advanced disease, defined by the extent of the primary tumour and involvement of locoregional lymph nodes (higher than stage T2, node positive without distant metastases, or both), is generally treated with curative intent with a multimodal approach including surgery and/or radiotherapy combined with chemotherapy, so called neoadjuvant, adjuvant or chemoradiotherapy. Advanced (metastatic or disseminated) and recurrent disease are treated with chemotherapy, associated or not to local procedures, targeted therapies or immunotherapy, with palliative intent in order to prolong survival and preserve quality of life of patients.

KEYWORDS: Cancer. Esophageal. Chemotherapy. Targeted therapies. Immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago se encuentra entre las 10 neoplasias más frecuentes. Se estima una incidencia de más de 600.000 casos en el mundo en el año 2020 y su incidencia es creciente (1). Según el informe “Las cifras del Cáncer en España 2021”, publicado por SEOM, se estima una incidencia de 2.368 nuevos casos (80,02 %varones) (2).

Se han definido dos variedades histológicas diferentes con características epidemiológicas y biológicas propias (factores de riesgo, localización, indicaciones terapéuticas): el carcinoma escamoso (el cual ha sido clásicamente la variante más prevalente con una incidencia en descenso en los últimos años) y el adenocarcinoma (que ha visto incrementada su tasa de incidencia en los países desarrollados).

Lo inespecífico de los síntomas y su aparición tardía hacen que gran parte de los pacientes se diagnostiquen en un estadio localmente avanzado de la enfermedad con presencia de afectación ganglionar o afectación tumoral superior a T2 (3).

Dada la sintomatología asociada inespecífica y su aparición de forma tardía, gran parte de los pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados o con presencia de afectación a distancia, presentando bajas tasas de supervivencia global a 5 años (4).

A lo largo de esta revisión mostraremos la evidencia disponible sobre la utilización del tratamiento quimioterápico en los diferentes estadios de la enfermedad. La estrategia del tratamiento combinado con quimiorradioterapia es objeto de revisión en otro artículo de este número.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Dentro de la enfermedad localizada, se ha estudiado la actividad del tratamiento quimioterápico en los siguientes escenarios.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Los beneficios potenciales de la administración del tratamiento quimioterápico neoadyuvante en enfermedad resecable incluyen aumentar la probabilidad de una resección R0, disminuir el volumen tumoral y reducir el riesgo de recurrencia local y sistémica. Además, puede suponer un beneficio clínico para el paciente aliviando la disfagia y mejorando así la situación nutricional de los pacientes (3).

Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante no está exenta de riesgos, dado que, en caso de progresión, la enfermedad podría dejar de ser resecable, privando así al paciente de la posibilidad de un tratamiento definitivo.

Diferentes estudios han comparado la administración de quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía sola, siendo los más importantes los que a continuación se exponen.

En el estudio OEO2 del Medical Research Council (5,6), 802 pacientes con cáncer de esófago y cardias resecable fueron aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo seguidos de cirugía frente a cirugía sola. A los 5 años de seguimiento se objetivó un beneficio en supervivencia para el brazo de quimioterapia y cirugía respecto a cirugía sola [HR 0,84 (IC 95 % 0,72-0,98; $p = 0,03$)], siendo la SVG a 5 años del 23 % en el brazo de la combinación frente al 17,1 % en el de cirugía exclusiva.

Un diseño similar presenta el North American Intergroup Trial 113 (7). En este caso 467 pacientes de centros de Estados Unidos con cáncer de esófago medio-inferior e unión gástricoesofágica fueron incluidos y

aleatorizados a recibir 3 ciclos de cisplatino con 5-fluorouracilo seguidos de cirugía frente a cirugía sola. Con una mediana de seguimiento de 55,4 meses no se objetivaron diferencias significativas en SVG entre ambos grupos ($p = 0,53$). Estos mismos resultados se mantuvieron en el análisis de datos publicado en 2007 (8), objetivando que únicamente aquellos pacientes que conseguían cirugía R0 y que además presentan respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante consiguen largas supervivencias.

En el estudio OE05 del Medical Research Council (9) fueron incluidos 897 pacientes, aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) seguidos de cirugía frente a 4 ciclos de combinación de epirrubicina, cisplatino y capecitabina (ECX). La mediana de supervivencia fue de 23,4 meses (IC 95 % 20,6-26,3) en el brazo de CF frente a 26,1 meses (IC 95 % 22,5-29,7) en el brazo ECX [HR 0,9 (IC 95 % 0,77-1,05; $p = 0,19$)], no demostrándose un incremento en la supervivencia.

Ante resultados contradictorios e incluyendo los datos de otros estudios más pequeños se han llevado a cabo diversos metaanálisis.

El primero de ellos, realizado por la Cochrane (10) incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados, con 2097 pacientes, aunque solo 8 con un total de 1729 pacientes disponían de suficientes datos para ser analizados en el metaanálisis. Los resultados demostraron una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, al aumento de SVG con la administración de quimioterapia neoadyuvante (HR 0,88; IC 95 % 0,75-1,4). No se objetivaron diferencias en ambos grupos en la tasa de resección, resecciones completas, recurrencia o complicaciones, concluyendo así los autores que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía sola podría aumentar la supervivencia.

En el metaanálisis publicado en 2011 por Kranzfelder y cols. (11) se exploran diferentes estrategias neoadyuvantes. Incluyen 8 ensayos (6 de histología escamosa y 2 con histología escamosa y de adenocarcinoma) que comparan la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía sola, con 1707 pacientes. Las tasas de morbilidad y mortalidad dentro de los 30 días posoperatorios no fueron diferentes entre ambos grupos. Respecto a la supervivencia, se muestra una tendencia favorable hacia el brazo de la combinación, pero sin alcanzar la significación estadística (HR 0,93, IC 95 % 0,81-1,08, $p = 0,368$).

En otro de los metaanálisis (12,13) de los 24 estudios incluidos en el mismo, 9 de ellos (1981 pacientes) comparan quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía *versus* cirugía y dos estudios (194 pacientes) comparan quimiorradioterapia neoadyuvante frente a quimioterapia neoadyuvante, seguidas en ambos casos de cirugía en pacientes con carcinoma esofágico resecable. Los resultados de este metaanálisis demuestran un beneficio en SVG para la quimioterapia neoadyuvante respecto

a cirugía sola con un HR 0,87 (IC 95 % 0,79-0,96; $p = 0,005$); cuando se desglosan los casos en adenocarcinoma el beneficio se mantiene [HR 0,83 (IC 95 % 0,71-0,95; $p = 0,01$)], no ocurriendo lo mismo en el caso del carcinoma escamoso donde existe una tendencia hacia el aumento de SVG, pero sin ser estadísticamente significativo [HR 0,92 (IC 95 % 0,81-1,04; $p = 0,18$)]. Los resultados de la comparación indirecta de quimiorradioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante también muestran una tendencia hacia una mayor SVG con la quimiorradioterapia, pero sin alcanzar la significación estadística [HR 0,88 (IC 95 % 0,76-1,01; $p = 0,07$)].

El otro metaanálisis publicado en 2013 (14) explora la utilización de la quimioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma esofágico localizado. Se incluyen 2587 pacientes de 17 ensayos clínicos aleatorizados. Entre las múltiples comparaciones realizadas destaca la diferencia estadísticamente significativa a favor de la quimioterapia perioperatoria frente a cirugía sola en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SVG a 5 años.

En el metaanálisis de 2018 publicado por Chan y cols. (15) se incluyeron 5496 pacientes de 31 ensayos clínicos aleatorizados. De sus resultados se extrae una mayor SVG en los pacientes con cáncer localmente avanzado resecable, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante frente a quimioterapia neoadyuvante y cirugía sola.

En el metaanálisis más reciente publicado en marzo de 2021 por Zhao y cols. (16) se incluyen 3636 pacientes de 23 ensayos clínicos en el que se comparan las tres estrategias de tratamiento entre sí. Se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de la quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía sola (HR=0,710, 95 % IC 0,32-1,59, $p=0,009$) y a favor de la quimiorradioterapia frente a cirugía sola (HR=0,43, 95 % IC 0,26-0,73, $p=0,008$). Por el contrario, no se observa beneficio SVG a favor de la quimiorradioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante (HR=0,61, 95 % IC 0,32-1,17, $p=0,08$).

QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Tres grandes estudios han explorado la opción de administrar quimioterapia antes y después de la cirugía.

En el estudio MAGIC (17) se incluyeron 503 pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la unión esofagogastrica o esófago inferior resecables, que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia perioperatoria (3 ciclos pre y poscirugía de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo) y cirugía o cirugía únicamente. Los resultados demuestran que los tumores que habían recibido quimioterapia preoperatoria presentan un menor tamaño y un estadiaje menos avanzado tras el tratamiento preoperatorio, así como el cumplimiento del objetivo principal, alcanzando un aumento de SVG en el brazo de quimioterapia perioperatoria (HR 0,75, IC 95 % 0,60-0,93,

$p = 0,009$) y de la supervivencia libre de progresión (HR 0,66, IC 95 % 0,53-0,81, $p < 0,001$). No se objetivaron diferencias entre ambos grupos en complicaciones y mortalidad posoperatoria.

En el estudio llevado a cabo por el grupo francés, FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 (18) análogamente al estudio MAGIC, se aleatorizan 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la unión esofagogastrica o esófago inferior resecables a recibir quimioterapia perioperatoria y cirugía frente a cirugía sola. El tratamiento quimioterápico consistió en 2 o 3 ciclos de forma preoperatoria y 3 o 4 ciclos posoperatorios, en ambos casos con cisplatino y 5-fluorouracilo. El grupo de la combinación presentó una mayor SVG (HR 0,69; IC 95 % 0,50-0,95; $p = 0,02$) y SLE (HR 0,65; IC 95 % 0,48-0,89; $p = 0,003$), junto con una mayor tasa de resecciones curativas (84 % vs. 73 %; $p = 0,04$). Evidentemente el grupo de pacientes que recibió tratamiento quimioterápico presentó mayor toxicidad grado 3 y 4 pero esto no se tradujo en mayor morbilidad y mortalidad posoperatorias.

Más recientemente, en el estudio alemán FLOT4-AIO se incluyeron 716 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, aleatorizados a recibir 3 ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo preoperatorio y 3 ciclos posoperatorios frente a 4 ciclos preoperatorios y posoperatorios con docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino (FLOT). Se objetivó un incremento de SVG a favor del grupo experimental con el esquema FLOT perioperatorio de 50 meses frente a 35 meses [HR 0,77 (IC 95 % 0,63-0,94)]. En el análisis anatomopatológico posquirúrgico se objetivó una mayor proporción de tumores ypT1 (25 % de 356 frente a 15 % de 360 pacientes; $p = 0,0008$), ypT0 (49 % de 356 pacientes frente a 41 % de 360 pacientes; $p = 0,025$) y resecciones R0 (85 % frente a 78 %; $p = 0,0162$) en el brazo de tratamiento según esquema FLOT. Con respecto a la toxicidad, destaca una mayor proporción de náuseas, vómitos, eventos tromboembólicos y anemia en el brazo tratado con ECX/ECF y entre los pacientes tratados con FLOT, mayor diarrea, infecciones, neutropenia y neuropatía (19).

Tras los resultados del estudio FLOT4-AIO, el esquema de tratamiento con docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino se ha convertido en el estándar de tratamiento en el escenario de la quimioterapia perioperatoria para adenocarcinoma gástrico y de unión gastroesofágica.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

La administración de quimioterapia de inducción seguida a continuación de quimiorradioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía también ha sido objeto de estudio.

En un ensayo clínico fase III Stahl y cols. (20) compararon la administración de cisplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín seguido de cirugía frente a cisplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín seguido de quimiorradioterapia con cisplatino-etopósido y posterior cirugía en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago inferior o de la unión esofagogástrica siendo el objetivo principal la SVG. El estudio se cerró prematuramente con solo 126 pacientes incluidos de los 354 previstos debido al bajo reclutamiento. Los resultados mostraron una mayor SVG a 3 años para el brazo que incluye quimiorradioterapia pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido al bajo número de pacientes incluidos (27,7 % vs. 47,4 %; $p = 0,7$), con un HR de 0,67 (IC 95 % 0,41-1,07)). Pese al cierre prematuro del estudio y la falta de significación estadística, los resultados sugieren un beneficio en supervivencia para la quimiorradioterapia en comparación con la quimioterapia preoperatoria en adenocarcinomas de la unión esofagogástrica.

La administración de 3 fármacos como quimioterapia de inducción (cisplatino, paclitaxel y 5-fluorouracilo) seguida de quimiorradioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo y posterior cirugía consiguió una tasa de resección R0 del 95 % con un 30 % de respuestas completas patológicas y una supervivencia global a 1 año del 81 % (21). Posteriormente los mismos autores publicaron (22) los datos de un ensayo de características similares pero con irinotecán y cisplatino como quimioterapia de inducción, objetivando una tasa de resección R0 del 91 %, respuestas completas patológicas del 63 % y una SVG a los 2 años del 42 %.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La administración de tratamiento quimioterápico adyuvante se ve dificultada por la lenta recuperación que generalmente presentan los pacientes tras una cirugía mayor como la esofagectomía, lo que hace que la evidencia disponible sea limitada (23).

El ECOG E8296 (24) es un ensayo clínico fase II en el que se incluyen 55 pacientes con adenocarcinoma del tercio inferior de esófago o unión esofagogástrica resecaados R0 con T2 y afectación ganglionar o T3-T4 (independientemente del estatus ganglionar) y reciben 4 ciclos posoperatorios de paclitaxel y cisplatino. El 89 % de los pacientes presentaba afectación ganglionar y la supervivencia a los 2 años de todos los pacientes fue del 60 % ($p = 0,0008$ comparado con controles históricos).

Sin embargo, el tratamiento adyuvante ha sido explorado más en profundidad por el Japan Clinical Oncology Group, fundamentalmente en el carcinoma escamoso de esófago. En el estudio JCOG9204 (25) se aleatorizaron 242 pacientes con carcinoma escamoso resecaado de

esófago a recibir dos ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo frente a observación, objetivando un aumento de SLE a los 5 años para el brazo de quimioterapia adyuvante (55 % vs. 45 %, $p = 0,037$); estos resultados no se tradujeron en diferencias estadísticamente significativas de SVG a los 5 años (61 % vs. 52 %, $p = 0,13$), aunque cuando se analizan los datos pertenecientes al subgrupo de pacientes con ganglios positivos estas diferencias sí alcanzan la significación estadística (52 % vs. 38 %, $p = 0,041$).

En el entorno del tratamiento adyuvante merecen mención especial los resultados del estudio CheckMate 577, estudio fase III en el que pacientes con adenocarcinoma o carcinoma epidermoide de esófago y unión gastroesofágica en estadios II-III que son sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante tipo CROSS y que presentan enfermedad residual en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica, son aleatorizados a tratamiento con placebo frente a tratamiento con nivolumab durante un año. El estudio demuestra beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE, objetivo principal, para el global de la población. No obstante se cuestionan aspectos tales como la elección del objetivo principal, la exclusión de pacientes con respuesta completa patológica, el beneficio en tumores de unión esofagogástrica, la ausencia de biomarcador y la inclusión de ambas histologías (26).

LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO

Cerca del 40 % de los casos de cáncer de esófago se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad y presentan una baja tasa de supervivencia a 5 años. A pesar de los avances obtenidos con el tratamiento multidisciplinar del cáncer de esófago avanzado la supervivencia a largo plazo continúa siendo baja. En aras de mejorar estos resultados en los últimos años se ha estado explorando la adición de tratamientos dirigidos (fármacos antiangiogénicos, fármacos contra el factor de crecimiento epidérmico, fármacos anti-HER2) (4). Además, actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos que incorporan el uso de la inmunoterapia en esta población. Clásicamente el estudio y análisis del tratamiento del adenocarcinoma de esófago avanzado se ha realizado de forma conjunta al del cáncer gástrico, siendo comúnmente aplicados sus resultados tanto a uno como a otro tumor. Tras la modificación del sistema de clasificación TNM, con subdivisión de los tumores de la unión esofagogástrica (UEG) en las categorías esofágica y gástrica, la aplicación de los resultados de estos estudios ha ganado en consistencia.

Tras la demostración del beneficio en SVG y en calidad de vida del tratamiento quimioterápico frente al mejor tratamiento de soporte (27), la combinación de

fluoropirimidinas y compuestos de platino han conformado la piedra angular sobre la que desarrollar ulteriores estrategias terapéuticas (4). Las combinaciones de tres fármacos quimioterápicos han conseguido mejorar la SVG (8-11 meses) así como la tasa de respuestas (TR) (40-60 %) a costa de un incremento en la toxicidad (28,29); sin embargo, ha sido mediante la introducción de las terapias biológicas dirigidas y su combinación con la quimioterapia cuando se han logrado importantes avances en el tratamiento de esta patología (30). Más recientemente se han logrado evidencias que justifican el uso de tratamientos más allá de primera línea, especialmente en el caso de histología adenocarcinoma (31-33).

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Actualmente, el tratamiento estándar en el cáncer de esófago avanzado se centra en la utilización de un esquema basado en la combinación de fluoropirimidinas y platino (con la adición de trastuzumab en los pacientes con neoplasia adenocarcinoma con sobreexpresión de HER2). A continuación, describiremos las distintas combinaciones evaluadas de quimioterapia y terapias dirigidas en primera línea y los estudios que justifican su uso (Tabla I).

La histología escamosa está menos representada en los estudios por lo que existe una menor evidencia que respalde el uso de combinaciones de quimioterapia en estos pacientes (se han publicado una mayor tasa de respuesta en combinaciones basadas en platino, pero sin impactar en supervivencia global en comparación con monoterapia). Por el contrario, existe mayor evidencia en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica al extrapolar los resultados de estudios realizados en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

El triplete ECF [epirrubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU)] demostró superioridad frente a FAMTX (5-FU, doxorubicina, y metotrexate) (34) y equivalencia a MCF (mitomicina, cisplatino y 5-FU), aunque con preferencia para ECF en base a su mejor perfil de seguridad (35). Pese a que en los países europeos y en Canadá ECF es muy popular, la contribución de la epirrubicina al beneficio en SVG no ha sido formalmente establecida.

El estudio REAL-2 demostró la equivalencia entre la capecitabina (X), prodroga oral del 5-FU, y el 5-FU (28). Igualmente, este mismo estudio, junto con el realizado por el grupo alemán AIO (36), sustentan la equivalencia del oxaliplatino (O) y el cisplatino. Consecuentemente, ECF, ECX, EOF o EOX pueden ser utilizados en el contexto de la primera línea de la enfermedad avanzada.

Por otra parte S-1, fluoropirimidina oral que combina una prodroga de 5-FU con dos moduladores que previenen su degradación y reducen su toxicidad gastrointes-

tinal, ha demostrado en estudios fase III realizados en población asiática con cáncer gástrico avanzado tanto su equivalencia a 5-FU (37) como su eficacia en combinación con C (38). En población no asiática con cáncer esofagogástrico la comparación de CS1 frente a CF, si bien constató la mejor tolerancia de S1, no demostró la superioridad de S1 respecto a 5-FU (39). En base a estos resultados, CS1 es una alternativa de tratamiento en la primera línea solo en población asiática.

Irinotecán en combinación con C (IC) no consiguió incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la SVG respecto a CF, rozando la no inferioridad de IC frente a CF (40).

En el estudio V325, la asociación de docetaxel a CF (DCF) incrementó las expectativas de los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado (TR, SLP, SVG), pero incrementando también la toxicidad (29). Estos resultados han provocado la aparición de esquemas modificados de DCF con el fin de mejorar su perfil de seguridad (41).

USO DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN PRIMERA LÍNEA

El creciente conocimiento de la biología molecular del cáncer de esófago ha permitido procurar la incorporación de las terapias dirigidas al arsenal terapéutico. El uso de la inmunoterapia en este contexto será revisado en el apartado dedicado a dicha estrategia terapéutica.

ANTI EGFR

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), implicado en la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis, la angiogénesis y otras funciones de supervivencia, se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad (42).

Cetuximab, anticuerpo monoclonal IgG frente a EGFR, ha sido estudiado en diferentes estudios fase II con resultados diversos (43-46), pero ha sido en el escenario del adenocarcinoma gástrico avanzado donde alcanzado la fase III sin demostrar beneficio asociado a la quimioterapia frente a la quimioterapia aislada (47).

Panitumumab, anticuerpo humanizado IgG frente a EGFR, en combinación con quimioterapia tampoco ha conseguido demostrar ser superior a la quimioterapia, en esta ocasión en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado (48).

ANTIHER2

Trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a HER2, en asociación con quimioterapia demostró beneficio en términos de SVG frente a la quimio-

TABLA I
COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO EN PRIMERA LÍNEA

<i>Autores</i>	<i>Ref.</i>	<i>Localización</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>n</i>	<i>TR (%)</i>	<i>p</i>	<i>SLP (m)</i>	<i>p</i>	<i>SVG (m)</i>	<i>p</i>
Webb A, et al.	33	UEG, estómago	ECF FAMTX	126 130	45 21	0,0002	ND	ND	8,9 5,7	0,0009
Ross P, et al.	34	Esófago, UEG, estómago	ECF MCF	290 290	42,4 44,1	0,692	7 7	0,572	9,4 8,7	0,315
Cunningham D, et al.	27	Esófago, UEG, estómago	ECF ECX EOF EOX	263 250 245 244	40,7 46,4 42,4 47,9	- 0,2 0,69 0,11	6,2 6,7 6,5 7	- 0,8 0,77 0,07	9,9 9,9 9,3 11,2	- 0,39 0,61 0,02
Al-Batran SE, et al.	35	UEG, estómago	FLO FLP	112 108	41,3 16,7	0,012	5,8 3,9	0,077	10,7 8,8	ND
Ajani JA, et al.	38	UEG, estómago	S1C CF	527 526	29,1 31,9	0,4	4,8 5,5	0,92	8,6 7,9	0,2
Dank M, et al.	39	UEG, estómago	IF CF	170 163	31,8 25,8	ND	5* 4,2*	0,088	9,0 8,7	0,53
Van Cutsem E, et al.	28	UEG, estómago	DCF CF	221 224	37 25	0,01	5,6* 3,7*	< 0,001	9,2 8,6	0,02
Bang YJ, et al.	29	UEG, estómago	FP o XP FP o XP + Trastu	290 294	34,5 47,3	0,0017	5,5 6,7	0,0002	11,1 13,8	0,0046
Lordick F, et al.	46	UEG, estómago	CX CX + Cetux	449 455	- -	-	5,6 4,4	0,32	10,7 9,4	0,95
Waddell T, et al.	47	Esófago, UEG, estómago	EOX mEOC + Pani	275 278	42 46	0,42	7,4 6,0	0,068	11,3 8,8	0,013
Tabernero, et al.	48	UEG, estómago	CX o CF + Trastu + Pertu	392 388	48,3 56,7	0,026	7,0 8,5	0,0001	14,2 17,5	0,057
Hecht JR, et al.	49	Esófago, UEG, estómago	OX OX + Lapa	273 272	39 53	0,0031	5,4 6	0,0381	10,5 12,2	0,3492
Ohtsu A, et al.	50	UEG, estómago	CF CF + Beva	387 387	37,4 46,0	0,315	5,3 6,7	0,0037	10,1 12,1	0,1002

*Tiempo hasta la progresión. Ref.: referencia; n: número; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SVG: supervivencia global; UEG: unión esofagogastrica; E: epirrubicina; C: cisplatino; F: 5-fluorouracilo; A: adriamicina; MTX: metotrexate; M: mitomicina; X: capecitabina; O: oxaliplatino; I: irinotecán; D: docetaxel; Trastu: trastuzumab; Cetux: cetuximab; m: modificado; Pani: panitumumab; Pertu: pertuzumab; Lapa: lapatinib; Beva: bevacizumab.

terapia sola convirtiendo a este esquema en un nuevo estándar de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG con sobreexpresión de HER2 según los resultados del estudio ToGA. En el análisis por subgrupos, el beneficio fue especialmente relevante

para los pacientes con tumores de la UEG frente a los pacientes con tumores de localización gástrica (30).

Pertuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a HER2, añadido al tratamiento estándar con quimioterapia y trastuzumab en pacientes con diagnóstico

de adenocarcinoma gástrico o de la UEG avanzado con sobreexpresión HER2, no ha demostrado beneficio en SVG según los resultados publicados en el estudio JACOB. (49).

Lapatinib, inhibidor tirosina quinasa dual de EGFR y HER2, asociado a quimioterapia no ha conseguido demostrar beneficio frente a la quimioterapia sola en el estudio TRIO-013/LOGiC (50).

ANTIVEGF

Finalmente, las estrategias dirigidas frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), implicado en la angiogénesis, no han resultado exitosas en el cáncer gástrico avanzado. Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF, en combinación con quimioterapia en un estudio fase III no consiguió alcanzar su objetivo principal (SVG), pese a mejorar la SLP y la TR respecto a la quimioterapia aislada (51).

Ramucirumab, anticuerpo monoclonal frente al receptor 2 de VEGF, en combinación con quimioterapia en un estudio fase III no consiguió alcanzar su objetivo principal de SLP, ni demostrar beneficio en SVG frente a quimioterapia aislada (52).

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Hasta hace unos años, las revisiones publicadas sobre el tratamiento de segunda línea en el cáncer de esófago avanzado concluían que la mayoría de los pacientes no se beneficiarían del mismo y serían expuestos a toxicidades amenazantes; por ende, la potencial definición de factores pronósticos y predictivos que permitieran individualizar el tratamiento resulta de vital importancia para ulteriores estudios (30). Durante los últimos años se ha realizado un mayor estudio del uso de tratamientos con quimioterapia en monoterapia o asociada a terapias dirigidas e inmunoterapia con la implantación de nuevos esquemas que permiten un cambio en el paradigma de tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico que progresan a una primera línea.

Con respecto al uso de quimioterapia en segunda línea, se realizó el estudio WJOG 4007 (53) en el que se incluían 223 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico avanzado, aleatorizados a tratamiento con paclitaxel en monoterapia frente a irinotecán en monoterapia sin encontrarse diferencias significativas en SVG entre ambos. Se publicaron posteriormente los resultados del estudio KCGS ST10-01 (54), el cual se cerró de forma temprana tras incluir 112 pacientes aleatorizados a recibir paclitaxel en monoterapia frente a irinotecán en monoterapia en el que no se encontraron diferencias significativas en SVG y SLP, y por tanto, siendo ambos válidos para su uso en segunda línea.

Además, se aprobaron el uso de docetaxel en monoterapia (55) tras valorar los resultados del estudio COUGAR-02 (con mayor SVG y mejor control sintomático en relación a control del dolor y emesis frente a mejor tratamiento de soporte) y el uso de irinotecán en monoterapia (tras demostrar una mayor SVG en el estudio realizado por la AIO) (56).

También se contempla el uso de ramucirumab en monoterapia tras demostrar su superioridad frente a placebo en el estudio REGARD (33), en aquellos pacientes que presenten alguna contraindicación a recibir tratamiento que incluya combinación con taxanos. En dicho estudio, se observó una mayor SVG de 5,2 meses frente a 3,8 meses; HR 0,776 (IC95 %0,603-0,998; p = 0,047).

Los resultados publicados del ensayo fase III RAINBOW (57) sobre la adición de ramucirumab (anticuerpo monoclonal totalmente humano contra los receptores 2 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-2) al tratamiento quimioterápico con paclitaxel, favorecieron el uso de esta combinación como nuevo tratamiento estándar de segunda línea. En este estudio fase III se incluyeron 665 pacientes (con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica) aleatorizados a recibir ramucirumab/placebo asociado a paclitaxel. Se objetivó un incremento de SVG de 9,6 meses frente a 7,4, HR 0,807 (IC 95 % 0,678-0,962; p = 0,017) y una mayor tasa de respuestas (28 % frente a 16 %; p = 0,0001). También existe una mayor toxicidad en el brazo de ramucirumab (principalmente hipertensión, astenia y neutropenia).

Se evaluó el uso de gefitinib (inhibidor tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico) en un ensayo fase III que incluyó a 450 pacientes con diagnóstico cáncer esofágico o de la UEG (independientemente de su histología) aleatorizados a recibir gefitinib vs. placebo, no encontrándose beneficio en SVG (58).

En los últimos años se han llevado a cabo estudios para intentar definir el tratamiento en segunda línea de pacientes con sobreexpresión de HER2+ tras progresión a trastuzumab, de forma análoga a lo realizado en cáncer de mama.

Se estudió el uso de trastuzumab emtansina frente a taxanos en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado en el estudio GATSBY (59) en tratamiento de segunda línea, sin demostrarse beneficio en SVG. También se estudió el uso de lapatinib en segunda línea de pacientes con cáncer gástrico avanzado en población asiática en el estudio fase III TyTAN-A (60) y en un estudio fase II de la AIO (61), sin demostrar beneficio.

De igual forma, se evaluó el uso de trastuzumab en segunda línea de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica HER2+ en pacientes tratados previamente con quimioterapia combinada con trastuzumab en el estudio de fase II T-ACT (62), sin demostrarse beneficio en su objetivo principal que era evaluar la SLP.

Una vez más, los resultados de los estudios en enfermedad HER2 demuestran que, desgraciadamente, su comportamiento no es comparable al cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.

QUIMIOTERAPIA DE TERCERA LÍNEA

Actualmente, y dado el beneficio obtenido de las segundas líneas de tratamiento, cada vez un mayor número de pacientes llega en condiciones óptimas para recibir una tercera línea de tratamiento. En este contexto se plantea la utilización de tratamiento con trifluridina-tipiracilo (TAS 102) como estándar tras los resultados publicados del estudio TAGS (63). Se incluyeron en dicho estudio 507 pacientes (337 aleatorizados a tratamiento con TAS 102 y 170 a brazo control con placebo) y se objetivó una mayor SVG de 5,7 meses frente a 3,6 meses HR 0,69 (IC 95 % 0,56-0,85; $p = 0,00058$) presentando toxicidad principalmente hematológica (neutropenia y anemia).

En relación con pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2+, que hubieran progresado a dos líneas de tratamiento (incluyendo trastuzumab), se han publicado los resultados del estudio fase II DESTINY-Gastric01 (64), en el que se incluyeron 187 pacientes aleatorizándose a recibir quimioterapia frente a trastuzumab deruxtecan y objetivándose una mayor supervivencia global con una mediana de 12,5 meses frente a 8,4 meses; HR 0,059 (IC 95 % 0,39-0,88, $p = 0,01$).

QUIMIOTERAPIA EN EDAD AVANZADA

Con el aumento de la esperanza de vida, el diagnóstico de neoplasias en pacientes con edad avanzada que presentan una situación funcional óptima que invita a plantear el uso de tratamientos con esquemas combinados de quimioterapia es una situación frecuente. Por ello, es importante la valoración geriátrica de los pacientes y el uso de herramientas de evaluación de fragilidad (G8, CARG, VES-13). Es un reto para el profesional valorar la posible tolerancia de una población poco representada en los ensayos clínicos publicados.

La AIO publicó los datos del estudio FLOT65+ (65) que incluía a 143 pacientes, con cáncer esofagogástrico avanzado, aleatorizados a recibir tratamiento según esquema FLOT frente a un esquema sin docetaxel. El uso del triplete en esta población se caracterizó por una mayor incidencia de toxicidades G3-4 (81,9 %) con predominio de alopecia, leucopenia, neutropenia y diarrea, viéndose afectada la calidad de vida de los pacientes. Además, según los resultados, no se vio incrementada la tasa de respuestas en los pacientes con > 70 años, ni con enfermedad metastásica (sí en localmente avanzado).

En los resultados del estudio fase III GO2 (66) se incluyeron 514 pacientes frágiles de edad avanzada con diagnóstico de cáncer gastroesofágico que no eran candidatos por sus características basales a recibir tratamiento con triplete de quimioterapia pero sí para tratamiento con CAPOX. Fueron aleatorizados a recibir: A O 130 mg/m²dl + X 625 mg/m², B el mismo esquema a 80 % de dosis, C a dosis de 60 %. Además, se realizó una comparación entre el brazo C y recibir el mejor tratamiento de soporte. Según los resultados presentados, el descenso de dosis en población frágil de edad avanzada impacta en la calidad de vida siendo no inferior en SLP.

INMUNOTERAPIA

Dado el desarrollo de la inmunoterapia y sus resultados en otros tumores, existe un creciente interés en la realización de estudios que incorporen el uso de inmunoterapia en el cáncer de esófago. Inicialmente, se desarrollaron estudios fase II y III centrados en pacientes con diagnóstico de neoplasia gástrica, de la UEG o esofágica, refractarios a tratamiento con quimioterapia previa y posteriormente se ha ido ampliando el número de publicaciones en relación al uso de la inmunoterapia tanto en segunda como en primera línea. A continuación, se detallan algunos de los estudios más destacables al respecto.

CÁNCER GÁSTRICO/UEG QUIMIORREFRACTARIO

Se evaluó el uso de nivolumab en el tratamiento de cáncer de esófago en tercera línea y sucesivas en el estudio ATTRACTION-02 (67). En él se incluyeron 493 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UEG tratados con ≥ 2 líneas, aleatorizados a recibir nivolumab frente a placebo. La SVG fue superior en el brazo experimental con 5,26 meses frente a 4,14 meses, HR 0,62 (IC 95 % 0,51-0,76; $p < 0,0001$).

También se estudió la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en el estudio fase II KEYNOTE 059. (68) Se incluyeron 259 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UEG, que recibieron tratamiento con pembrolizumab tras haber progresado a 2 o más líneas de tratamiento. Se concluyó que pembrolizumab presentaba una tasa de respuestas de 11,6 % con una mediana de duración de 8,4 meses (mayor en pacientes con determinación positiva de PD-L1).

En el estudio JAVELIN 300 (69), fase III, realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG que hubieran progresado a 2 o más líneas de tratamiento, se incluyeron 371 pacientes aleatorizados a recibir avelumab frente a quimioterapia sola (irinotecán o paclitaxel) o mejor tratamiento de soporte de caso de imposibilidad de tratamiento específico. Según sus resultados, avelumab no demostró aumento de SVG o SLP.

INMUNOTERAPIA EN SEGUNDA LÍNEA

En el año 2018 se publicaron los resultados del estudio KEYNOTE-061 (70), un estudio fase III que incluía a 395 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG tratados previamente con quimioterapia. Se aleatorizaron a recibir tratamiento con pembrolizumab frente a paclitaxel. Se objetivó una SVG de 9,1 meses en el brazo de inmunoterapia frente a 8,3 meses, HR 0,82 (IC 95 % 0,66-1,03; $p = 0,024$). Por tanto, el uso de pembrolizumab en monoterapia frente a tratamiento de segunda línea con paclitaxel no demostró impacto en SVG. Se realizó un análisis en base a CPS (objetivándose una peor SVG en CPS < 1 no estadísticamente significativa y una tendencia a mejor SVG en CPS > 10 con HR de 0,64 [IC 95 % 0,41-1,02]) y a MSI-H (mediana de supervivencia no alcanzada en brazo de pembrolizumab, HR 0,42, IC 95 % 0,13-1,31). A destacar que en el brazo control del estudio, los pacientes recibían tratamiento con paclitaxel en monoterapia y no en combinación con ramucirumab (el cual constituye el tratamiento estándar en segunda línea).

En 2019 la FDA amplió el uso de pembrolizumab en segunda línea en pacientes con carcinoma escamoso (y CPS ≥ 10) en base a los resultados del estudio fase III KEYNOTE-181 (71). Se incluyeron 628 pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab frente quimioterapia en monoterapia (paclitaxel, docetaxel o irinotecán). Se objetivó un incremento de SVG en el grupo de tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CPS ≥ 10 (9,3 meses frente a 6,7 meses; HR 0,69 [IC 0,52-0,93]; $p = 0,0074$). En el estudio, no se encontraron diferencias significativas al incluir en el análisis a todos los pacientes incluidos, lo que demuestra la importancia de continuar investigando biomarcadores predictivos de beneficio y respuesta en este grupo de pacientes.

En el estudio ATTRACTION-3 (72), fase III en el que se incluyeron 419 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de esófago avanzado refractario o con mala tolerancia a tratamiento previo con quimioterapia, los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab frente a quimioterapia con paclitaxel en tratamiento de segunda línea. Se han publicado este año los resultados tras 3 años de seguimiento objetivándose una mayor SVG en el brazo con nivolumab de 10,91 meses frente a 8,51 meses; HR 0,79 (IC 95 % 0,64-0,97).

Más recientemente, en el congreso ASCO 2021, se han presentado los resultados del estudio fase III asiático RATIONALE-302 en los que se demuestra la superioridad del tratamiento con tislelizumab frente a la quimioterapia seleccionada por el investigador (paclitaxel, docetaxel, o irinotecán) en términos de SVG en el tratamiento de segunda línea de pacientes con carcinoma epidermoide de esófago avanzado (73).

INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA

El estudio fase III KEYNOTE-062 (74) se centraba en el estudio de eficacia y seguridad asociado al tratamiento de pembrolizumab en primera línea de adenocarcinoma gástrico y de unión gastroesofágica avanzado. Se incluyeron 763 pacientes aleatorizados en tres brazos a recibir pembrolizumab en monoterapia, asociado a CF) o quimioterapia sola. Según sus resultados pembrolizumab no es inferior al tratamiento con quimioterapia sola (en pacientes con CPS ≥ 1) pero no se han encontrado diferencias significativas a favor de pembrolizumab (aunque en aquellos pacientes con CPS ≥ 10 sí se objetiva un aumento de SVG de 17,4 meses con pembrolizumab vs. 10,8 meses con quimioterapia (HR 0,69 [IC 95 % 0,49-0,97]).

En el estudio CheckMate 649 (75), cuyos datos han sido actualizados en ASCO 2021, se incluyeron 1581 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica, y esofágico avanzados con determinación HER2-, independientemente de la expresión de PD-L1. Los pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con nivolumab + ipilimumab, nivolumab + FOLFOX/CAPOX o quimioterapia sola (FOLFOX/CAPOX). Se objetivó un aumento de SVG (HR 0,80 [IC 99,3 % de 0,68-0,94; $p = 0,0002$]), SLP (HR 0,77 [IC 95 % de 0,68-0,87]) en todos los pacientes aleatorizados a favor del brazo de nivolumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola. Estos resultados, se ven enriquecidos en aquellos pacientes con CPS ≥ 5 .

En el estudio KEYNOTE 590 (76) se incluyeron 749 pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago avanzado (incluyendo adenocarcinoma, carcinoma escamoso y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica Siewert tipo I) aleatorizados a recibir pembrolizumab/placebo asociado a tratamiento quimioterápico durante 6 ciclos, seguido de mantenimiento con pembrolizumab/placebo + 5-FU. Los resultados presentados en el Presidential Symposium de ESMO de 2020 mostraban un incremento de SVG, SLP y tasa de respuesta en el brazo de nivolumab. Con respecto a la SVG, se observa un mayor beneficio de los pacientes con histología escamosa y CPS ≥ 10 con una mediana de 13,9 meses frente a 8,8 meses; HR 0,57 (IC 95 % 0,43-0,75; $p < 0,0001$).

Recientemente, en ASCO 2021 se han presentado los datos del estudio fase III CheckMate 648 (77), en el cual 970 pacientes con carcinoma escamoso de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico fueron aleatorizados a 3 ramas de tratamiento: nivolumab con quimioterapia (fluorouracilo + cisplatino), nivolumab con ipilimumab o quimioterapia sola (fluorouracilo + cisplatino). El objetivo principal del estudio fue SVG y SLP en pacientes con PD-L1 ≥ 1 %. EL objetivo principal se cumple, objetivándose una SVG de 15,4 meses para el brazo de nivolumab con quimioterapia frente a 9,1 meses en el brazo de quimioterapia sola; HR 0,54

(IC 99,5 %0,37-0,80; $p < 0,0001$), y una SLP 6,9 meses para el brazo de nivolumab con quimioterapia frente a 4,4 meses en el brazo de quimioterapia sola; HR 0,65 (IC 98,5 %0,46-0,92; $p 0,0023$). En el caso de la comparación de nivolumab con ipilimumab frente a quimioterapia se objetiva una mayor SVG para la rama del doble bloqueo con 13,7 meses frente a 9,1 meses HR 0,64 (IC 98,6 %0,46-0,90; $p 0,001$), aunque no se consigue en el caso de la SLP 4 meses frente a 4,4 meses HR 1,02 (IC 98,5 %0,73-1,43; $p 0,8958$). Dichos resultados se replican en toda la población aleatorizada, independiente de PD-L1, aunque con un menor margen de beneficio.

En este mismo escenario, y en el mismo congreso, se han presentado los resultados del estudio ESCORT-1st en los que se demuestra el beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP y SVG en el tratamiento en primera línea en población asiática con camrelizumab asociado a paclitaxel y cisplatino frente a paclitaxel y cisplatino asociados a placebo (78).

Por otra parte se han comunicado los resultados preliminares del estudio Keynote 811 en los que se demuestra beneficio en tasa de respuestas, así como en profundidad de respuestas, derivado de la asociación de pembrolizumab a la combinación de fluoropirimidina con oxaliplatino y trastuzumab, estando pendientes los resultados de supervivencia, así como los del estudio Keynote 859 de similar diseño en pacientes con tumores son expresión de HER2 (79).

En conclusión, se han logrado progresos en el tratamiento quimioterápico del cáncer de esófago avanzado. Sin embargo, es justo reconocer que el desarrollo más destacable ha surgido de la integración de los conocimientos de biología molecular en forma de terapias dirigidas y de la aparición de la inmunoterapia asociadas a la quimioterapia, aunque aún queda por delante el estudio de biomarcadores predictivos de respuesta (CPS, MSI-H, EBV). Es mediante la individualización del tratamiento como conseguiremos ir aumentando las expectativas de los pacientes afectados por esta patología.

CORRESPONDENCIA:

Javier Gallego Plazas
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Elche
Camí L'Almazara, s/n
03203 Alicante
e-mail: j.gallegoplazas@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory; 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica; 2021.

- [acceso10/06/2021]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal Cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018;3: 7048.
 4. Mamdani H, Jalal SI. Where to Start and What to Do Next: The Sequencing of Treatments in Metastatic Esophagogastric Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:1-16.
 5. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
 6. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062-7.
 7. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
 8. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller NC, et al.; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-25.
 9. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1249-60.
 10. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001556.
 11. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98(6):768-83.
 12. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J; Australian Gastro-Intestinal Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
 13. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
 14. Zhang CD, Zeng YJ, Li HW, Zhao ZM, Zhang JK, Dai DQ. Neoadjuvant chemotherapy for non-metastatic esophago-gastric adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2013;31(6):421-31.
 15. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;143(2):430-7.
 16. Zhao Y, Wang Y, Shan L, Peng C, Zhang W, Zhao X. A network meta-analysis for neoadjuvant and adjuvant treatments for resectable squamous cell carcinoma of esophagus. *Sci Rep*; 2021: 11(1):6800.
 17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al.; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-esophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 18. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07- FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:18S (Abstr 4510).

19. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-57.
20. Stahl S, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6.
21. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92:279-86.
22. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, Morris J, Swisher SG, Putnam JB, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2004;100:2347-54.
23. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-72.
24. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB 3rd; and the Eastern Cooperative Oncology Group. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: Phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4495-9.
25. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al.; and the Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study —JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-6.
26. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:1191-203.
27. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004064.
28. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
29. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:387-97.
31. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: A critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:4709-14.
32. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, Bridgewater JA, Wadsley J, Coxn FY, et al. COUGAR-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 34):abstr 4023.
33. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 34):abstr LBA5.
34. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.
35. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
36. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Holterbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
37. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Dóí T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: A randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-9.
38. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-21.
39. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/irinotecan plus fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-53.
40. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7.
41. Ajani JA, Phan A, Ho L, Tetzlaff ED, Baker J, Wei O. Phase I/II trial of docetaxel plus oxaliplatin and 5-fluorouracil (D-FOX) in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):abstr 4612.
42. Wang KL, Wu T-T, Choi IS, Wang H, Resetskova E, Correa AM, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 2007;109:658-67.
43. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Caccarelli C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007;18:510-7.
44. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009;101:1261-8.
45. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: A randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-73.
46. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as firstline treatment in advanced gastroesophageal cancer: A prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011;22:1358-66.
47. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab

- for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-9.
48. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481-9.
 49. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, A Shah M, Cheng K, et al. Pertuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1372-84.
 50. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-451.
 51. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-76.
 52. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-35.
 53. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-44.
 54. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A phase III study to compare the efficacy and safety of paclitaxel versus irinotecan in patients with metastatic or recurrent gastric cancer who failed in first-line therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist* 2019;24:18-e24.
 55. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
 56. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14.
 57. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.
 58. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:894-904.
 59. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18:640-53.
 60. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014;32:2039-49.
 61. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015;51:569-76.
 62. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-27.
 63. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1437-48.
 64. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-30.
 65. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49(4):835-42.
 66. Hall PS, Swinson D, Waters JS, Wadsley J, Falk S, Roy R, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):4006-4006.
 67. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer* 2020;23(3):510-9.
 68. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
 69. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60.
 70. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.
 71. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu Ch, et al; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-48.
 72. Chin K, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(3):204-204.
 73. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4012-4012.
 74. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus chemotherapy vs Chemotherapy alone for patients with

- first-line, advanced gastric cancer. KEYNOTE 062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1571-80.
75. Moehler M, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemotherapy as first-line (1L) treatment for advanced gastric-cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2020;31(4):S1191.
 76. Kato K, Sun J, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4):S1142-S1215.
 77. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl. 15):abstr LBA4001.
 78. Xu R, Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, et al. ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4000-4000.
 79. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, Luo S, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4013-4013.

Líneas de investigación en cáncer de esófago

MARTA MARTIN-RICHARD

Servicio de Oncología Médica. ICO Durán i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

Los avances en biología molecular han mostrado que los carcinomas escamosos (ESC) y los adenocarcinomas (ADC) son molecularmente dos entidades diferentes, con respuestas distintas a la quimio y radioterapia y deben investigarse por separado. En los ESC, los inhibidores de EGFR han dado resultados pobres pero la inmunoterapia ha aumentado la supervivencia frente a la quimioterapia (QT) tanto en monoterapia en 2.^a línea como asociado a QT en 1.^a línea, y debería convertirse en el tratamiento estándar. En ADC, los estudios en enfermedad avanzada son escasos, hay que remitirse a los avances en cáncer gástrico. Los resultados más llamativos se han producido en los tumores localmente avanzados que requieren quimiorradioterapia neoadyuvante. La asociación de inhibidores de HER2 en aquellos con sobreexpresión de HER2 o la adyuvancia posterior con inmunoterapia en tumores no seleccionados han alcanzado resultados muy alentadores y esperamos se trasladen a la práctica clínica. Revisaremos además los inhibidores de otras vías moleculares que son objeto de estudio actualmente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de esófago. Adenocarcinoma. Inmunoterapia. Fármacos inhibidores de la polí ADP ribosa polimerasa (iPARP).

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de esófago (CE) localizado o localmente avanzado, la decisión de la estrategia de tratamiento ha venido indicada tradicionalmente por su localización anatómica, independientemente del tipo histológico. Así mismo, en la enfermedad avanzada la propuesta de tratamiento quimioterápico ha sido la misma para los

ABSTRACT

The last advances in molecular biology have shown that squamous carcinomas and adenocarcinomas are two independent molecular entities with different response to chemotherapy and radiotherapy and should be investigated separately. In squamous carcinomas, EGFR inhibitors have achieved scarce results, however immunotherapy has increased overall survival in front of chemotherapy, in mono-therapy in 2nd line and associated to chemotherapy in 1st line treatment and must become standard treatment. In adenocarcinomas, advanced disease studies are rare and focused in gastric adenocarcinoma. The most appealing results concern locally advanced tumors where neoadjuvant chemo-radiotherapy is needed. The association with HER2 inhibitors in HER2+ tumors and adjuvant immunotherapy in non-selected tumors has achieved outstanding results and its clinical use are soon awaited. Other intracellular pathway inhibitors will be also revised.

KEYWORDS: *Squamous cell carcinoma. Adenocarcinoma. Immunotherapy. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition.*

carcinomas escamosos (ESC) que para los adenocarcinomas (ADC). Ante la práctica ausencia de ensayos clínicos propios en esta indicación, su uso se ha realizado por analogía a los resultados obtenidos de los ensayos en adenocarcinoma gástrico (AG) o de la unión gastroesofágica (UGE).

Los avances en biología molecular del CE han mostrado que los ESC y ADC comparten la alteración de

muchas vías intracelulares, pero los genes causantes de dichas alteraciones difieren claramente. Esto indica que la patofisiología es distinta (1). Además, estudios clínicos (EC) han mostrado respuestas muy diferentes a un mismo esquema de tratamiento como por ejemplo ante la quimiorradioterapia (esquema CROSS) (2). Todo ello muestra claramente, que, para poder progresar en el tratamiento del EC, se deben separar estas dos entidades. Por ello, en la siguiente revisión, trataremos por separado el ESC de los ADC de esófago.

CÁNCER ESCAMOSO DE ESÓFAGO (ESCE)

TERAPIAS DIRIGIDAS

En la actualidad no contamos con ninguna terapia dirigida que haya mostrado un beneficio clínico ni en monoterapia, ni asociada a quimioterapia, pero se han estudiado diversas dianas con resultados no muy alentadores.

EGFR

Es la diana molecular más estudiada hasta el momento; por un lado porque la sobreexpresión o amplificación de EGFR se ha correlacionado con mal pronóstico en ESC (3) y porque los inhibidores de esta vía están muy desarrollados en otros tumores con buenos resultados. Sin embargo los resultados obtenidos por ahora en CE no han sido en general favorables y detallaremos los estudios más relevantes.

Inhibidores tirosin kinasa

Gefitinib y erlotinib son fármacos orales, ampliamente utilizados en el cáncer de pulmón y cuya utilidad se ha explorado en EC.

- *Gefitinib*. Además de series de pacientes y pequeños estudios fase II, el fármaco se comparó frente a placebo en 2.^a línea en el estudio fase III COG (4) donde se incluyeron 450 pacientes de los cuales un 24 % era ESC. No se alcanzó el objetivo que era mostrar diferencias en supervivencia mediana (SM) y esta fue de 3,7 meses con gefitinib vs. 3,6 meses en placebo (HR 0,90, p 0,29). Un análisis preplanificado pudo analizar el 75 % de las muestras y mostró que aquellos pacientes con FISH positivo (definido como alta polisomía o amplificación), que se daba en el 20 % de los casos, presentaban un beneficio en SM frente a placebo con significación estadística, lo que no sucedía en el subgrupo con FISH negativo (5). A pesar de estos hallazgos no se ha continuado en esta línea.

- *Erlotinib*. Se han realizado pequeños estudios que asociaban erlotinib a quimiorradioterapia o radioterapia. Un estudio fase II incluyó solo ESCE. Trescientos cincuenta y dos pacientes con tumores localmente avanzados no quirúrgicos fueron randomizados a 4 ramas. Se consideró como tratamiento estándar la quimiorradioterapia radical con CDDP –paclitaxel con radioterapia (dosis de 60 Gy). Se comparó dicho tratamiento a la adición de erlotinib y/o *boost* de radioterapia (denominada radioterapia nodal extendida). La rama que asociaba las 3 estrategias obtuvo la mayor SM. Sin embargo cuando se compararon las 2 ramas con erlotinib frente a las que no lo llevaban no se hallaron diferencias en supervivencia, aunque sí se observaron menos recidivas locorregionales. Este estudio concluyó que la adición de radioterapia nodal extendida mejoraba la supervivencia, pero no pudo demostrar claramente el beneficio global de la adición de erlotinib (6).

En enfermedad metastásica se exploraron en un pequeño estudio fase II 30 pacientes previamente tratados, donde el 43 % eran ESCE. Las respuestas radiológicas (RR) alcanzadas fueron de un 15 % en este subgrupo (7).

Anticuerpos anti-EGFR

Al menos tres de ellos han sido probados en EC. Cetuximab y panitumumab son parte del tratamiento estándar en el adenocarcinoma de colon metastásico en tumores RAS wt y el cetuximab además en pacientes con carcinoma escamosos de cabeza y cuello. El tercero, de ellos, nimotuzumab, menos conocido, tiene un desarrollo más reciente. A diferencia de lo que ocurre en adenocarcinoma de colon, pero igual que en los estudios en carcinomas escamosos de cáncer de cabeza y cuello, los estudios en CE no seleccionan los pacientes por el estado de RAS.

- *Cetuximab*. En enfermedad localmente avanzada existen varios estudios pequeños, donde en la mayoría de ellos analizan combinación con quimiorradioterapia. Los resultados fueron interesantes y esto llevó a la realización de 2 estudios fase III con quimiorradioterapia con intención radical. En ambos estudios se incluyeron ambas histologías. El primero de ellos, SCOPE 1 (8), incluyó 258 pacientes (73 %ESC). No alcanzó el objetivo planteado que era demostrar una mejoría en ratio de pacientes libres de fallo a 2 años. Además, se objetivó una peor SM en la rama con cetuximab: 22,1 meses vs. 25,4 meses (HR 1,53, p 0,003) con un aumento de la toxicidad grado 3-4 no hematológica, entre ellas la disfgia y astenia en la rama con cetuximab. El segundo de los estudios, RTOG 0436 (9), incluyó a 344 pacientes (85 % ESC) y buscaba demostrar diferencias en

SM a 2 años. El estudio se cerró prematuramente tras el análisis intermedio al objetivarse futilidad de la adición de cetuximab siendo la SM a 2 años de: 45 % vs. 44 %.

En enfermedad avanzada, un pequeño estudio fase II randomizado incluyó a 62 pacientes con ESCE con sobreexpresión de en la muestra de tejido EGFR (esta se determinaba por inmunohistoquímica) que debían recibir una primera línea de tratamiento. Se randomizaron a realizar CDDP-FU con/sin cetuximab. El diseño estaba planteado para demostrar una RR > 40 % en la rama en investigación, pero las RR obtenidas fueron de 19 % y 13 % respectivamente. Tampoco se observó diferencia en SLP. Como curiosidad, el análisis de las muestras no detectó ninguna mutación de KRAS (10).

- *Panitumumab*. Este fármaco también se exploró en Enfermedad avanzada. El estudio fase III POWER incluyó a 146 pacientes con ESCE que fueron randomizados a recibir como esquema en primera línea CDDP-FU con o sin panitumumab. El estudio se paró tras el primer análisis intermedio al detectar un empeoramiento de las SM con un HR 1,77 (p 0,028). Las SM definitivas fueron de 9,4 meses vs. 10,2 meses (11) en parte debido al aumento de muertes tóxicas de 23 % en la rama con panitumumab frene al 4 % (p 0,0025).
- *Nimotuzumab*. En un pequeño estudio fase II randomizado se incluyeron 107 pacientes con ESCE. Se randomizaron a recibir quimiorradioterapia radical con o sin nimotuzumab. La combinación con nimotuzumab mostró mayor RCp endoscópicas, siendo estas del 62 % vs. 37 % (p 0,02) (12). Ahora está en marcha un EC fase III.

Parece por tanto que en monoterapia estos fármacos son poco efectivos o no se ha determinado si existe un subgrupo que pudiera beneficiarse. La combinación con radioterapia o quimioterapia aumenta la toxicidad y es una línea que se ha abandonado.

Dianas multiquinasas

En ESCE, también se han probado diversos inhibidores de multiquinasas aunque los resultados no han sido muy brillantes. Entre ellos:

- *Apatinib*: este fármaco oral inhibe principalmente el VEGFR2. En enfermedad avanzada, un fase II mostró en 2.ª o 3.ª línea cierta actividad en monoterapia. En los 30 pacientes incluidos, las RR alcanzadas fueron del 12,5 % con una SM de 5,2 meses a expensas de una toxicidad no despreciable en forma de astenia, HTA y eritrodistesia palmo-plantar (13). Actualmente la línea de investigación que se sigue la asociación con inhibidores de PD1.

- *Anlotinib*: inhibidor multifunción con acción sobre VEGFR, FGFR, PDGFR y c-kit, recientemente aprobado en China como 3.ª línea en cáncer de pulmón de célula no pequeña. Está siendo investigado en múltiples tumores. EN ESCE, en un fase II randomizado, alcanzó su objetivo primario al demostrar una mejoría en SLP sobre la rama placebo. Se incluyeron 165 pacientes y la SLP determinada por revisores externos fue de 2,8 meses vs. 1,4 meses (HR 0,46, p < 0,001) a favor de la rama de anlotinib. No se encontraron diferencias en SM, pero esto pudiera ser debido en parte a que el 73 % de los pacientes de la rama placebo recibió otras líneas de tratamiento entre ellas inmunoterapia (14).

INMUNOTERAPIA

Los resultados tan esperanzadores obtenidos con nivolumab e ipilimumab en el tratamiento del melanoma, han supuesto la revolución en el tratamiento del cáncer en los últimos años. El desarrollo de estudios clínicos con inhibidores del *check point* (ICP) se ha extendido a la mayoría de tumores. Los resultados en ESCE, principalmente desarrollados en enfermedad avanzada, han sido muy buenos, más si tenemos en cuenta que las otras líneas de investigación en estos tumores han dado resultados mucho más pobres. Disponemos ya de diferentes estudios fase III que apoyan el uso de estos fármacos en enfermedad avanzada. Los resultados en enfermedad metastásica han llevado a que distintas agencias reguladoras hayan aprobado ya el uso de algunos de estos CPI como la FDA o la agencia china. Estamos a la espera de la decisión de la agencia europea y de la española para ver cómo van a posicionar estos fármacos, puesto que su decisión seguramente esté en parte influenciada por el alto coste de estos tratamientos. A demanda de las agencias, y por propia iniciativa de los investigadores, hay una intensa búsqueda de factores predictivos para facilitar la selección de pacientes. Por el momento, solo la inestabilidad de microsatélites (MSI) es el factor predictivo ampliamente aceptado. Otros como el “tumor mutational burden” (TMB), que se han correlacionado en muchos tumores, no parecen ser relevantes por la infrecuencia en EC: solo el 2 % de los ADC y 0 % de los ESC presenta una alta tasa de TMB (15). Otro factor que se ha correlacionado claramente con la respuesta y mejor supervivencia en la mayoría de los tumores es la expresión en tumor de PDL1. Pero aún queda por definir qué técnica es la más adecuada y cuál es el punto de corte a utilizar, que parece ser diferente para cada fármaco y en cada tumor. Pasaremos a describir los estudios fase III más relevantes siguiendo también el orden cronológico en el que se publicaron: primero los estudios en monoterapia en 2.ª línea y posteriormente en combinación con quimioterapia en 1.ª línea.

Monoterapia en 2.^a línea

Disponemos de 2 estudios donde solo se incluyeron ESCE en progresión tras platino-fluoropirimidina y cuyo objetivo era mostrar aumento de la SM. Ambos alcanzaron el objetivo. Los dos son en población asiática y por eso algunos críticos han dudado si los resultados serían extrapolables en nuestra población. El primero, ATTRACTION 3, randomizó 419 pacientes a recibir nivolumab a dosis fija de 240 mg cada 2 semanas o quimioterapia (taxotere o taxol a dosis estándar). No se encontraron diferencias en respuestas ni SLP pero las diferencias en SM fueron estadísticamente significativas: 10,9 meses vs. 8,4 meses, HR 0,77 ($p < 0,01$) aunque mayor del HR planteado (16). La toxicidad grave fue menor en la rama de NIVOLUMAB (10 % vs. 20 %) y hubo una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. El 48 % de los tumores expresaban PDL1 pero el beneficio se vio en ambos subgrupos. El segundo estudio, ESCORT, incluyó 457 pacientes y fueron randomizados a recibir camrelizumab 200 mg cada 2 semanas (anticuerpo anti-PDL1) o quimioterapia (taxotere o irinotecán a dosis estándar). El estudio mostró diferencias en SLP con un HR 0,69 y una mejoría en la SM que fue de 8,3 meses vs. 6,2 meses, HR 0,71 ($p < 0,001$) (17). Se observó un menor deterioro de la calidad de vida de los pacientes en la rama de camrelizumab. No hubo diferencias significativas en toxicidad entre ambas ramas, excepto una toxicidad cutánea con el fármaco secundaria a una proliferación endotelial capilar que se resuelve con la interrupción momentánea del fármaco y que era GR3 en menos de 10 % de los casos. Un 41 % de los tumores eran PDL1 positivo, pero el test de interacción fue negativo y mostró beneficio del fármaco independientemente de la expresión de PDL1.

Un tercer estudio, KEYNOTE 181, realizado a nivel mundial, en el que la población asiática (81) solo correspondía a un 38 % de los pacientes, incluyó CE de ambas histologías, si bien el 68 % eran ESCE. LA expresión de PDL1 se midió por CPS y fue > 10 en el 34 % de los pacientes. Se incluyeron 628 pacientes, randomizados a recibir pembrolizumab a dosis estándar o quimioterapia (irinotecán, taxotere o taxol). Se plantearon 3 objetivos principales: mostrar mejoría de SM en los pacientes con PDL1 positivo, en los ESC o en el global. Solo se alcanzó el primer objetivo; los pacientes con CP > 10 obtuvieron una SM de 9,7 meses vs. 6,7 meses, HR 0,69 ($p < 0,007$) (18). En el subgrupo de ESC la diferencia en SM no alcanzó la significación (8,2 meses vs. 7,1 meses, HR 0,78). A pesar de este último resultado, la mejoría de la supervivencia es en los otros dos estudios. La mejoría en calidad de vida y la toxicidad hacen concluir que el papel de los CPI en 2.^a línea parece claro y deberían considerarse estándares de tratamiento, aunque teniendo en cuenta el precio de los mismos, es posible que se deba perfilar mejor qué fármaco escoger y si el beneficio se suscribe a un subgrupo de pacientes o al total de los mismos.

Asociado a quimioterapia en 1.^a línea

En los últimos meses se han presentado los resultados de 3 ensayos en los congresos de ESMO y de ASCO, y no han sido publicados todavía. El primero de los estudios, KEYNOTE 590, realizado en Europa, Norteamérica y Asia incluyó 749 pacientes (52 % de ellos asiáticos) con CE o UEG. La mayoría eran ESCE (73 %) y la mitad presentaba sobreexpresión de PDL1 (definida como CPS > 10). Se randomizaron a recibir cisplatino-fluoracilo con o sin pembrolizumab. Este estudio compartía 4 objetivos principales: mostrar mejoría en SLP en los ESCE; SM en los ESCE; S en ESCE con CPS < 10 ; y, por último, SM en todo el conjunto de pacientes. Los cuatro objetivos se alcanzaron con una significación estadística y la diferencia entre ambas ramas fue mayor en el subgrupo de ESCE con CPS > 10 en el que era de 13,9 meses vs. 8,8 meses (HR 0,57, $p < 0,0001$) con un *score* de beneficio clínico de ESMO de 4. En el global de pacientes, el *score* era de 3 y las diferencias en SM fueron de 12,4 meses vs. 9,8 meses (HR 0,73, $p < 0,001$). Estos resultados han llevado a la aprobación de pembrolizumab en 1.^a línea por la FDA en ambas histologías.

Los otros 2 estudios se circunscriben a ESCE. El estudio ESCORT-1 incluyó a 596 pacientes asiáticos (19), randomizados a recibir la combinación de cisplatino-taxol con o sin camrelizumab. Fue diseñado para demostrar 2 objetivos principales: la SLP con revisión externa radiológica y la SM en el total de pacientes. Ambos fueron alcanzados con un HR de 0,56 y 0,7, respectivamente, siendo la SM de 15,3 meses vs. 12 meses ($p, 0,001$). El beneficio en SM se objetivó en todos los subgrupos, incluido los PDL1 negativos (que representaban el 45 % de los casos) y sin diferencias en la toxicidad a excepción de la toxicidad cutánea de proliferación endotelial característica de este fármaco.

El segundo estudio, CHECKMATE 648, con 970 pacientes, el 70 % asiáticos con 3 ramas de tratamiento. Nivolumab con quimioterapia (cisplatino-5-FU), quimioterapia o nivolumab e ipilimumab. El 48 % de los pacientes presentaban sobreexpresión de PDL1 (definida como PDL1 > 1 %) y el objetivo era demostrar aumento de SLP y OS en el subgrupo de PDL1 positivos (20). Se comparó cada una de las 2 ramas de tratamiento experimental con la rama de quimioterapia estándar. En la comparación de nivo-quimioterapia con la rama de quimioterapia se alcanzaron los 2 objetivos con una HR de 0,65 y 0,54, respectivamente. Así la SM fue de 15,4 meses vs. 9,2 meses, $p < 0,001$. Sin embargo, en la rama de nivo-ipilimumab solo se hallaron diferencias en la SM que fue de 13,7 meses vs. 9,1 meses (HR 0,78, $p 0,002$). Se alcanzaron también diferencias en respuestas que fueron del 53 %, 35 % y 20 %, respectivamente. Aunque no era un objetivo primario, la mejoría en SM fue también estadísticamente significativa en el conjunto de pacientes (independiente de PDL1), tanto en la rama de nivo-qui-

mioterapia como en la de nivo-ipilimumab. El análisis por subgrupo sin embargo no mostró beneficio de ninguna rama experimental sobre la estándar en mujeres (20 % de la muestra) y en los tumores PDL1 negativos. Con estos resultados parece claro que se va a modificar el tratamiento estándar de primera línea en los ESCE donde la quimioterapia se deberá asociar a uno de los CPI.

Otras combinaciones

Se ha hipotetizado que la combinación de CPI y antiangiogénicos podría tener un efecto sinérgico y se ha comprobado en otros tumores como cáncer de pulmón de célula pequeña. Un fase II en 1.ª línea analizó la combinación de camrelizumab y apatinib con quimioterapia (nedaplatin y nabpaclitaxel). Incluyeron 30 pacientes y el estudio alcanzó el objetivo principal que era obtener más de 70 % de RR que era lo que los investigadores consideraban esperable con este esquema de QT. LAS RR fueron del 80 % con una SM de 19,4 meses, valor muy superior a lo esperado con quimioterapia. Solo el 16 % de los pacientes no presentaban expresión de PDL1 (medido por CPS), pero esta positividad no se correlacionó con mejor SM (21).

Estos resultados refuerzan el continuar con la línea de investigación que se está llevando a cabo en otros tumores, donde se está probando la asociación de CPI con otras dianas terapéuticas como inhibidores de las MAP quinasas, de la vía de PI3k entre otros.

ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

La mayoría de los ensayos clínicos en adenocarcinomas se realizan en tumores localizados en la unión esofagogástrica o gástricos y por analogía se interpreta que los adenocarcinomas de esófago (ACE) responderían de la misma forma. La clasificación molecular propuesta por ATLAS mostró que la mayoría de los adenocarcinomas de esófago correspondían al subgrupo de inestabilidad cromosómica (CIN), que es también el subgrupo más frecuente en el cáncer gástrico por lo que esta actitud parece lógica. Por ello habrá que remitirse al capítulo de “cáncer gástrico” para revisar los ensayos más importantes en terapias dirigidas. En este capítulo, nos centraremos en aquellos ensayos o líneas de investigación que se han realizado propiamente en ACE.

- Al igual que ocurre en los CIN gástricos, existe una gran dificultad para avanzar en el tratamiento personalizado. Esto se debe a que estos tumores se caracterizan por una heterogeneidad intratumoral muy alta y por la amplificación de múltiples receptores tirosinquinasa en un mismo tumor. Muchas veces se produce coamplificación de varios receptores, lo que puede explicar la resistencia a

los fármacos diana (22). Estas amplificaciones pueden modificarse en el tiempo, haciéndose imprescindible el integrar el uso de biopsia líquida (análisis de CtDNA) en los ensayos, que permitiría definir bien las características moleculares de los tumores o es muy probable que continúen obteniendo resultados negativos en la mayoría de los ensayos de terapias diana.

- Se han conseguido importantes avances en el conocimiento de los posibles subtipos con el análisis de firmas mutacionales. De esta manera se han descrito 3 tipos de tumores. El más frecuente presenta un patrón mutacional C<A-T relacionado con el envejecimiento, donde el genoma parece 1 estable; se ha propuesto que respondiese a la quimioterapia. Un segundo donde predominan las alteraciones en la recombinación homóloga y donde se hipotetiza que podrían funcionar los inhibidores de IPAR. Y el tercer subtipo, donde predomina la mutación TP53 y que presentaría un TMB mayor. Se prevé que pudiera responder mejor a la inmunoterapia. Esperemos que esta clasificación se vaya implementando en los ensayos clínicos (23) para confirmar su validez y seleccionar mejor a los posibles candidatos.

TERAPIAS DIRIGIDAS

VEGR

En este apartado el fármaco con resultados más importantes es el ramucirumab que ha llevado a su aprobación en monoterapia o en combinación con taxol en 2.ª línea del CG o UEG (24,25). Los estudios con bevacizumab (AVAGAST) (26) y mRC OE 05 fueron negativos. No existen datos propios en AEC.

EGFR:

- *Cetuximab*. En el ámbito de la neoadyuvancia, disponemos un estudio fase III SAKK75/08 que comparó 2 ciclos de quimioterapia de inducción con CDDP-taxotere, seguido de el mismo esquema de quimioterapia con RDT (45 y) concomitante. A este esquema se le asociaba cetuximab semanal neoadyuvante y adyuvante frente a placebo. Se incluyeron 300 pacientes y el 85 % con adenocarcinomas de esófago distal o UEG. El objetivo del estudio era demostrar diferencias en el ratio de SLE a 3 años pero estas no alcanzaron la significación: 50 % vs. 41 % (HR 0,79, p 0,13). Tampoco se detectaron diferencias en SM: 5,1 años vs. 3 años (HR 0,73, p 0,055) a pesar de una mejoría en el control local de la enfermedad en la rama de cetuximab (27).

En enfermedad avanzada disponemos del estudio fase II CALGB 80403. Este estudio comparó la asociación de cetuximab a 3 esquemas distintos de quimioterapia: ECF, irinotecán-cisplatino y FOLFOX. Se incluyeron 213 pacientes de los que el 90 % era ADC. El 53 % de los casos incluidos eran CE y el resto mayoritariamente UEG. EL objetivo era mostrar diferencias en RR, que fueron 60 %, 45 % y 53 %, respectivamente. No se hallaron diferencias en SM y estas fueron de 11,6, 8,6 y 11,8 meses. La conclusión del estudio fue que ECF-cetuximab alcanzaba la mejor tasa de respuestas pero la menor toxicidad fue FOLFOX-cetuximab (28).

- *Matuzumab*. El único estudio se realizó en enfermedad avanzada en primera línea de quimioterapia en este se pequeño fase II; randomizó a 71 pacientes con ADC de esófago o estómago (40 %) a recibir ECX con o sin matuzumab. El objetivo fijado era demostrar diferencias en RR y no se alcanzó (31 % vs. 58 %). Tampoco se hallaron diferencias en SLP o SM, aunque estas eran numéricamente inferiores para la rama de investigación. No se ha proseguido con el desarrollo de este fármaco en CE (29).
- *HER2*. El estudio más relevante se ha realizado en neoadyuvancia. Es un estudio fase II donde se utilizó la quimiorradioterapia neoadyuvante del estudio CROSS con taxol-carboplatino asociando trastuzumab y pertuzumab. Los resultados obtenidos se compararon con el “proficiency score” de una cohorte que solo había recibido el esquema de quimiorradioterapia. Se incluyeron 40 pacientes con ADC esófago o de la UEG reseccables con tumores HER2 positivos. En todos los pacientes se consiguió una resección R0 y un 34 % de los pacientes, una RC patológica en la muestra. La SM a 3 años fue del 71 %. Cuando se realizó la comparación con la cohorte por “proficiency score” se observó un aumento en SM con un HR 0,58 y una toxicidad similar a las del esquema CROSS excepto por un aumento de las diarreas (30). Esta combinación obtiene unos resultados muy prometedores y que ha dado pie a la puesta en marcha del estudio fase III.

INMUNOTERAPIA

En ADC específicamente de esófago solo disponemos de un estudio fase III, pero este estudio, centrado en la adyuvancia tras una quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía radical, viene a revolucionar el tratamiento del CE puesto que, hasta la fecha, ningún tratamiento había demostrado beneficio en esta situación.

El estudio, CHECKMATE 577, incluyó 794 pacientes con CE que tras un tratamiento de quimiorradioterapia

y resección R0, presentaban un estadio II y III en el análisis de la pieza quirúrgica. Se randomizaron a recibir nivolumab por 1 año frente a placebo. Se aceptaban ambas histologías, pero el 70 % fueron adenocarcinomas. El 16 % de los pacientes eran asiáticos y el 70 % de los tumores eran PDL1 positivos. El estudio alcanzó su objetivo de encontrar diferencias en SLP. Estas fueron de 22,4 meses vs. 11 meses, HR 0,69, p 0,003 (31). El beneficio se objetivó en todos los subgrupos y fueron mayores las diferencias en los CE y en los pDL1 negativos. Estamos a la espera de los resultados finales de SM que eran un objetivo primario también y que, si confirman los observados en SLP, modificarán el tratamiento estándar además de dar lugar a explorar el beneficio en adyuvancia en otras situaciones.

LÍNEAS FUTURAS

Las que hasta el momento tienen una base racional más potente o están más avanzadas son las siguientes.

INHIBIDORES PARP

Esta línea de tratamiento citostático ha sido sobre todo desarrollada en el carcinoma de ovario donde las mutaciones de BCRA o de genes relacionados con la recombinación homóloga (RH) son muy frecuentes y varios inhibidores se utilizan ya en la práctica asistencial. Su uso se está probando en otros tumores, en monoterapia o en combinación con quimioterápicos que dañan el DNA para conseguir un efecto sinérgico de la combinación.

En los ADC esofagogástricos existen frecuentemente pérdidas de expresión de genes relacionados con la RH en los ADC como las de BRCA1 (en hasta un 21 %, ATM y ATR en 20 % de los casos) (32) haciendo potencialmente respondedores a estos inhibidores. El subtipo CIN de los ADC tiene frecuentemente amplificación de ciclina E. Se ha visto que la pérdida de BCRA y amplificación de ciclina E podría ser muy efectivo para la disminución tumoral (33). Los datos en ESC son todavía escasos, aunque estudios en líneas celulares demostró que actúan de manera sinérgica con el cisplatino (34) y otros quimioterápicos (35).

Todavía no disponemos de los resultados de los ensayos clínicos en marcha donde se estudia su asociación con quimioterapia o radioterapia.

INHIBIDORES CDK 4-6

Los adenocarcinomas, y en concreto los CIN, tienen frecuentemente alterada la regulación del ciclo celular. En especial, muestran frecuentemente amplificación de

la ciclina D1 y CDK6 y 4 (1,36), por lo que se hipotetiza que serán buenos candidatos para responder a estos fármacos. Los resultados preclínicos con abemaciclib son muy llamativos (37). Si bien un pequeño estudio en 2.ª línea con palbociclib no mostró respuestas radiológicas y una corta SM (38). Es muy posible que estos resultados dispares se deban a que no conocemos bien todavía todos los mecanismos por los que actúan estos fármacos.

VÍA *Wnt*

Esta vía se correlaciona con proliferación tumoral y en especial de las *stem cell* pluripotentes. Se encuentra frecuentemente hiperactivada en los ESC y en menor medida en los ADC (19 %) (1,39). Se están iniciando estudios con diferentes inhibidores en ESC principalmente de cabeza y cuello (40) pero aún no existen trabajos propios en ESCE.

Inh DE CLAUDINA

Los ADC difusos tienen hasta en un 75 % alta expresión de claudina. Se está investigando el papel de diferentes anticuerpos anticlaudina y el más desarrollado es zolbetuximab en CG y esófago distal. Un pequeño fase II mostró en monoterapia, en pacientes multitratados, un control de la enfermedad en un 23 % de los pacientes (41).

Actualmente hay varios estudios fase III en marcha con diferentes anticuerpos asociados a quimioterapia en primera línea.

VÍA *NRF2*

Es una vía que está frecuentemente alterada en los ESC no solo por mutación de NRF2, que se da hasta en un 20 % de los tumores, sino también por mutaciones inactivantes de inhibidores de la vía. La activación de NRF2 se ha correlacionado con la resistencia a quimiorradioterapia (42). La alteración de esta vía es mucho más frecuente en el subtipo molecular 1 definido por ATLAS y se da hasta en un 56 % (1,43). NRF2 es un factor de transcripción que regula más de 100 genes. Su activación produce hiperproliferación e hiperqueratosis de las células epiteliales. También está relacionado con la regulación del metabolismo (del proteosoma) y se ha establecido una relación cruzada con la vía de NOTCH y con la vía PI3K. Se están desarrollando diferentes estrategias para bloquearlo pero aún el desarrollo está en fases muy iniciales. Además hay que tener en cuenta que la regulación de un factor de transcripción puede producir efectos muy diversos (43) y a veces distintos a los buscados.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de nuevas líneas terapéuticas en EC ha sido mucho más lento que lo alcanzado en otros tumores y con resultados poco alentadores. Pero el conocimiento más profundo de la biología molecular ha llevado a indicar que la investigación de los ESC y de los ACE debe desarrollarse por separado y ha sido el impulso definitivo. Ello se ha objetivado con los resultados obtenidos con la inmunoterapia que debería ser incorporada a la práctica habitual. Otras vías están siendo exploradas y esperamos que vengan a mejorar el panorama del tratamiento del cáncer de esófago.

CORRESPONDENCIA:

Marta Martín-Richard
Servicio de Oncología Médica
ICO Durán i Reynals
Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203
08908 Hospitalet d'Llobregat, Barcelona
e-mail: martamartin@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

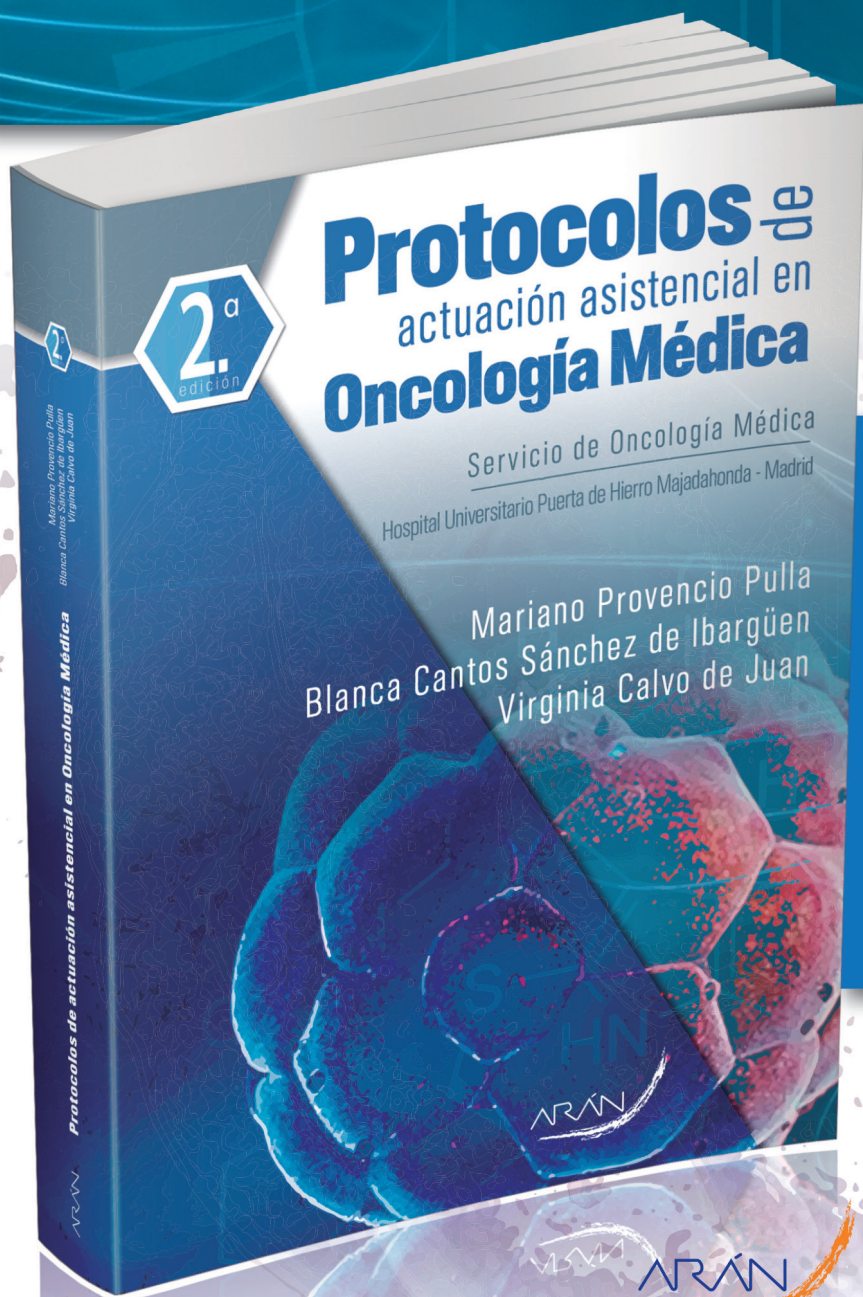
1. Cancer Genome Atlas Research N, Analysis Working Group: Asan U, Agency BCC, Brigham, Women's H, Broad I, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541(7636):169-75.
2. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
3. Wang Q, Zhu H, Xiao Z, Zhang W, Liu X, Zhang X, et al. Expression of epidermal growth factor receptor is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:278.
4. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):894-904.
5. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ, Osborne A, Massie D, Clark C, et al. Gefitinib and EGFR Gene Copy Number Aberrations in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2279-87.
6. Wu SX, Wang LH, Luo HL, Xie CY, Zhang XB, Hu W, et al. Randomised phase III trial of concurrent chemoradiotherapy with extended nodal irradiation and erlotinib in patients with inoperable oesophageal squamous cell cancer. *Eur J Cancer* 2018;93:99-107.
7. Ilson DH, Kelsen D, Shah M, Schwartz G, Levine DA, Boyd J, et al. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 2011;117(7):1409-14.
8. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):627-37.
9. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1520-8.

10. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20(10):1667-73.
11. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 2020;31(2):228-35.
12. de Castro Junior G, Segalla JG, de Azevedo SJ, Andrade CJ, Grabarz D, de Araujo Lima Franca B, et al. A randomised phase II study of chemoradiotherapy with or without nimotuzumab in locally advanced oesophageal cancer: NICE trial. *Eur J Cancer* 2018;88:21-30.
13. Chu L, Chen Y, Liu Q, Liang F, Wang S, Liu Q, et al. A Phase II Study of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESO-Shanghai 11). *Oncologist* 2021;26(6):e925-e35.
14. Huang J, Xiao J, Fang W, Lu P, Fan Q, Shu Y, et al. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial. *Cancer Med* 2021;10(5):1681-9.
15. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2535-41.
16. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
17. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):832-42.
18. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, Hoff PM, Liu T, Herraes-Baranda LA, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2558-67.
19. Xu R-H. ESCORT-1st. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 trial of Camrelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Metastatic Esophageal Squamous Cell carcinoma (ESC) ASCO; Chicago2021.
20. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: first results of the Checkmate 648 study Chicago2021.
21. Zhang B, Qi L, Wang X, Xu J, Liu Y, Mu L, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2020;40(12):711-20.
22. Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, Schneider BG, Cherniack AD, Sanchez-Vega F, et al. Comparative Molecular Analysis of Gastrointestinal Adenocarcinomas. *Cancer Cell* 2018;33(4):721-35 e8.
23. Secrier M, Li X, de Silva N, Eldridge MD, Contino G, Bornschein J, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet* 2016;48(10):1131-41.
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
25. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438-44.
26. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76.
27. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrnschild JR, Schneider A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 2018;29(6):1386-93.
28. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2736-42.
29. Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(11):2213-9.
30. Stroses CI, Schokker S, Creemers A, Molenaar RJ, Hulshof M, van der Woude SO, et al. Phase II Feasibility and Biomarker Study of Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab With Chemoradiotherapy for Resectable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Esophageal Adenocarcinoma: TRAP Study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):462-71.
31. RJ K. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the Checkmate 577 study. ESMO CONGRESS; Virtual2020.
32. Zhang ZZ, Liu YJ, Yin XL, Zhan P, Gu Y, Ni XZ. Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19(12):1968-74.
33. Etemadmoghadam D, Weir BA, Au-Yeung G, Alsop K, Mitchell G, George J, et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(48):19489-94.
34. Sakogawa K, Aoki Y, Misumi K, Hamai Y, Emi M, Hihara J, et al. Involvement of homologous recombination in the synergism between cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Sci* 2013;104(12):1593-9.
35. Miyamoto K, Minegaki T, Tanahashi M, Yamamoto A, Moriyama Y, Wada A, et al. Synergistic Effects of Olaparib and DNA-damaging Agents in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. *Anticancer Res* 2019;39(4):1813-20.
36. Ismail A, Bandla S, Reveiller M, Toia L, Zhou Z, Gooding WE, et al. Early G(1) cyclin-dependent kinases as prognostic markers and potential therapeutic targets in esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4513-22.
37. Kosovec JE, Zaidi AH, Omstead AN, Matsui D, Biedka MJ, Cox EJ, et al. CDK4/6 dual inhibitor abemaciclib demonstrates compelling preclinical activity against esophageal adenocarcinoma: a novel therapeutic option for a deadly disease. *Oncotarget* 2017;8(59):100421-32.
38. Karasic TB, O'Hara MH, Teitelbaum UR, Damjanov N, Gian-tonio BJ, d'Entremont TS, et al. Phase II Trial of Palbociclib in

- Patients with Advanced Esophageal or Gastric Cancer. *Oncologist* 2020;25(12):e1864-e8.
39. Long A, Giroux V, Whelan KA, Hamilton KE, Tetreault MP, Tanaka K, et al. WNT10A promotes an invasive and self-renewing phenotype in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2015;36(5):598-606.
 40. Xie J, Huang L, Lu YG, Zheng DL. Roles of the Wnt Signaling Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Mol Biosci* 2020;7:590912.
 41. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7624-34.
 42. Zhang J, Jiao Q, Kong L, Yu J, Fang A, Li M, et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in esophageal squamous cell carcinoma and association with the effect of chemoradiotherapy. *Thorac Cancer* 2018;9(6):726-35.
 43. Ma S, Paiboonrungruan C, Yan T, Williams KP, Major MB, Chen XL. Targeted therapy of esophageal squamous cell carcinoma: the NRF2 signaling pathway as target. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1434(1):164-72.

2.ª edición del libro

Protocolos de actuación asistencial en **Oncología Médica**



Coordinadores:

Mariano Provencio Pulla
Blanca Cantos Sánchez de Ibargüen
Virginia Calvo de Juan

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Puerta
de Hierro Majadahonda - Madrid

www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es

MÁSTER UNIVERSITARIO EN VACUNAS

Programa de actualización y desarrollo profesional
en vacunaciones

1.500 HORAS – 60 ECTS

ARÁN formación

Inscripciones:



Acreditado por:



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA