



RELATO OFICIAL

70° Congreso Uruguayo de Cirugía



CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTRO-ESOFÁGICA

Dr. Pablo Santiago

Punta del Este, Uruguay | 04 de diciembre | 2019

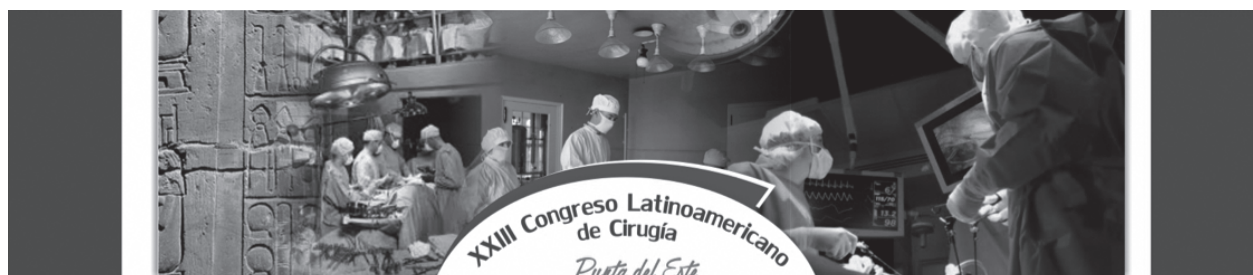
CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTRO-ESOFÁGICA

RELATO OFICIAL

70° CONGRESO URUGUAYO DE CIRUGÍA



Sociedad de Cirugía
del Uruguay



Dr. Pablo Santiago

Título: **Cáncer de esófago y de la unión gastro-esofágica**

Autores: **Dr. Pedro Santiago**

112 p.-; 21 x 29,5 cm.


Editora: **Grupo Elis**

Charrúa 2285 – Montevideo, Uruguay

Tel.: (+598) 2401 0534

Impreso en Uruguay – Printed in Uruguay

Este libro se terminó de imprimir en Noviembre de 2019

Impresión y encuadernación:  **msimpresos**

www.msimpresos.com

Tiraje: 000 ejemplares

Depósito Legal N° 000.000

Relator:



Dr. Pablo SANTIAGO FRIONI

- Médico Cirujano, SCU, FACS.
- Ex Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica. Facultad de Medicina, UdelaR
- Profesor Adjunto del Departamento Básico de Cirugía. Facultad de Medicina, UdelaR.
- Jefe Seccional Cirugía Esófago-Gástrica y Bariátrica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Comentadores del Relato Oficial:



DR. RUBENS A. SALLUM

- Cirujano General de San Pablo, Brasil.
- Profesor de la Universidad de San Pablo, Hospital Das Clínicas.
- Jefe de la Unidad de Cirugía Esófago Gástrica de Hospital Das Clínicas e instituto del Cáncer. Universidad de San Pablo, Brasil.



DR. LUIS DURAND

- Profesor de Cirugía de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Jefe de la Unidad de Cirugía Esófago Gástrica y Motilidad Intestinal de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

INDICE

1. Introducción	7
2. Definición y Delimitación del Tema	9
3. Historia y Referencias Nacionales	11
4. Epidemiología	13
4.1. Internacional	13
4.2. Nacional	13
4.3. Análisis de las diferencias epidemiológicas regionales	16
5. Anatomía Patológica	17
5.1. Carcinoma epidermoide	19
5.1.1. Subtipos histológicos	19
5.2. Adenocarcinoma	19
6. Etiopatogenia	21
6.1. Carcinoma epidermoide	21
6.1.1. Generalidades	21
6.1.2. Enfermedades predisponentes	21
6.1.3. Aspectos Moleculares	22
6.2. Adenocarcinoma de esófago y de la unión GE	22
6.2.1. Secuencia ERGE, Metaplasia de Barrett, Adenocarcinoma	23
6.2.2. Obesidad	24
6.2.3. Helicobacter pylori	25
6.2.4. Dieta	25
6.2.5. Factores Genéticos y Biología Molecular	25
7. Presentación Clínica y Métodos Diagnósticos	27
7.1. Presentación clínica	27
7.2. Métodos diagnósticos	27
A. Diagnóstico Positivo	28
A1. Fibroscopía Digestiva Alta	28
A2. Esófago-Gastro-Duodeno Doble Contraste	30
B. Diagnóstico de Extensión Lesional	31
B1. Tomografía Axial Computada (TAC)	31
B2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	32
B3. Ecoendoscopia (EEC)	32
B4. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)	34
B5. Fibrobroncoscopia	38
B6. Fibrolaparoscopia	38
B7. Biología Molecular	39
C. Valoración General	39
8. Estratificación	41
9. Tratamiento	47
9.1. Importancia del manejo multidisciplinario. Efecto centro y efecto cirujano	47
9.2. Análisis de las pautas actuales de tratamiento en función del Estadio	48
9.3. Protocolos de tratamiento	51
9.3.1. Protocolos actuales de Terapias Complementarias	51
9.3.2. PQT-Rö vs PQT neoadyuvante	55
9.3.3. PQT y Radioterapia definitiva	56
9.3.4. PQT y Radioterapia postoperatoria	56
9.3.5. PQT postoperatoria	56
9.4. Cirugía de Resección Esofágica	57
9.4.1. Táctica quirúrgica. Historia	57
9.4.2. Táctica y Técnicas quirúrgicas actuales	65
9.4.3. Estado de la Cirugía Mini Invasiva (CMI) en cáncer de esófago	67
9.4.4. Tratamiento del Cáncer de Esófago Metastásico o Recidivado	70
9.4.5. Tratamiento paliativo	71
10. Resultados Oncológicos y Pronóstico	77
11. Experiencia Nacional en Cirugía de Resección Esofágica por Cáncer en un Centro	81
12. Situación actual en Uruguay. Análisis de la encuesta realizada a los cirujanos nacionales	83
13. Conclusiones. El Futuro	93
14. Agradecimientos	95
15. Bibliografía	97

1. INTRODUCCIÓN

“Hay pocas dudas que el resultado exitoso de la cirugía curativa en el cáncer de esófago continúa siendo uno de los grandes desafíos de la práctica quirúrgica.”

Ivor Lewis, 1946

El cáncer de esófago es una patología muy desafiante para el cirujano y para todo el equipo tratante. Es una enfermedad agresiva, que generalmente en nuestro medio todavía se diagnostica en etapas avanzadas, y que requiere para su curación de una compleja estrategia multidisciplinaria. La cirugía juega un rol fundamental en la intención curativa de esta enfermedad, pero es muy demandante desde el punto de vista técnico para el equipo quirúrgico.

Históricamente la supervivencia global luego del diagnóstico de cáncer de esófago, es muy baja, del orden del 10 al 13% a los 5 años¹. Tal es así, que, en la literatura china, antiguamente se describía al paciente con cáncer de esófago como quien *“sufre en otoño, y no ve la llegada del verano”*.

Esta visión global pesimista se basaba fundamentalmente en dos aspectos básicos de la enfermedad:

- El primero es la agresividad biológica de la misma y el diagnóstico mayoritariamente tardío, en una etapa avanzada de la enfermedad.
- El segundo aspecto es la agresividad de las modalidades terapéuticas que reflejaban en algunas estadísticas una morbilidad y mortalidad altas.

Las estrategias modernas del tratamiento del cáncer de esófago, que incluyen políticas de screening para diagnóstico más precoz, mejoras en la calidad anestésica y de manejo multidisciplinario de los pacientes, así como técnicas quirúrgicas menos agresivas y protocolizadas, que incluyen actualmente abordajes mini-invasivos, llevaron a que la visión global de esta patología sea un poco más optimista.

La protocolización del manejo desde las etapas del diagnóstico, el manejo multidisciplinario incluyendo todas las modalidades terapéuticas (cirugía, poliquimioterapia, radioterapia, inmunoterapia), y la centralización de estos pacientes en centros de referencia, son la clave para la mejoría global de los resultados en cáncer de esófago.

Tal es así, que los principales referentes de la literatura internacional publican actualmente los mejores resultados, en centros de alto volumen, con mortalidad operatoria menor al 3 a 5 % y sobrevida global en los pacientes resecaos en tumores loco-regionalmente avanzados mayores a 30% a 40% a 5 años. Por ejemplo, Orringer publica una experiencia de 20 años en cirugía de resección esofágica transhiatal con 1085 pacientes y una mortalidad hospitalaria global del 4.4%². Akiyama en 1994 presenta una serie de 717 pacientes con resección transtorácica de cáncer de esófago y linfadenectomía de dos campos con una mortalidad operatoria menor al 5%³. Siewert, a su vez informa una serie con 900 esofagectomías por carcinoma epidermoide con mortalidad inferior al 3%⁴. El equipo de De Meester igualmente reporta en el 2006 su experiencia con la cirugía de resección para el adenocarcinoma de esófago. Sobre un total de 263 pacientes presenta una mortalidad operatoria del 4.5%⁵.

Y debemos considerar además que estos datos son previos a la introducción de técnicas mini-invasivas, que han logrado mejorar algunos aspectos en el manejo de estos pacientes, sin comprometer los resultados oncológicos. Actualmente la discusión y los estudios comparativos, inclusive meta-análisis, intentan demostrar los beneficios de la esofagectomía asistida por robot, en relación a la esofagectomía mini-invasiva⁶.

En Uruguay, por una razón demográfica y epidemiológica, el número de pacientes obviamente no es muy alto. En el centro en que trabajan los autores, el volumen de resecciones esofágicas por cáncer de esófago promedia los 5 por año, lo que lo califica como un centro de bajo a mediano volumen⁷. Por otro lado, la particular organización de nuestro sistema sanitario, que compartimenta a la población en diferentes unidades asistenciales aisladas, lleva a que sea muy difícil lograr un volumen asistencial alto. Esto obviamente conspira con los resultados terapéuticos y oncológicos.

Intentaremos en el presente trabajo, actualizar y analizar los aspectos más importantes de esta enfermedad, reflejar la actualidad nacional, y, de ser posible identificar y proponer las mejoras necesarias para optimizar el manejo de esta patología tan compleja y agresiva.

2. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL TEMA

Se entiende por cáncer de esófago a todas las neoplasias malignas originadas en este órgano. En forma genérica, constituyen un grupo heterogéneo de tumores, dentro de los cuales, los de origen epitelial constituyen más del 95%. El 5% restante lo conforman tumores malignos de origen estromal como los leiomiomas y los GIST malignos, tumores de origen linfático como los linfomas y tumores originados en las células cromafines del esófago derivadas del sistema APUD, los tumores neuroendócrinos malignos.

En el presente trabajo nos referiremos fundamental y exclusivamente a los tumores malignos de origen epitelial.

Como veremos mas adelante, los tumores epiteliales, a su vez se clasifican en dos tipos histológicos diferentes: el carcinoma epidermoide de esófago (CEE) y el adenocarcinoma de esófago (ACE). Estos dos grupos presentan aspectos característicos diferenciales en lo que refiere a etiopatogenia, epidemiología, características biológicas y de tratamiento, lo que condiciona un análisis diferencial para cada uno de ellos.

Otro aspecto que es importante definir es la inclusión de los denominados tumores de la unión Gastro-Esofágica en el presente trabajo. Éstos, característicamente adenocarcinomas, fueron originalmente clasificados por Siewert, como un subgrupo diferente de lesiones, separándolos así para su estudio y consideración, de los cánceres de esófago y de los cánceres de estómago⁸. Esta separación se basaba fundamentalmente en el compromiso del cardias como definidor y en las características biológicas, de drenaje linfático y de manejo, que cabalgaban entre los adenocarcinomas de esófago y los adenocarcinomas gástricos.

Esta sub clasificación de Siewert, en la mayoría de los casos resulta artificiosa, y existe mayor consenso actualmente a incluirlos para su estudio, sea dentro de los adenocarcinomas del tercio inferior del esófago (Siewert 1) o en los cánceres proximales de estomago (Siewert 3). Quizás el verdadero cáncer de cardias o Siewert 2 deba ser considerado con ciertas especificaciones, ya que admitiría, del punto de vista patológico y terapéutico, consideraciones que cabalgan entre los dos subgrupos anteriores.

Pero inclusive Siewert conceptualiza esta diferenciación en dos entidades separadas:

- Cáncer en relación a Barrett (adenocarcinoma de esófago y Siewert 1 y probablemente Siewert 2)
- Cáncer Gástrico (Siewert 3)

Por lo tanto, delimitaremos el presente trabajo al estudio de:

- Carcinoma epidermoide de Esófago
- Adenocarcinoma de Esófago
- Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica Siewert 1, y eventualmente Siewert 2

3. HISTORIA Y REFERENCIAS NACIONALES

Se hace referencia a esta enfermedad, en occidente desde la época de Galeno, médico nacido en Pérgamo durante el imperio romano en el siglo II. Describe en ese entonces un “crecimiento esofágico” responsable de una incapacidad para la deglución y muerte. El famoso Avicena de Persia en el año 1000 aproximadamente describe nuevamente la misma entidad.

Las primeras referencias de cirugía del cáncer de esófago datan de 1877. Czerny realizó una esofagectomía en un tumor proximal del esófago con una sobrevida de un mes.

Recién en 1913 se realizó la primera resección de una lesión de esófago mediastinal, y esto se debió fundamentalmente al desarrollo de las cámaras para ventilación con presión positiva en el campo de la anestesia.

Gran parte del desarrollo de esta cirugía se produjo en oriente. La primera resección exitosa de un cáncer de esófago torácico, realizada en una sola etapa, utilizando todo el estómago como órgano de reemplazo fue publicada por Ohsawa de Japón en 1933.

En el siglo XX, el desarrollo de la cirugía del cáncer de esófago tuvo un impulso muy importante. Se describieron e impulsaron los vaciamientos ganglionares como parte del tratamiento oncológico.

La escuela japonesa, cuyo referente histórico es el Dr Akiyama, describe la esofagectomía con triple abordaje. Del mismo origen, Japón, se describe también el vaciamiento ganglionar de tres campos.

Los preceptos orientales de vaciamiento ganglionar intentaron reproducirse en occidente. Tom De Meester, Profesor de la Universidad de California en Los Ángeles, aboga en la importancia de por lo menos realizar vaciamientos ganglionares de dos campos (celíaco y mediastinal), mediante triple abordaje. Postula la importancia fundamental del abordaje torácico para este objetivo.

La alta morbi-mortalidad de esta cirugía, en muchos casos condicionada por complicaciones respiratorias, condujo al intento de realizar procedimientos menos mórbidos, sin comprometer las bases oncológicas de la cirugía. Es así que en la segunda mitad del siglo XX se populariza la técnica de esofagectomía transhiatal, cuyo principal referente en occidente es el Dr. Mark Orringer de la Universidad de Michigan. Este cirujano publica en 2007 su experiencia en 2000 esofagectomías transhiatales⁹. Concluye que es un procedimiento mucho menos mórbido que su contraparte que incluye toracotomía, con resultados oncológicos similares.

Durante parte de la segunda mitad del siglo XX, la discusión se centró en cual era la mejor forma de abordar esta cirugía, contraponiendo los conceptos de vaciamiento ganglionar con toracotomía de Akiyama y De Meester vs la eficacia oncológica y menor morbilidad de la esofagectomía transhiatal de Orringer.

Actualmente, y gracias al desarrollo de los procedimientos mini-invasivos (toracoscopía y laparoscopía, cirugía robótica), esta vieja discusión perdió trascendencia. Actualmente en el siglo XXI, la investigación clínica se interesa en demostrar la factibilidad de estas técnicas mini-invasivas y los resultados oncológicos de las mismas.

En nuestro medio, la visión global de esta cirugía, analizando la literatura previa, es poco optimista. Las publicaciones referidas a resultados, se remiten casi en todos los casos a poblaciones hospitalarias, dándonos en el mejor de los casos una visión parcial de la realidad.

Destaco, como referencia personal de esta cirugía en nuestro medio, al Dr Luis Bergalli, que fue Profesor Titular de la Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel por un corto periodo.

Dentro de las series más importantes destacamos el análisis retrospectivo que involucra un período de 10 años de la Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel¹⁰. Sobre 30 casos resecaados se acumula una mortalidad operatoria del 32% que predomina claramente en el primer quinquenio de la serie. La mayoría de las muertes se atribuyen a sepsis y/o complicaciones respiratorias. La morbilidad global fue del 61% predominando las complicaciones respiratorias y la falla de sutura.

Ya en 1987, Piacenza publica un 40% de falla de sutura en su serie¹¹.

También del Hospital Maciel, citamos la serie de Henderson con 50 esofagectomías por cáncer. La mortalidad operatoria fue del 24% con una morbilidad global del 64%¹².

En 1997 se publica una serie de esofagectomías transhiatales realizadas en el Hospital Pasteur¹³. El análisis retrospectivo de 24 casos mostró como resultados una mortalidad operatoria de 5.2%. Los autores establecen una clara diferencia entre este abordaje transhiatal y la esofagectomía con toracotomía, donde la mortalidad para su hospital está cifrada en aproximadamente el 50%. La morbilidad global es alta, predominando las complicaciones respiratorias. Dentro de las publicaciones más recientes citamos a la realizada por el equipo quirúrgico de la ciudad de Florida¹⁴. En una revisión

retrospectiva presentan para un total de 43 pacientes una mortalidad del 11.6% y una morbilidad del 60% para un periodo que va de 1970 a 1986. Una segunda serie con 29 casos en el periodo 1987-2002 muestra una mortalidad del 10.3% y una morbilidad del 30%. Destacamos que se trata de una serie con procedimientos de Ivor Lewis.

En el año 2006 los autores del presente trabajo presentamos en la Sociedad de Cirugía del Uruguay la experiencia inicial de una serie, que luego se completó en 2013. Al 2006 se registraron 30 resecciones esofágicas con una mortalidad operatoria del 8,8% y con una morbilidad, sobre todo respiratoria que superaba el 40%. No se extrajeron en aquel entonces conclusiones relacionadas con la sobrevida a largo plazo¹⁵. En 2013, la serie asciende a 51 resecciones esofágicas, mayoritariamente transhiatales, con una mortalidad global en los pacientes resecados de 11,7% (6/51. 9% para ETH y del 16,6% para las ETT)⁷. Respecto a la morbilidad, esta supera el 40% y es predominantemente respiratoria. Se relaciona claramente no solo con el tipo de cirugía, que es agresiva, sino también con el terreno general regular a malo del común de los pacientes. Destacamos de nuestra serie la clara diferencia epidemiológica con las series publicadas en los centros de referencia. Mientras que la literatura muestra un claro predominio del adenocarcinoma en casi todas las series occidentales, en nuestra serie sigue siendo el carcinoma epidermoide el predominante en más del 80% de los casos. Como se mencionó mas arriba y será analizado luego, estas diferencias probablemente se expliquen por el tipo de series hospitalarias que se analizan. Este aspecto claramente está en relación con el peor terreno respiratorio y nutricional de los pacientes.

4. EPIDEMIOLOGÍA

Respecto a la epidemiología del cáncer de esófago debemos destacar varios aspectos, para su correcta interpretación y análisis:

- Es un tumor de relativa baja frecuencia
- Existen diferencias geográficas en su incidencia
- Deben considerarse por separado al carcinoma epidermoide y al adenocarcinoma de esófago en la consideración epidemiológica

4.1 Epidemiología Internacional.

La incidencia del cáncer de esófago en los países occidentales es relativamente baja.

Ocupa el 4to lugar en incidencia dentro de los tumores del tubo digestivo luego del colo-rectal, gástrico y pancreático. Datos internacionales lo colocan como el 8vo cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Estados Unidos, la incidencia anual reportada es 6 casos por 100000 hombres y 1,6 casos por 100000 mujeres. En occidente la incidencia de Adenocarcinoma de esófago está aumentando desde finales de la década del 1970. Y, por primera vez en la década del 1990, el Adenocarcinoma supera al carcinoma Epidermoide en incidencia en occidente. Tal es así que en la publicación de Orringer de 2007 referida a 2000 esofagectomías, el 87% de su serie correspondían a Adenocarcinomas⁹.

Existe una clara diferencia epidemiológica en los dos subtipos histológicos de cáncer. El Carcinoma epidermoide, tiene una tendencia a disminuir de incidencia en occidente y está claramente vinculado a carencias nutricionales y al hábito tabáquico y al consumo de alcohol. Es más frecuente en medios socioeconómicos deficitarios. Predomina en el hombre con una relación 4 o 5/1 y entre la 5ta y 7ma década de la vida. Es, en números absolutos, la variedad histológica mas frecuente a nivel mundial.

Por otro lado, el Adenocarcinoma esofágico presenta una incidencia en aumento, es más frecuente en hombres que rondan la 5ta década de la vida, con un Índice de Masa Corporal (IMC) predominantemente más alto, y relacionado claramente con la Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico (ERGE) y la metaplasia de Barrett.

A la inversa, la epidemiología del cáncer de esófago en China y el resto de oriente es bastante diferente.

Hay una alta incidencia en el cinturón asiático: provincias norteafricanas chinas, en las ex repúblicas soviéticas islámicas (Turkenia, Kazakhanstan, Uzbekistan y Azerbaidjan) y la región caspiana del Irán y Afganistán. Incidencias importantes también se registran en Sudáfrica (República de Transkei) especialmente entre los habitantes de raza negra, y a partir de la década de 1940, entre los chinos de Singapur, en Zimbawe, en Bretaña y en la Normandía francesa. La cifra más alta estandarizada correspondería al norte de China, 130 por 100.000 habitantes, con igual proporción en ambos sexos. En estas regiones, la incidencia predominante aún es el carcinoma epidermoide, siendo baja la incidencia de Adenocarcinoma.

Dada la "occidentalización" progresiva de las dietas y los estilos de vida, con el aumento progresivo del promedio de IMC y la ERGE, resulta probable, que se verifique un aumento progresivo del Adenocarcinoma en estas regiones.

4.2 Epidemiología Nacional

Según datos estadísticos oficiales recogidos en el Registro Nacional Del Cáncer, el cáncer de esófago tiene en nuestro medio una incidencia de 6,65 casos por 100000 habitantes para hombres, con un total registrado de 813 casos en el período 2010-2014. La incidencia en mujeres es menor, del 2,25 cada 100000 habitantes año, con un total registrado de 425 casos en el mismo período¹⁶.

Ocupa en nuestro medio el 4to lugar de incidencia dentro de los tumores del tubo digestivo, por detrás del cáncer colo-rectal, estómago y páncreas, en ambos sexos. Ocupa el noveno lugar en mortalidad por cáncer en hombres.

El grupo etario más afectado en ambos sexos es el mayor a 60 años.

	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más	Tasa Cruda	Tasa Ajustada*
Aparato Digestivo									
Esófago	19.19	30.37	32.99	53.60	75.52	67.63	101.42	10.30	6.65
Estómago	38.62	58.46	72.37	108.04	125.15	146.27	175.95	20.30	13.37
Intestino Delgado	2.40	1.70	5.05	8.02	7.01	7.08	8.55	1.32	0.90
Colo-recto	97.14	163.18	235.96	326.66	356.04	454.54	456.99	58.54	38.56
Colon	59.01	102.73	159.89	219.89	240.06	316.92	338.47	38.83	25.26
Recto, recto sigmoides	34.78	56.47	71.02	98.76	112.75	135.26	111.19	18.38	12.30
Ano	3.36	3.97	5.05	8.02	3.24	2.36	7.33	1.33	1.00
Hígado	9.59	16.18	21.54	33.76	25.89	34.60	19.55	5.00	3.41
Vesícula y Vías biliares	9.11	10.78	21.54	28.70	37.76	48.76	56.21	5.31	3.28
Páncreas	24.95	45.97	65.64	77.66	101.96	114.03	147.85	15.68	10.25
Otros Digestivos S/E	2.40	5.11	4.71	9.28	8.63	14.94	21.99	1.67	1.06

Hombres

	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más	Tasa Cruda	Tasa Ajustada*
Aparato Digestivo									
Esófago	5.16	8.33	11.98	17.47	24.38	28.67	44.21	4.96	2.27
Estómago	14.63	21.56	24.78	40.86	49.81	63.77	88.91	11.58	5.80
Intestino Delgado	2.37	2.45	3.81	4.06	4.53	3.42	4.91	1.21	0.74
Colo-recto	72.30	106.33	151.92	199.95	246.28	290.59	358.58	54.68	27.92
Colon	47.56	71.54	109.99	144.12	184.62	225.11	282.45	39.90	19.79
Recto, recto sigmoides	20.23	29.40	36.48	47.73	55.73	55.21	67.79	12.69	6.92
Ano	4.52	5.39	5.45	8.11	5.92	10.27	8.35	2.09	1.21
Hígado	1.51	2.45	5.45	6.86	9.06	8.56	8.84	1.73	0.93
Vesícula y Vías biliares	12.48	15.44	13.34	28.07	33.79	46.22	48.63	7.25	3.48
Páncreas	17.21	25.24	43.29	61.45	80.82	115.55	126.73	16.38	7.33
Otros Digestivos S/E	1.51	2.70	2.18	6.86	5.92	13.27	31.93	2.03	0.80

Mujeres

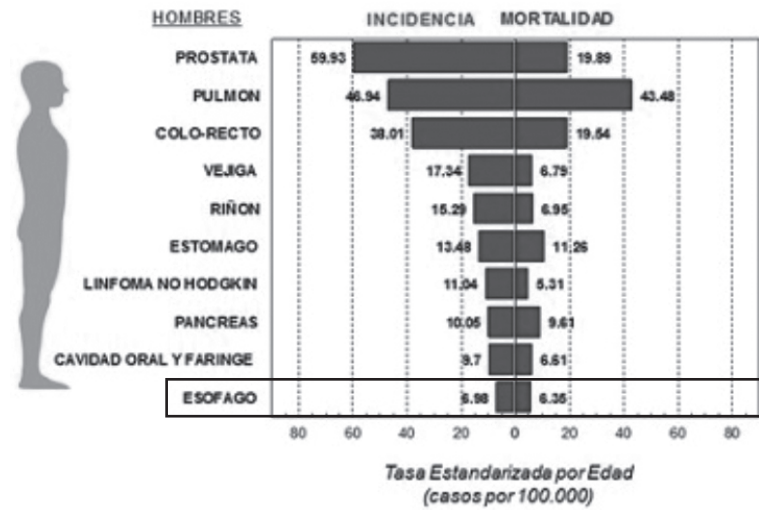
Fuente: Registro Nacional de Cáncer. Tasa Ajustada: casos/100000 habitantes

MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY
Principales sitios del cáncer

Periodo 2010-2014

HOMBRES

	Sitio del Cáncer	T.A.	Casos Período	Casos Promedio anual	%
1	PULMON	42.76	5041	1008	22.67%
2	COLO-RECTO	19.40	2560	512	11.51%
3	PROSTATA	19.35	2996	599	13.48%
4	ESTOMAGO	11.28	1391	278	6.26%
5	PANCREAS	9.75	1194	239	5.37%
6	RIÑÓN	7.07	870	174	3.91%
7	CAVIDAD ORAL Y FARINGE	6.71	744	149	3.35%
8	VEJIGA	6.65	944	189	4.25%
9	ESOFAGO	6.03	746	149	3.36%
10	LINFOMA NO HODGKIN	5.37	646	129	2.91%



Incidencia y Mortalidad pro Cáncer en Uruguay

Es interesante destacar que, a nivel regional, Uruguay es uno de los países de mayor incidencia de cáncer, junto a Chile. Para la bibliografía internacional, nuestro país presenta un punto de alta incidencia regional, tal como lo muestra el capítulo de “Cáncer de Esófago” del texto “Operaciones Abdominales de Maingot”.



Fok M., Wong John. Cáncer de Esófago.
Operaciones Abdominales. Maingot.
Ed 10. Pag 796-820. Editorial Médica
Panamericana. 1997

4.3 Análisis de las Diferencias Epidemiológicas Regionales.

Como pudimos ver de los datos extraídos de los registros nacionales y de la literatura, hay una clara diferencia de incidencia regional del cáncer de esófago. A su vez, existen diferencias vinculadas al tipo histológico predominante en cada región.

En oriente, predominantemente en China, existe una alta incidencia de la enfermedad, con un predominio estadístico de la variante epidermoide. El número de adenocarcinomas esofágicos es mucho menor, aunque se piensa que con la “occidentalización de las dietas y los hábitos”, así como con el aumento promedial del IMC en estas poblaciones, puede esperarse un aumento futuro de la incidencia de adenocarcinomas.

En occidente en cambio, desde la década de 1970, se vio un predominio estadístico del adenocarcinoma sobre el carcinoma epidermoide. Tanto en el tercio inferior del esófago como los tumores de la unión gastroesofágica. Esto está claramente vinculado a la incidencia de ERGE y esófago de Barrett.

Estas diferencias regionales vinculadas al tipo histológico serán mejor analizadas al tratar la etiopatogenia de la enfermedad.

En Uruguay, las estadísticas oficiales, anteriormente analizadas, no discriminan en relación al tipo histológico involucrado.

Si nos remitimos a la literatura nacional publicada, que discrimina los tipos histológicos en sus series, llamativamente, el tipo histológico predominante es el carcinoma epidermoide. Tal es así, que, en la serie del Hospital Militar presentada en 2013, sobre un total de 51 resecciones esofágicas, el 80% de los pacientes presentaban un Carcinoma epidermoide⁷. Un estudio nacional que recopila los pacientes con cáncer de esófago operados en el Instituto Nacional del Cáncer de Uruguay (INCA) entre 2015 y 2018, muestra un 72 % de carcinomas epidermoides y un 25% de adenocarcinomas. Estos números fueron presentados en 2018 en el 69 Congreso Uruguayo de Cirugía¹⁸. Todos estos datos no condicen con la tendencia generalizada de occidente. Por otro lado, si bien, no hay datos nacionales publicados aún, hay un claro aumento en la incidencia del adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica y del esófago.

Una explicación factible a esta aparente contradicción, es que la mayoría de las series publicadas y presentadas en nuestro medio se refieren a población hospitalaria. Esta población generalmente presenta un menor nivel socio-económico y por lo tanto un mayor porcentaje de carencias nutricionales, mayor incidencia de tabaquismo y consumo de alcohol. Conociendo las diferencias etiopatogénicas de los dos tipos histológicos analizados, y realizando un estudio mas inclusivo poblacional, tomando en cuenta todo el sistema de salud, probablemente la incidencia histológica en nuestro país sea mas parecida al común de la literatura occidental. Este supuesto queda evidenciado por un trabajo no publicado del Dr. Taruselli, que analiza dos series. Una del Hospital Pasteur de Montevideo (Hospital público), que muestra 70% de CEE y 30% ACE, y otra de una Institución Médica Privada, el CASMU de Montevideo, que muestra 45% de CEE y 55% de ACE.

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mayoría de los cánceres de esófago son de origen epitelial.

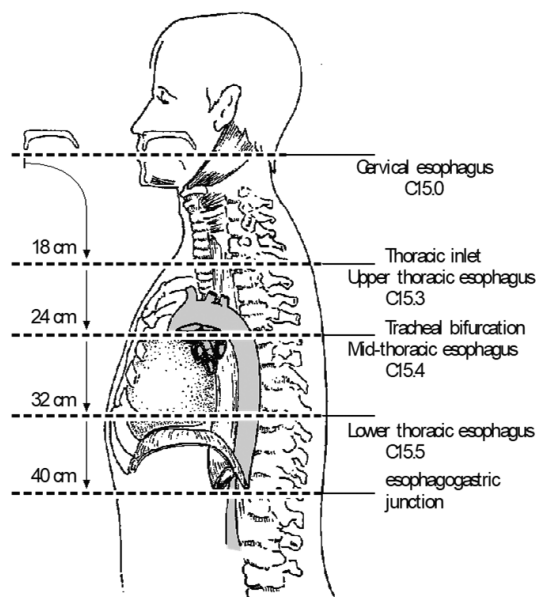
Se originan ya sea en la mucosa poliestratificada escamosa habitual del esófago, el carcinoma epidermoide (CEE), o en la metaplasia intestinal incompleta, mono estratificada, del tercio inferior del esófago (epitelio de Barrett), el adenocarcinoma (ACE).

Los tumores de esófago, pueden desarrollarse en cualquier sector del órgano, desde el cuello al abdomen.

Entre el 10 y el 15% se originan en el tercio superior, extendido desde la unión faringo-esofágica, a aproximadamente 15 cm de las narinas del punto de vista endoscópico, hasta aproximadamente los 24 cm (incluye esófago cervical y tercio superior de esófago torácico). El 50% de las lesiones se originan en el tercio medio del esófago, extendido aproximadamente entre los 24 cm y los 32 cm desde la arcada dentaria. El 35 a 40% restantes se originan en el tercio inferior, extendido desde los 32 a los 40 cm, sitio habitual de la unión gastroesofágica en un paciente de biotipo estándar. Este último sector incluye el tercio inferior del esófago torácico y el esófago abdominal.

Casi la totalidad de las lesiones de tercio superior y medio del esófago corresponden a carcinomas epidermoides. Pueden excepcionalmente tratarse de adenocarcinomas, originados en glándulas esofágicas (raras) o en islotes heterotópicos de epitelio cilíndrico simple.

En el tercio inferior del esófago y en la unión gastroesofágica predomina claramente el adenocarcinoma (más del 80% en algunas series para esta topografía). Se origina a punto de partida de la transformación del epitelio de Barrett, por lo que se le denomina también Carcinoma de Barrett.



Para ambos tipos histológicos debemos consignar, el rápido crecimiento desde la mucosa, hacia el resto de las paredes del órgano.

El cáncer se origina en la mucosa esofágica y rápidamente infiltra la muscular. Superada esta capa, y ante la ausencia de adventicia en gran parte del órgano, se llega a una atmósfera conjuntivo-vascular-linfática laxa, que produce la diseminación, la fijación y la propagación a estructuras anatómicas vecinas.

El grado de infiltración parietal constituye uno de los principales factores pronósticos de la enfermedad. Existe además una extensión longitudinal submucosa de la enfermedad, condicionada por la rica red vascular linfática del esófago. Esto explica la presencia de metástasis resurgentes, alejadas del tumor primario, y es uno de los principios patológicos que justifican el grado de extensión de la resección visceral en la cirugía.

Estas lesiones desarrollan también una reacción desmoplásica intensa, que por la fibrosis determina estenosis esofágica. El crecimiento circunferencial explica además la sintomatología característica del tumor avanzado, la disfagia.

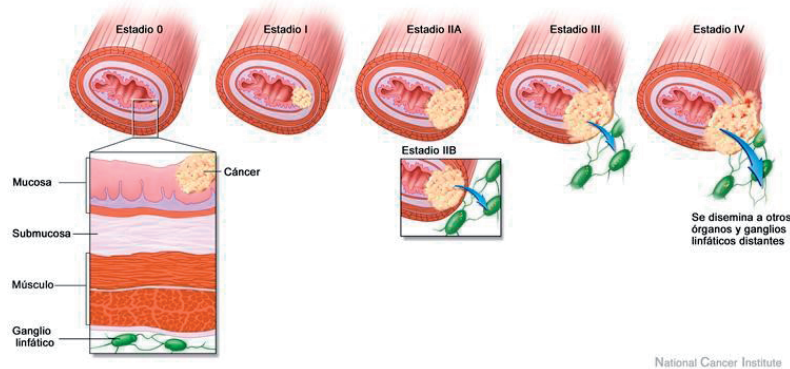
La ulceración temprana, es bastante rara, pero no así en el cancer avanzado.

La diseminación es extensa, intensa, no metamérica ni regional, y puede llegar a más de un centenar de ganglios que van desde la base del cuello hasta el abdomen superior, pasando por todos los grupos mediastínicos.

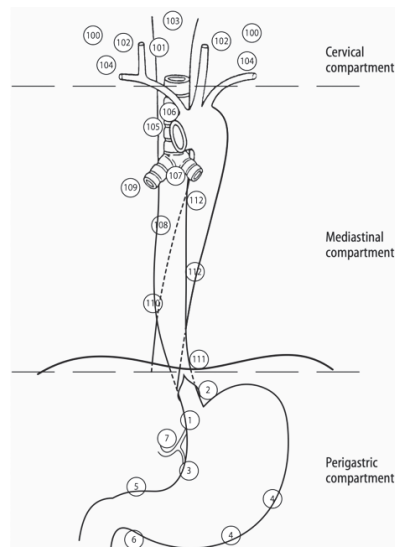
Es un tipo de cáncer muy linfófilo, y el compromiso ganglionar constituye el otro gran factor patológico de valor pronóstico. El compromiso linfático es precoz, y proporcional al grado de compromiso parietal. En el cáncer avanzado (T3/T4), se evidencia más de 80% de infiltración linfática.

Las propagaciones directas más frecuentes son a la tráquea y a los bronquios primarios, en particular al bronquio fuente izquierdo.

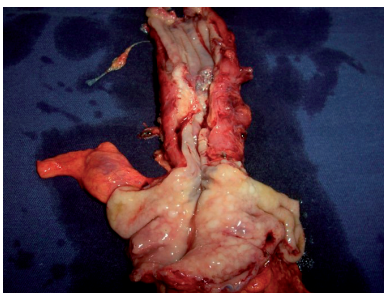
En otras oportunidades se propaga a las serosas (pleura y pericardio), a los vasos y nervios mediastínicos.



Extensión loco-regional



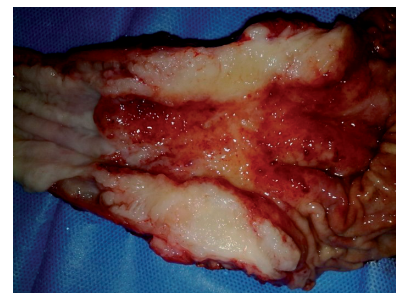
Extensión Linfática



Adenocarcinoma Avanzado tercio interior de esófago



Carcinoma epidermoide tercio medio de esófago



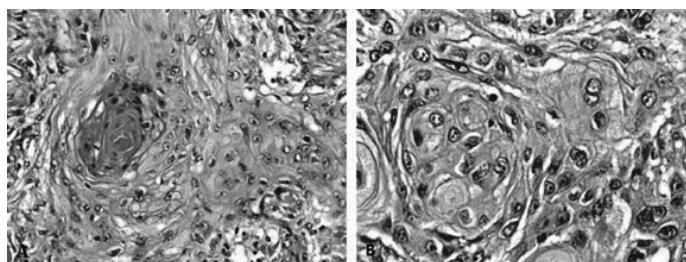
Tumor circunferencial total de la Unión G-E. Intenso componente desmoplástico. ACE.

5.1 Carcinoma Epidermoide

Generalmente el Carcinoma epidermoide se desarrolla sobre un contexto de esofagitis crónica, usualmente condicionado por la irritación crónica que genera el alcohol y el tabaco. A partir de este contexto se inicia un aumento del turnover celular, displasia, carcinoma in situ y cáncer invasor.

Macroscópicamente las lesiones pueden presentarse en forma exofítica o polipoidea hasta en el 60% de los casos, presentar ulceración, sobre todo en las formas avanzadas en el 25%, o tener un patrón infiltrante puro en el 15% restante. Histológicamente son bien a moderadamente diferenciados, con o sin queratinización.

Microscópicamente está constituido por nidos de células cohesivas, poligonales, ovales o fusiformes que pueden presentar perlas de queratina en su citoplasma y frecuentes fenómenos de disqueratosis.



CEE. Histología

5.1.1 Subtipos histológicos²²

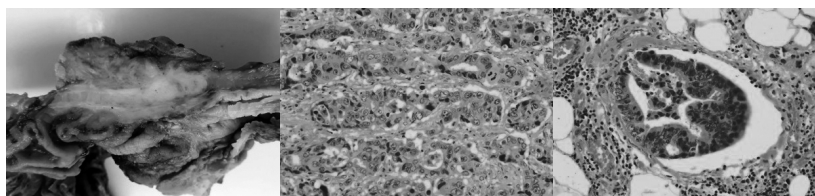
- **Carcinoma Verrucoso:** es un tipo de lesión similar a la encontrada en otros sitios de la economía como la cabeza y el cuello. Es fundamentalmente de aspecto papilar exofítico. Es considerada una lesión maligna, pero indolente, y el principal problema es el diagnóstico diferencial con la hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que consiste en un cambio inflamatorio reactivo, y con el papiloma escamoso, que es muy poco frecuente en humanos.

- **Carcinosarcoma:** es llamado también como carcinoma sarcomatoide. Se trata de una masa exofítica compuesta por una combinación de células escamosas y células ahusadas en la microscopía óptica. Expresan en la inmunohistoquímica citoqueratina, vimentina y actina de musculo liso. Tiene un comportamiento menos agresivo que el carcinoma epidermoide.

5.2 Adenocarcinoma

En la gran mayoría de las veces el ACE y el AC de la Unión G-E tipo I de Siewert se desarrollan a punto de partida de una metaplasia intestinal incompleta. El epitelio poliestratificado normal, es reemplazado por un epitelio monoestratificado con células caliciformes a consecuencia generalmente de la agresión inflamatoria crónica del Reflujo Gastro-Esofágico. Existe una clara y demostrable progresión de este epitelio hasta el ACE invasor, pasando por crecientes grados de displasia.

Histológicamente se describe entonces una muestra de células epiteliales atípicas, con disposición glandular, con diferente grado de pleomorfismo celular y nuclear. Puede haber necrosis, y generalmente un importante proceso desmoplástico.



ACE. Histología

6. ETIOPATOGENIA

6.1 Carcinoma epidermoide

6.1.1 Generalidades

Como en la mayoría de los tumores sólidos, la etiopatogenia exacta, es aún desconocida. Esta variedad histológica tiene una fuerte asociación epidemiológica con el hábito de fumar y con el consumo de alcohol a nivel mundial. En Estados Unidos, Japón y Latino América, más del 80% de los casos de carcinoma epidermoide se relacionan con uno o los dos factores. El hábito de fumar es considerado por la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer, como causal etiológico del cancer de esófago¹⁹.

No es tan así en publicaciones de Iran o China, donde estos agentes no son considerados de mayor riesgo. La N-nitrosaminas de la dieta, consideradas agentes etiológicos ambientales, son encontradas como agentes importantes en áreas de alta incidencia de este subtipo de tumores como en Oriente.

Se cree que la ingestión frecuente de líquidos muy calientes (mate, café, etc), podría aumentar el riesgo del tipo de cáncer de esófago de células escamosas. Esto podría ser el resultado del daño a largo plazo causado por los líquidos calientes a las células que revisten el esófago. Existen trabajos publicados que demuestran en estudios de grupos poblacionales, que la ingesta de mate aumenta el riesgo de carcinoma epidermoide en América de Sur^{20 21}.

Igualmente, las dietas pobres en frutas y vegetales, así como ricas en alimentos procesados y con altos contenidos de Sodio, como las carnes rojas, sobre todo procesadas, se consideran factores etiopatogenicos de esta enfermedad. Estas dietas se acompañan de deficiencia de Vitaminas A, C, E, riboflavina, niacina, así como de zinc, selenio y magnesio²². Se publicó un meta-análisis, donde se concluyó que el comer frutas y verduras reducían significativamente el riesgo de cáncer epidermoide de esófago²³.

Hay evidencia que sugiere que la infección crónica con los serotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH), puede tener relación con el carcinoma epidermoide, aunque el riesgo es bajo²⁴.

La mala higiene bucal y la alta incidencia de focos septicos dentarios, es un factor de riesgo asociado al carcinoma epidermoide²⁵.

6.1.2 Enfermedades Predisponentes

Existen varios factores o enfermedades predisponentes conocidas.

- Acalasia
- Estenosis causticas o químicas
- Tilosis
- Síndrome de Plummer Vinson
- Divertículos esofágicos
- Radioterapia previa

Los pacientes con acalasia presentan un aumento del riesgo de padecer cáncer de esófago, mas de 30 veces la población normal. Esto se debe a que la estenosis funcional y la estasis esofágica, generan un proceso inflamatorio crónico de la mucosa^{26 27}.

Se describen casos de cáncer de esófago secundarios a fibrosis benigna inducida por la ingestión previa accidental de caústicos. Estos tumores se reportan hasta 40 años luego del episodio inicial. La esofagitis caústica sería la precursora de eventos de displasia y cancer²⁸.

La Tilosis (Hiperqueratosis palmo-plantar) es una enfermedad genética rara, de carácter autosómico dominante que condiciona una hiper queratinización de los epitelios. Esto, fenotípicamente se manifiesta por un aumento y engrosamiento de la piel de palmas de mano y plantas de pie, así como un aumento de la incidencia de cáncer epidermoide de esófago. El gen vinculado con esta condición, TOC gen, por su sigla en inglés (Tylosis Oesophageal Cancer gene), está identificado en el cromosoma 17q25. Un gen supresor tumoral de carcinoma epidermoide se localizaría a este nivel, cuya expresión alterada condicionaría el aumento de incidencia de este subtipo de cancer²⁹. No hay casos reportados de esta entidad en nuestro país. El Síndrome de Plummer- Vinson se caracteriza por una anemia hipocrómica secundaria a carencia de hierro y la presencia de repliegues mucosos tanto en vía aérea como en el tracto digestivo superior. Estos generan disfagia.

La tríada característica de esta enfermedad la forman la anemia ferropénica, la disfagia orofaríngea y la presencia de pliegues esofágicos en la endoscopia.

Estos repliegues se caracterizan histológicamente por atrofia del epitelio e hiperqueratinización de los mismos. Estos elementos condicionan una alta incidencia (más de 16%) de cánceres aerodigestivos.

La etiología es muy poco conocida. Se menciona como responsable etiológico a la deficiencia de hierro y la malnutrición. Algunas comunicaciones relatan factores de predisposición genética y autoinmunes. El tratamiento consiste en la suplementación de hierro y el control endoscópico de las lesiones aerodigestivas³⁰.

La presencia de divertículos esofágicos, dentro de los cuales el Divertículo faringo-esofágico de Zenker es el más frecuente, se asocia con una incidencia de cáncer epidermoide de esófago del 0,3 al 0,8%²². El proceso inflamatorio crónico secundario a la retención de alimentos y secreciones digestivas en el divertículo, condicionarían esta relación. Existen algunos reportes aislados del desarrollo de carcinomas epidermoide de esófago en relación a radioterapia previa, fundamentalmente en los primeros años de vida.²²

Otro marcador de riesgo para el desarrollo de CEE es una historia previa de cáncer de cabeza o cuello (CCC). Este dato refleja el hecho de que ambos tipos de neoplasia comparten factores de riesgo (tabaquismo y enolismo). Los tumores orofaríngeos fueron los que asociaban un mayor riesgo de Carcinoma Epidermoide metacrónico.

6.1.3 Aspectos Moleculares

En la secuencia de múltiples pasos desde el epitelio normal, hasta el carcinoma epidermoide, en más de la mitad de los casos se detectaron anomalías del gen p53.

Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y generalmente actúa como supresor de la replicación de ADN y como precursor de la apoptosis celular. Se plantea que las alteraciones o mutaciones del gen p53 ocurren temprano en la cascada de eventos que conducen al cáncer. Se han identificado mutaciones en los pares de bases del gen, con pérdida de la heterocigocidad. Hay además inactivación del mismo por metilación mediada por un gen de supresión tumoral p14ARF. Todas estas mutaciones permiten el crecimiento celular anormal, que se asocia con mayor daño genético.

La expresión del gen p53 puede ser utilizada como un importante biomarcador que puede predecir el mal pronóstico en el cáncer de esófago³¹.

El crecimiento celular continúa como resultado de la amplificación y sobre-expresión de oncogenes y factores de crecimiento. Uno de los más importantes es el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por su sigla en inglés). Éste se ve amplificado en el 40 al 70% de los carcinomas epidermoides. El ligando de este receptor es un Factor de Crecimiento β Transformado (TGF β), que interactúa con este en forma autócrina, incrementando la proliferación celular. El Factor de Crecimiento Epidérmico además ejerce efecto sobre la fosforilación de la β catenina. Esto reduce la adhesión celular y explica el comportamiento más agresivo de los tumores.

6.2 Adenocarcinoma de esófago y de la unión esófago-gástrica (ACE)

Como se mencionó anteriormente, si bien el carcinoma epidermoide de esófago es más frecuente a nivel mundial, se ha visto un incremento palpable del adenocarcinoma de esófago y de la unión gastro-esofágica en las últimas décadas, sobre todo en los países occidentales. Este crecimiento condicionó que, en la mayoría de los informes epidemiológicos de Norte América y Europa, el ACE es la variedad histológica predominante.

Los dos factores etiopatogénicos más destacados son la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE) y la Obesidad.

La alta incidencia de ERGE en la población moderna occidental, con una alta incidencia de su complicación evolutiva más grave, la Metaplasia de Barrett, es el factor etiológico más evidente del ACE. La pandemia de la obesidad (más del 50% de la población adulta presenta un Índice de Masa Corporal mayor a 25 y entre 25 y 30 % presentan un Índice de Masa Corporal mayor a 30), se relaciona directamente con el aumento de la incidencia de ERGE.

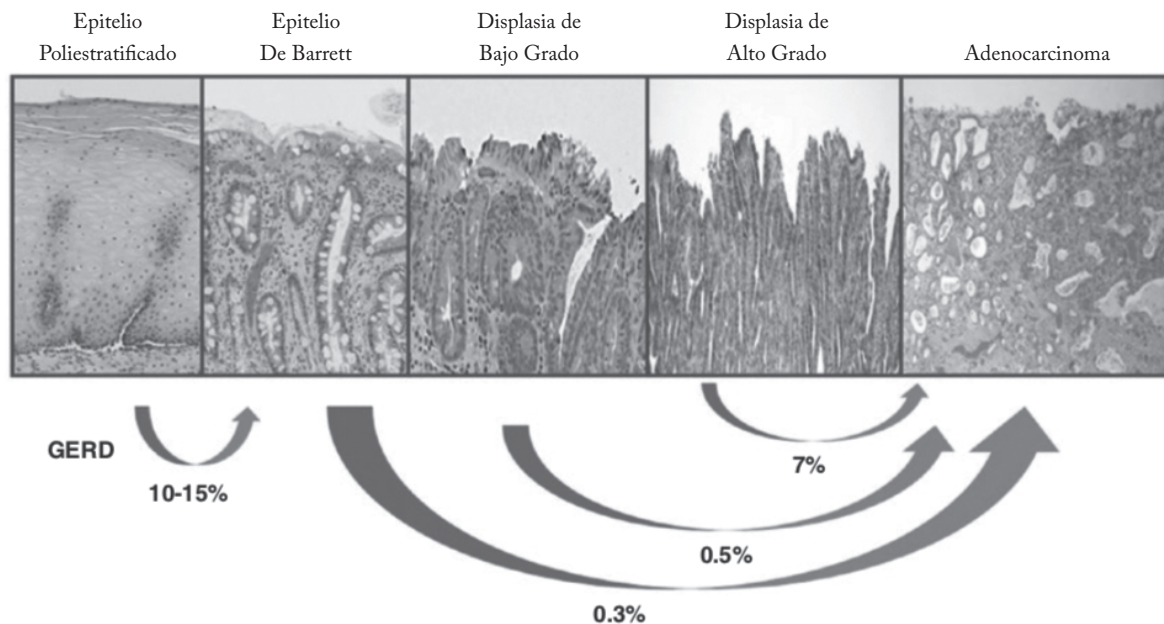
La relación entre RGE y Adenocarcinoma de esófago y adeno C de la unión G-E, está claramente demostrado en un estudio poblacional de casos y controles sueco.

Los pacientes con síntomas de RGE tenían una probabilidad de desarrollar ACE, 7,7 veces más, y de desarrollar AC UGE, 2 veces más a los pacientes sin síntomas de RGE. Si el RGE se considera severo y crónico, estas probabilidades ascienden a 43,5 y 4,4 para ACE y AC UGE respectivamente. La principal conclusión de este estudio es que el RGE

se constituye en un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago o de la unión G-E independientemente de la presencia o no de EB (hecho que no fue consignado en este estudio poblacional nacional)³².

Pero también se ha demostrado que la obesidad constituye un factor independiente, relacionado etiopatogénicamente con el cáncer. Un trabajo del 2008 publicado en Lancet demuestra que la incidencia de ACE se incrementa en 50% por cada 5 unidades de Índice de Masa Corporal (IMC)³³.

6.2.1 Secuencia ERGE, Metaplasia de Barrett, Adenocarcinoma



Según la estadísticas internacionales, aproximadamente el 10% de los pacientes que sufren ERGE, desarrollaran epitelio de Barrett (EB). Dada la alta prevalencia en la población adulta de ERGE, se entiende la magnitud de este problema. Una revisión sistemática mostró una prevalencia de ERGE de 10 a 20% en occidente, con una prevalencia mas baja en Asia³⁴. Aproximadamente el 1% de las endoscopías realizadas en pacientes no seleccionados que presentan algún sintoma dispéptico, presentan EB³⁵.

La exposición crónica del epitelio esofágico al líquido gastro-duodenal refluído, produce un proceso inflamatorio crónico. Esto conduce a la reepitelización de la mucosa poliestratificada habitual por un epitelio monoestratificado con células caliciformes. Esta metaplasia intestinal incompleta (MI), de longitud variable constituye el epitelio de Barrett. La magnitud del reflujo y el tiempo evolutivo de la ERGE son proporcionales a la magnitud del EB³⁶. Se estima que promedialmente esta transformación lleva entre 5 y 10 años de enfermedad.

Este tipo de metaplasia intestinal incompleta es el factor histológico fundamental para el diagnóstico de EB, independientemente de la longitud y magnitud de la misma. Esto se debe fundamentalmente a que es este tipo de metaplasia la que está directamente relacionada con el desarrollo del ACE, y no los otros tipos de metaplasia descriptos como la metaplasia gástrica.

Este nuevo epitelio se desarrolla basado en una de estas tres posibilidades:

- migración y diferenciación de stem cells migradas a partir del cardias.
- diferenciación de stem cells ubicadas en las criptas de las glandulas mucosas del esófago.
- migración de stem cells originadas en la médula ósea y que por vía hematogena se localizan en las zonas de injuria epitelial.

Al desarrollarse la transformación de los epitelios, se describen dos vías posibles. Una, la metaplasia gástrica, sin la presencia glandular, más benévola, ya que no se relaciona con el ACE, y la otra, la metaplasia intestinal incompleta con células caliciformes. Este tipo de epitelio es considerado preneoplásico y pasible de evolucionar a la displasia y al cáncer. El paciente con EB tiene 30 a 125 veces más riesgo de desarrollar ACE que la población normal.

Se plantea que el componente mixto del RGE juega un papel fundamental en esta transformación. La “intestinalización” del esófago respondería fundamentalmente a la exposición crónica no solo de ácido clorhídrico, sino también a las sales biliares³⁷.

Se sugiere que en un ambiente debilmente ácido (pH 3-5), ciertos ácidos biliares se desionizan y adquieren la capacidad de atravesar la membrana basal del epitelio. Una vez en el interior celular, a un pH de 7 se ionizan nuevamente causando injuria mitocondrial, toxicidad celular y mutagénesis³⁸.

El EB es una condición premaligna donde se evidencia un aumento de la proliferación celular, y una disminución de la apoptosis, en comparación con el epitelio normal.

Pero, debemos consignar que solo un porcentaje minoritario de los pacientes con EB desarrollan ACE. Por otro lado, alrededor del 90% de los pacientes con ACE y de la unión G-E Siewert 1, no tienen historia previa de EB. Cuales son los motivos de porque solo algunos de los pacientes con EB desarrollan cáncer, y otros no, es aún tema de investigación.

Es la displasia en el epitelio de Barrett el mayor factor predictivo de cáncer. Los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de displasia son la edad, los años de EB, la longitud del EB, la obesidad central, el hábito de fumar, el no consumo de anti-inflamatorios no esteroideos y la no utilización de inhibidores de la Bomba de Protones³⁹.

Hay cuatro categorías para estratificar la displasia del punto de vista histológico en el EB:

- Sin displasia
- Muestra indefinida para displasia
- Displasia de bajo grado
- Displasia de alto grado

Como se muestra en las imágenes de histología mas arriba, la progresion a ACE en EB sin displasia es muy baja, del orden del 0,3% anual. Para pacientes con displasia de bajo grado, la incidencia anual de ACE es del 0,5%, y para pacientes con displasia de alto grado, la incidencia anual de ACE es del 7%^{40 41 42}.

La incidencia de ACE detectados en el curso de de vigilancia de pacientes con EB creció claramente.

Se considera que el EB es la causa principal del aumento de incidencia del AC de la Unión G-E de las últimas décadas también. Este tipo de lesiones comparten las mismas consideraciones que el ACE en cuanto a su etiopatogenia.

6.2.2 Obesidad.

La obesidad se ha convertido en uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en los países occidentales. La obesidad está claramente vinculada con el ACE y el AC de la unión G-E. Dentro de ésta, la obesidad centro-abdominal o central es el predictor más fuerte para el desarrollo de cáncer⁴³. En un meta-análisis que involucra 8 estudios, el riesgo ajustado se incrementa 1,52 cuando el IMC es entre 25 y 30 y se incrementa en 2,78 cuando el IMC es mayor de 30⁴⁴.

La vinculación entre estas entidades no solo está relacionada con el claro aumento de la ERGE que la obesidad condiciona. Existe además una relación independiente al EB y tendría que ver con la condición pro-inflamatoria crónica de la obesidad.

6.2.3 *Helicobacter pylori*

Algunas hipótesis sugieren que la inflamación crónica producida por este germen contribuiría a la génesis del ACE y de la unión G-E. La observación de que el *H. Pylori* puede colonizar áreas de metaplasia gástrica e intestinal en el esófago distal y cardias, sugerirían el rol potencial de éste en el ACE. Pero, existen varios estudios que demuestran que la presencia de éste germen en individuos con cáncer no es mayor que en aquellos que no lo desarrollan. Es más, según un estudio de 2004 se sugiere que la ausencia de infección por *H pylori* sería un factor de riesgo en el desarrollo de ACE (factor protector)⁴⁵. Existe un meta-análisis que encuentra una relación inversa significativa entre la prevalencia de infección con *H pylori* y el desarrollo de ACE, confirmando el supuesto efecto protector del germen⁴⁶.

Motivados por esta controversia, en 2018 se publica una revisión que incluye 10 estudios clínicos y 6 meta-análisis (se revisaron 827 artículos), referidos a la relación entre *H pylori* y ACE. Se concluye que los datos son inconsistentes en los estudios clínicos y que los meta-análisis arrojan una relación neutra o inversa entre infección con *H pylori* y ACE. Definen la necesidad de estudios de mejor diseño y número más importante para poder extraer mejores conclusiones⁴⁷.

6.2.4 Dieta

Varios estudios demuestran que los factores dietéticos de las personas, influyen también en la génesis del ACE y de la unión E-G. Hay una relación inversa entre la ingesta de fibras y el desarrollo de ACE. Se demostró además el efecto protector de dietas ricas en folato, betacaroteno, Vitamina C y B6.

6.2.5 Factores Genéticos y Biología Molecular⁴⁸

Estudios del gen p53 en EB mostraron una alta positividad de expresión en pacientes con displasia de alto grado y ACE en comparación con pacientes con mucosa normal o esofagitis.

Por inmunohistoquímica (IHQ), se demostró la expresión alta de Ki67 en pacientes con ACE y displasia de alto grado y en menor proporción en EB con displasia de bajo grado y EB sin displasia.

Se han realizado estudios con el análisis de ambos marcadores (p53 y Ki67) en un intento de desarrollar estrategias de diagnóstico y seguimiento con marcadores tumorales, pero todavía no se ha logrado su utilización efectiva en la práctica clínica.

Se sugiere que el estudio del patrón de concentración de mucina celular puede ser utilizado en pacientes con EB para predecir la progresión a ACE. La asociación entre la expresión de mucina del epitelio y el patrón de expresión de mucina del tumor, podría ser usado como marcador en la carcinogénesis.

Una serie de cambios genéticos condicionando mutaciones y expresión anormal de proteínas, guía la secuencia de cambios desde la displasia de bajo grado a la displasia de alto grado y el ACE. Estas alteraciones tienen una compleja interacción con cambios ambientales (concentración de nitratos en la dieta por ejemplo), explicando la mutagénesis.

Se ha demostrado un aumento de las concentraciones de óxido nítrico en el lumen esofágico. Esto, en relación a un pH ácido induce daño celular en las células esofágicas, alterando su ADN, e induciendo la progresión a ACE.

En el 2000, Hanahan y Weinberg, publican lo que ellos entienden como las 6 alteraciones esenciales en la carcinogénesis del ACE:

1. Las células cancerosas necesitan señales de crecimiento
2. Las células cancerosas necesitan ignorar los inhibidores de crecimiento
3. Deben evitar la apoptosis
4. Deben tener un alto patrón de replicación
5. Deben producir sustancias angiogénicas
6. Tienen capacidad de invadir y proliferar

En cada una de estas fases, se describen alteraciones potenciales moleculares que guían la mutagénesis y progresión desde un epitelio normal hasta el cáncer. Cada uno de estos escalones abre una potencial ventana para el desarrollo de estudios moleculares vinculados al diagnóstico y tratamiento del ACE.

Los cambios moleculares y genéticos que sustentan el desarrollo del esófago de Barrett y ulterior ACE no están bien establecidos en la actualidad. Se han identificado diversos genes potencialmente implicados (COX2, Bcl-2, TP53, p16, p27, ciclina D1, RB, EGF, erb-2, alfa y beta catenina), así como pérdidas (4q, 5q, 9p y 18q) y ganancias (8q, 17q y 20q) cromosómicas y, en ocasiones, amplificaciones génicas (7, 8 y 17 q)⁴⁹.

7. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

7.1 Presentación Clínica

Cuando el cáncer de esófago se presenta con sus elementos clínicos característicos, la enfermedad se encuentra por lo menos en una etapa loco-regional avanzada.

La disfagia orgánica, con su progresividad evolutiva y su permanencia es un síntoma tardío, pero lamentablemente el más frecuente (>85% de los pacientes). Este síntoma, condicionado por la estenosis esofágica producida por el tumor, se puede asociar a odinofagia, regurgitaciones de alimentos o saliva y sialorrea, constituyendo el característico síndrome esofágico.

El interrogatorio debe incluir además la presencia de disfonía que traduce el compromiso del nervio recurrente, así como el dolor torácico gravativo que puede indicar infiltración mediastinal. En etapas más avanzadas, los episodios de tos asfícticos pueden traducir fístula esófago-traqueal o más frecuentemente al bronquio fuente izquierdo. Estos elementos del síndrome mediastinal, siempre tardíos, traducen enfermedad generalmente incurable.

La pérdida de peso es un elemento frecuente también, que se ve en la mayoría de los pacientes que presentan un Carcinoma Epidermoide de Esófago. Este tipo de pacientes, generalmente presentan ya carencias nutricionales que se acentúan, condicionadas por la disfagia y el catabolismo propio de la enfermedad neoplásica. La mayoría (>90%) de los diagnósticos para esta estirpe histológica se realizan en etapa avanzada y con variable repercusión del estado general en nuestro medio. En Asia, donde la prevalencia del CEE es muy alta, se logra un diagnóstico más precoz de la enfermedad gracias al screening endoscópico sistemático implementado en esas latitudes.

Por otro lado, según los datos de series occidentales, sobre todo de Estados Unidos, tanto la disfagia, como la repercusión general, son elementos clínicos también característicos, pero menos frecuentes en el Adenocarcinoma de Esófago. Se ve hasta el 40 % de casos de repercusión nutricional de moderada a severa. El porcentaje de casos de diagnóstico de ACE en etapa más temprana, es más frecuente que en los casos de CEE. Esto se debe fundamentalmente a los programas de vigilancia y control endoscópico de los pacientes con Esófago de Barrett. Se logra así el diagnóstico de ACE en etapa precoz.

Siempre se deben considerar para el diagnóstico diferencial las causas benignas de disfagia, como la estenosis péptica secundaria a la ERGE, así como la acalasia.

La disfagia orgánica puede ser el diagnóstico principal en el cáncer gástrico con compromiso orificial. Este planteo siempre debe considerarse, sobre todo si la historia viene precedida de elementos dispépticos atípicos, anorexia y/o repugnancia selectiva.

Generalmente el paciente con cáncer de esófago no presenta anorexia.

El examen físico debe valorar fundamentalmente el estado nutricional del paciente en lo proteico y calórico, así como también el estado respiratorio. Estos dos factores (nutricional-respiratorio), son los principales factores que pueden condicionar la oportunidad y la táctica terapéutica, así como explicar la alta morbilidad de estas terapias multimodales (cirugía, radioterapia, poliquimioterapia).

Los síntomas precoces de la enfermedad son inespecíficos y generalmente poco orientadores. Pirosis, regurgitaciones, epigastralgias atípicas, elementos vinculados a hemorragia digestiva alta como melenas o hemosialemesis, pueden formar parte de la historia.

En las regiones de alta incidencia de la enfermedad, el screening poblacional logra un buen porcentaje de diagnósticos en etapa precoz.

En las regiones de baja incidencia, como nuestro país, y gran parte de occidente, el screening endoscópico no resulta costo-efectivo. Como concepto entonces, se debe plantear la solicitud de endoscopia digestiva alta ante cualquier síntoma vinculado a la esfera digestiva o como screening en pacientes con ERGE y/o EB.

7.2 Métodos Diagnósticos

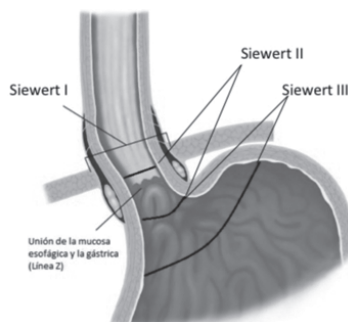
La secuencia de métodos paraclínicos de diagnóstico será analizada de la siguiente manera:

- A) Diagnóstico positivo
- B) Diagnóstico de extensión lesional
- C) Valoración General

A) Diagnóstico Positivo

A1- Fibroscopía Digestiva Alta

Este estudio es el principal método diagnóstico. Permite la valoración macroscópica de la lesión (vegetante, infiltrante, ulcerada, etc), valora su topografía, tamaño y grado de compromiso luminal. Permite detectar metástasis resurgentes alejadas del tumor principal. Es el estudio en el que se basa la clasificación de Siewert para los cánceres de la unión Gastro-Esofágica.



Permite la realización de biopsias confirmatorias, aportando el elemento clave para el diagnóstico.

Un capítulo aparte es la utilidad del procedimiento como método terapéutico en EB con displasia severa o carcinoma precoz.

Por último, la endoscopia alta juega un rol preponderante también en el cáncer avanzado, como herramienta para las terapias paliativas (colocación de stents, repermeabilización con electrofulguración, argón o láser, etc).

La esofagoscopia puede ser indicada en tres situaciones diferentes: en primer lugar, como parte de un programa de vigilancia en pacientes con patología predisponente al cáncer, en segundo término, como screening poblacional en poblaciones de alta incidencia de cáncer o, finalmente puede solicitarse en función de los síntomas del paciente, como sucede en nuestro medio.

- **Programa de Vigilancia Endoscópica en pacientes con EB.** Los pacientes portadores de EB deben ser controlados periódicamente mediante endoscopia y biopsias, para la detección precoz de progresión evolutiva de la enfermedad y para el diagnóstico de displasia severa o cáncer. Este programa se aplica a todos los pacientes, independientemente de presentar o no el antecedente de procedimientos quirúrgicos anti-reflujo previos. Endoscópicamente la displasia de alto grado y el ACE precoz son indiferenciables y son las biopsias regladas y la experiencia y capacidad del patólogo que las realiza, fundamentales para el diagnóstico.

Se plantea en pacientes con EB sin displasia, una frecuencia anual para las endoscopías, y para el paciente con displasia, una frecuencia semestral.

El número y calidad de las biopsias es otro elemento a destacar. Se plantea la realización de por lo menos 2 biopsias por cuadrante por cada centímetro de epitelio de Barrett. Y para el diagnóstico de displasia severa/cáncer se sugiere en ocasiones el concurso de más de un patólogo entrenado.

El cáncer precoz se asocia a veces con friabilidad de la mucosa, erosiones superficiales, úlceras, nodularidad mucosa, lesiones polipoideas y estenosis parciales.

Se describen métodos que podrían aumentar la eficiencia de la endoscopia para el diagnóstico más precoz de lesiones tempranas. Estas son la tinción mucosa con yodo (cromoendoscopia), la magnificación y la citología esofágica.

Para aclarar la verdadera utilidad de estos métodos, se realizó una revisión sistemática Cochrane publicada en diciembre de 2012. Se intentó confirmar la eficacia de estas pruebas en disminuir la mortalidad por cáncer de esófago. De los 18 estudios seleccionados para analizar esta relación, ninguno cumplía los criterios de Ensayo Clínico Aleatorizado. Concluyen que no es posible demostrar con un nivel de evidencia aceptable que la tinción mucosa con yodo o la citología esofágica mejoren los resultados finales vinculados al cáncer de esófago⁵⁰.

La citología se puede considerar como complementaria (cepillado), pero nunca es una alternativa a la biopsia. De todas maneras, estas herramientas son frecuentemente utilizadas. Otras opciones modernas incluyen, además de la magnificación, la endomicroscopia con análisis citológico de la mucosa⁵¹.

- **Screening Poblacional:** El screening, cribado o tamizado poblacional para el diagnóstico temprano del cáncer de esófago tendría indicación, de cumplir las siguientes premisas: *a)* enfermedad detectable en fase premaligna o maligna temprana; *b)* curso prolongado asintomático; *c)* incremento de la supervivencia con el diagnóstico temprano; *d)* elevada prevalencia en la población general; *e)* técnica diagnóstica aceptable que resulte de baja o nula morbilidad; *f)* tratamiento eficaz que incremente la supervivencia, y *g)* estudio costo-efectivo⁵².

En las regiones de alta incidencia, estos elementos son pertinentes y se aplican para el diagnóstico de CEE.

a) Enfermedad detectable en fase premaligna o maligna temprana: El CEE puede detectarse tempranamente mediante diferentes métodos como la citología esofágica abrasiva, la detección de sangre oculta en secreciones gástricas o la cromoendoscopia. La displasia esofágica parece ser la lesión previa al desarrollo del CEE temprano. Suele estar presente en proximidad a CEE tempranos y existe relación entre el grado de displasia y la coexistencia con CEE. Con la endoscopia convencional se pueden diagnosticar lesiones tempranas mediante la visualización de cambios de coloración o irregularidades en la superficie mucosa, aunque un porcentaje variable de lesiones según los estudios publicados sólo se diagnostican con el empleo de cromoendoscopia.

b) Curso prolongado asintomático: La secuencia displasia/ CEE temprano/ CEE invasivo parece tener una evolución prolongada. Si bien se ha estimado que la progresión desde un CEE in situ a un CEE invasivo puede extenderse a un período de 4-5 años en China, en Japón se ha apuntado un período de evolución más corto (2 años). Se desconoce la evolución temporal de los CEE in situ en los países occidentales.

c) Incremento de la supervivencia con el diagnóstico temprano: Las neoplasias confinadas a la mucosa tienen una muy baja incidencia de metástasis linfáticas (2%) y vasculares (hasta un 8%), por lo que podría obtenerse la curación mediante un tratamiento local (p. ej., mucosectomía) y alcanzarse una supervivencia a los 5 años superior al 85%, cifra 4 veces superior a la supervivencia del cáncer esofágico avanzado, que es del 20%. En cambio, si las neoplasias afectan a la submucosa, la probabilidad de invasión linfática y vascular se eleva significativamente (hasta un 40 y un 80%, respectivamente) y se debe ofrecer al paciente otras posibilidades terapéuticas. En este estadio, la supervivencia a los 5 años desciende hasta el 40-50%. Por tanto, se debe considerar cáncer esofágico temprano al que se limita a la mucosa y debe ser el principal objetivo de detección del screening del CEE.

d) Elevada prevalencia en la población general: este aspecto, vinculado al CEE es claramente evidenciable en las regiones de Asia, donde el tamizado poblacional debe realizarse.

e) Técnica diagnóstica aceptable y de baja morbilidad: la endoscopia convencional y la utilización de técnicas de cromoendoscopia son seguras y de bajo índice de complicaciones.

f) Tratamiento eficaz que incrementa la supervivencia: efectivamente, el diagnóstico precoz del CEE en etapa local, permite tratamientos efectivos curativos, sea endoscópicos (resección mucosa endoscópica, ablaciones endoscópicas) o quirúrgicos (esofagectomías).

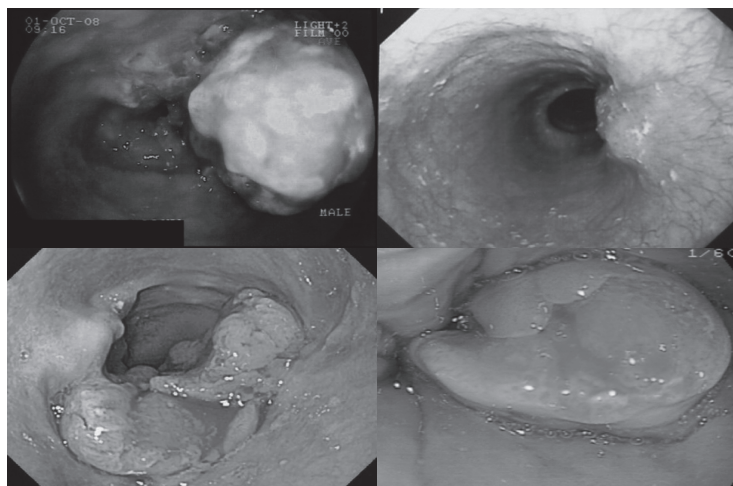
g) Costo-efectividad: No existen estudios que demuestren que un programa de diagnóstico precoz del CEE pueda ser beneficioso en términos de coste-efectividad. No obstante, la detección temprana puede ofrecer una mayor probabilidad de curación y puede suponer un ahorro de los costos derivados de tratamientos complementarios o paliativos, punto este que tiene una especial importancia en los países con mayor incidencia y en vías de desarrollo. Los pacientes con riesgo de sufrir un CEE pueden presentar comorbilidad asociada y la atención médica derivada de esta comorbilidad puede generar unos costos que minimicen el ahorro obtenido por un programa de cribado para el CEE.

- **Endoscopia Digestiva Alta Selectiva:** en Uruguay, al igual que en el resto de la mayoría de los países occidentales, la incidencia del Cáncer de esófago es baja. Por este motivo la ecuación costo-efectividad de la endoscopia sistemática de screening es negativa. Se plantea la solicitud de endoscopia en todo paciente sintomático.

La clave es tener un alto índice de sospecha y solicitar el estudio ante cualquier elemento clínico que sugiera alteración del tracto digestivo superior, sin esperar la aparición de síntomas específicos como la disfagia.

Se justifican estudios seriados en poblaciones de riesgo. Hombres mayores de 50 años, fumadores intensos, tomadores de mate en gran cantidad, con antecedentes personales de otras lesiones tumorales oro-faríngeas o cáncer de pulmón, portadores de acalasia o con el antecedente de quemadura cáustica del esófago.

Por supuesto, está indicado el control endoscópico en los pacientes postadores de EB o con ERGE de larga data, como fue referido anteriormente.



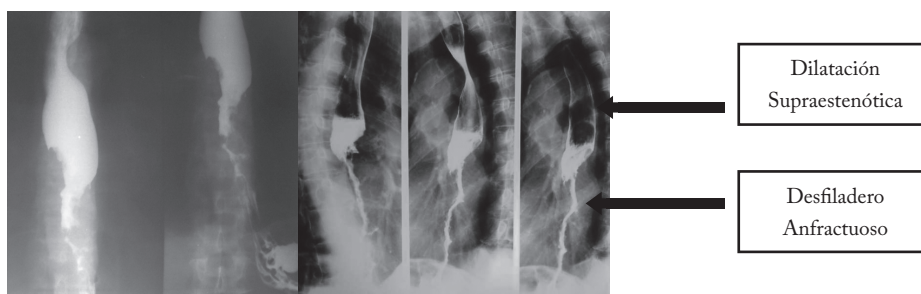
Endoscopia Aspecto macroscópico del cáncer de esófago

A2- Esófago-Gastro-Duodeno Doble contraste.

Clásico estudio imagenológico, que tradicionalmente complementa los datos que aporta la endoscopia. La mucosografía lograda en la interface bario-aire aporta imágenes diagnósticas características de cáncer de esófago.

El desfiladero anfractuoso de bordes irregulares que se repite en múltiples incidencias, es la imagen característica de cáncer avanzado estenosante.

Imágenes de adición y sustracción del esófago son características de lesión orgánica.

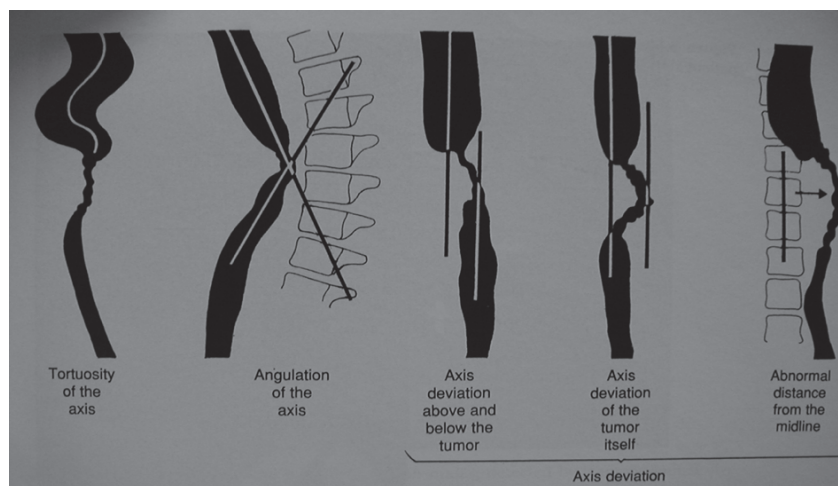


El EGD permite una valoración topográfica de la lesión, y establece claramente las relaciones de la misma con las estructuras del mediastino y abdomen. Se destaca fundamentalmente la relación de la lesión con la vía aérea. Estos aspectos se aclaran más precisamente con otros estudios de imagen (TAC por ej.).

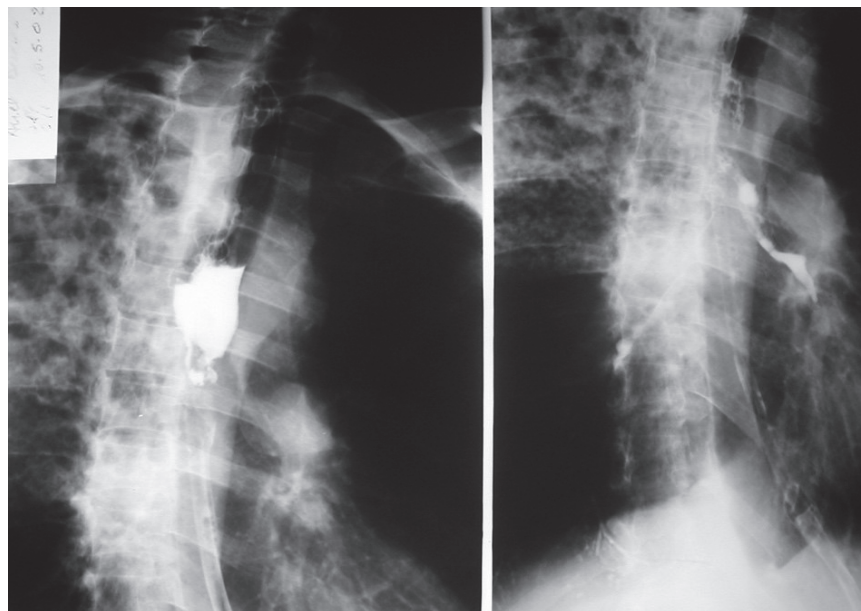


Este estudio pierde sensibilidad para las lesiones tempranas.

Hace varias décadas se utilizaban los clásicos signos de Akiyama como elementos radiológicos que traducían exteriorización tumoral al mediastino, e implicaban irresecabilidad de la lesión. Estos elementos actualmente se valoran por TAC o RMN.



Signos Radiológicos de Akiyama. Tortuosidad, Angulación y Desviación del Eje del Esófago



Fístula esófago-bronquial

B) Diagnóstico de Extensión Lesional

B1- Tomografía Axial Computada (TAC)^{53 54}

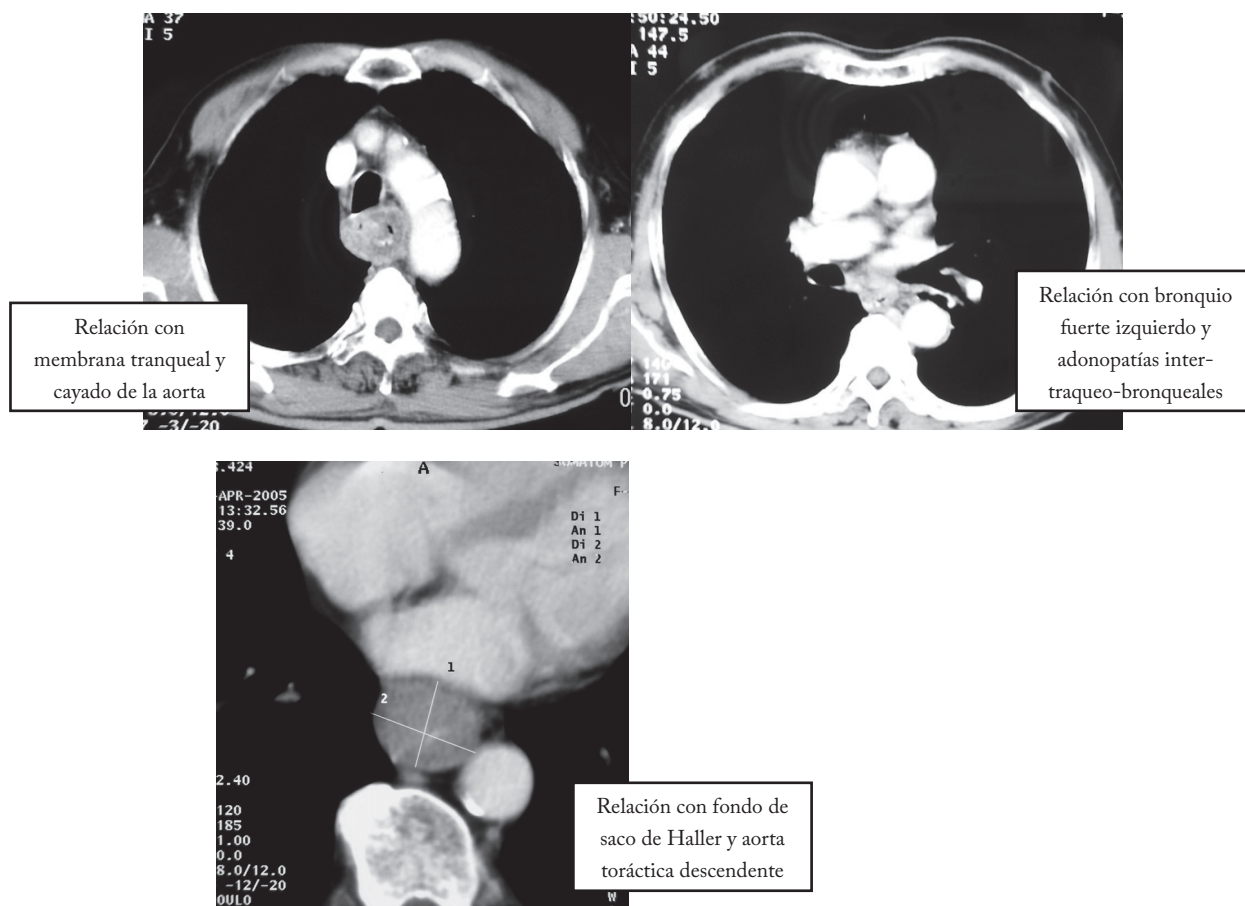
Este es el estudio más utilizado a nivel mundial para complementar el diagnóstico de extensión lesional de la enfermedad. Debe solicitarse TAC tóraco-abdominal con contraste doble, vía oral e intra venoso, multicorte y con reconstrucción triplanar.

Las limitaciones clásicas del estudio se refieren sobretodo a la sobreestimación del estadio tumoral (T) por la habitual falta de plano graso en estos pacientes, y la subestimación de estadio ganglionar (N), ya que permite solo la objetivación de tamaño. Se consideran patológicos las adenopatías con un diámetro mayor de 5 mm en el eje menor. De todos modos, con la mejora de los estudios modernos, la TAC brinda una precisión mayor del 85% para la Estadificación T, y del 45% al 65% para la Estadificación N. Es mas sensible en estos aspectos en tumores avanzados (T3 y T4), permitiendo una correcta valoración del compromiso mediastinal.

La exactitud de la detección de la invasión aórtica, traqueo-bronquial y pericárdica es superior al 90%.

Permite diagnosticar metástasis pulmonares y hepáticas (80 a 98% sensibilidad), completando el tercer punto de la Estadificación (M).

Se utiliza además como método re estadificador post neoadyuvancia.



B2- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La RMN es un estudio alternativo a la TAC, existiendo trabajos que comparan la eficacia de ambas técnicas. La sensibilidad de la RMN oscila el 78% para la valoración del T, y el 59% para la valoración del N⁵⁵.

La predicción de resecabilidad y la valoración de extensión mediastinal es similar a la TAC (mayor de 85%).

Un estudio publicado comparó la exactitud de la TAC, el Ecografía Endoscópica (ECE) y la RMN en un mismo grupo de pacientes con cáncer de esófago, en lo relacionado a sus valores predictivos para el diagnóstico T y N. La RMN no parece ofrecer ninguna ventaja adicional significativa, cuando ya se dispone de ECE y TAC⁵⁶.

Quizás, en la actualidad las desventajas de la RMN sean la menor disponibilidad, el mayor costo y la mayor dificultad de realizar una valoración integral de varios sectores (tórax, abdomen, etc), en el mismo estudio.

B3- Ecoendoscopia o Ecografía Endoscópica (ECE)

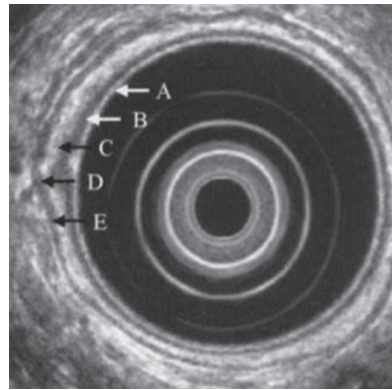
Si bien esta técnica está descripta desde la década de los ochenta, es en los últimos años en los que se logró su activa incorporación al diagnóstico y Estadificación de los tumores digestivos.

Existen 2 tipos de sondas, ambas con un visor oblicuo. Una porta un transductor lineal de eco y un canal accesorio que permite la toma de muestras biópsicas con aguja fina. El otro posee un transductor con la capacidad de rotación, que ofrece una valoración circunferencial de 360° pero no permite la toma de biopsias.

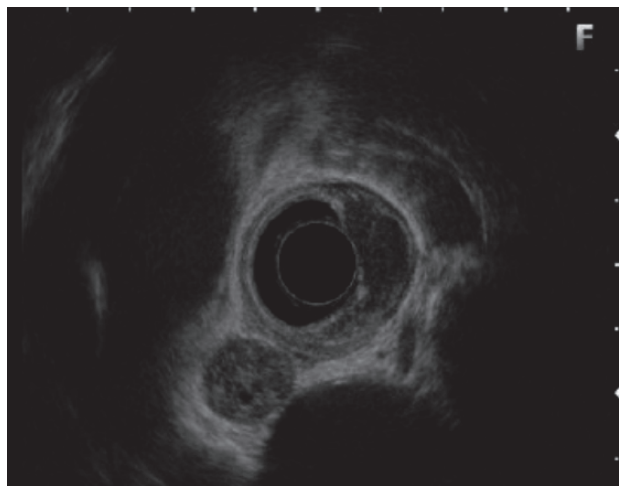
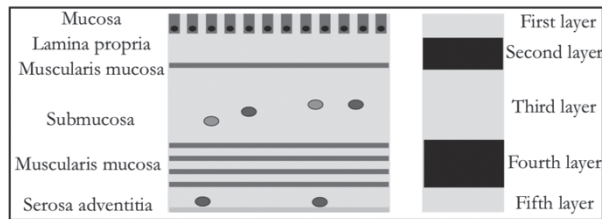
Se puede complementar con Doppler, lo que permite aportar elementos de flujo sanguíneo y anatomía vascular.

Las nuevas tecnologías permiten la evaluación eco-endoscópica tridimensional, que genera una reconstrucción 3D de la lesión y el órgano.

Usando una frecuencia de 7,5 a 12 MHz, la pared del esófago se aprecia constituida por 5 capas ecográficamente diferenciables (mucosa, muscularis mucosae, submucosa, muscular y tejido periesofágico o adventicia dependiendo el sector examinado).



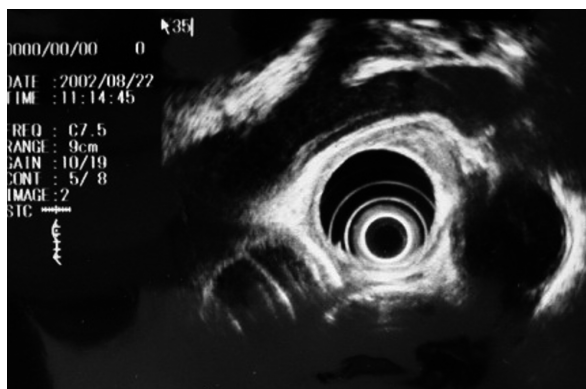
- A- Mucosa
- B- Muscularis mucosae
- C - Submucosa
- D- Muscular
- E- Adventicia



Carcinoma Epidemoide de Esófago ECE T2N1

La ECE ofrece una exactitud de hasta el 85 a 90% para la valoración del T. La resolución de la imagen está en el orden de los 0,2mm. La exactitud aumenta con la penetración del tumor. La predicción es del 80% para los T1, del 90% para los T2 y de más del 95% para las lesiones T3 y T4. La ECE puede sobreestimar el T cuando existe inflamación loco-regional, por ejemplo, post-neoadyuvancia.

A diferencia de la TAC que solo permite una estimación de tamaño ganglionar, la ECE puede brindar datos de tamaño, forma, delimitación de bordes, eco intensidad y eco textura de las adenopatías. Si bien lesiones mayores de 8mm se consideran neoplásicas, actualmente se consideran además el resto de las variables para establecer diagnóstico. Son predictivos de malignidad los ganglios redondeados, mayores de 1 cm, hipoeoicos, y bien demarcados. Si se aprecian estos cuatro criterios, la predicción de malignidad oscila entre el 80 al 100%. Pero solo el 35% de los ganglios luego demostrados como malignos, mostraron las cuatro características ecográficas. Los ganglios elongados y heterogéneos son más frecuentemente benignos o inflamatorios. De todas maneras, estas valoraciones son siempre subjetivas y observador dependiente. En un estudio de 100 pacientes con cáncer de esófago se describe una sensibilidad del 89% para la detección de N metastásicos. Cuando la ECE no apreciaba ganglios sospechosos, la chance de N0 fue del 79%⁵⁷. La exactitud del diagnóstico de afectación ganglionar, analizando en forma más general la literatura, oscila entre el 65 y el 86%.



Relaciones Mediastinales. Venas Pulmonares

A la ECE se le describen 2 limitaciones significativas. En primer lugar, la eficacia del estudio depende del técnico que la realiza, y por lo tanto esta variable, muchas veces condiciona su utilización. Por otro lado, hasta un 20% de las lesiones pueden no ser evaluables por la imposibilidad del posicionamiento del transductor por la estenosis que condicionan. Estudios modernos utilizan mini catéteres con sonda ecográfica miniatura.

La punción bióptica con aguja fina (PAAF) mejora el rendimiento diagnóstico de la ECE de las adenopatías mediastinales e inclusive celíacas. Se debe tener la precaución de no punzar a través del tumor primario.

El diagnóstico preoperatorio del Estadio N puede tener valor en la planificación terapéutica de los pacientes.

Valor de la ECE en cáncer de Esófago (Estadio T y N) (%)

Referencias

Histología	Catalano	Rosch	Grimm	Dittler-Siewert
T1	33	50	90	81
T2	75	78	86	77
T3	82	91	93	89
T4	89	80	83	88
N0	94	42	85	70
N1	89	89	88	74

Como se mencionó mas arriba, en nuestro medio es la TAC el estudio estadificador más utilizado. La ECE se reserva para pacientes con lesiones pequeñas, que permiten el pasaje del Ecoendoscopio y permite, mejor que la TAC, valorar las diferencias entre tumores de bajo grado T (T1 y T2).

B4- Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

El PET es un estudio que brinda información no solo anatómica, sino que también metabólica en relación a la lesión primaria, sus adenopatías y las metástasis a distancia. La valoración metabólica se realiza mediante la detección de áreas con alto metabolismo de la glucosa. El trazador usado con mayor frecuencia es la 18F-desoxiglucosa (FDG).

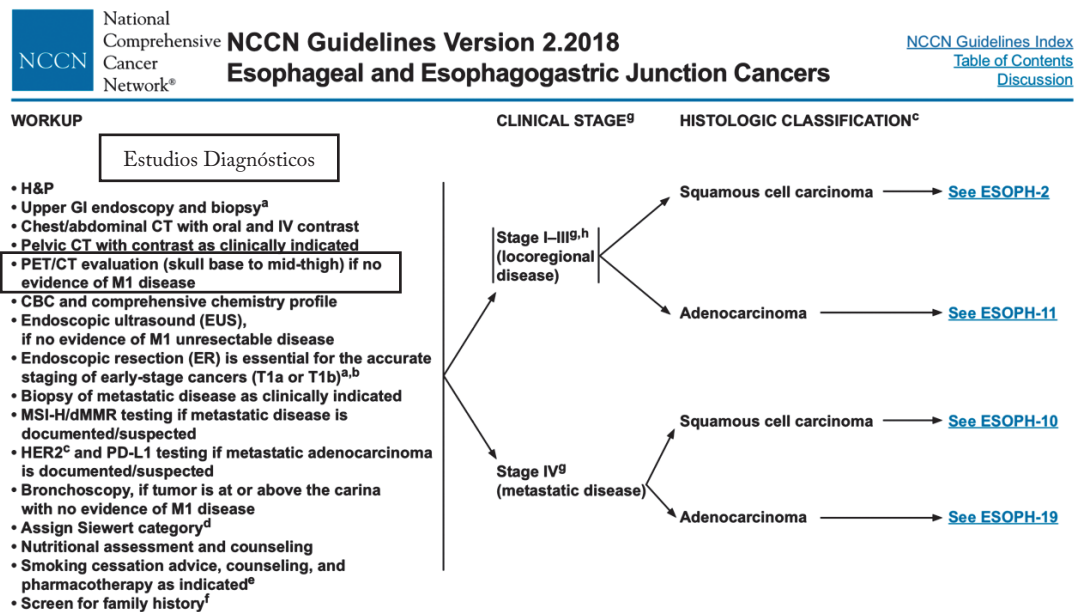
Estudios recientes confirman que el PET supera a la TAC para la Estadificación del cáncer de esófago en lo que respecta a la enfermedad ganglionar y la afectación metastásica.

Un estudio comparó el valor de la TAC y PET en relación al estudio anatómico-patológico de piezas de Cáncer de esófago resecaados. El PET predijo la afección ganglionar con 76% de eficacia, versus un 45% de la TAC⁵⁸.

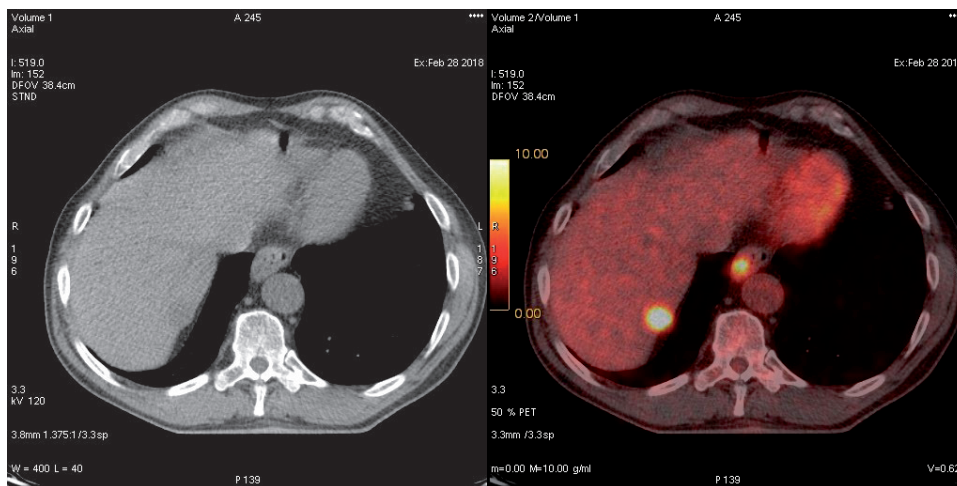
Las utilidades de PET en cáncer de esófago pueden incluir:

- Estadificación
- Re- Estadificación post neoadyuvancia
- Predictor respuesta Poliquimioterapia (PQT)
- Diagnóstico de Recidiva
- Detección de primitivo desconocido
- Elemento guía de la Radioterapia (Rö)

Si consideramos las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) del 2018, el PET está incluido en el armamental de estudios destinados a la valoración diagnóstica en pacientes con cáncer de esófago, independientemente de su histología. Se indicarían en todo paciente que no tenga demostrada enfermedad evadida o M1⁵⁹. Las pautas recién publicadas del 2019, así lo avalan⁶⁰.



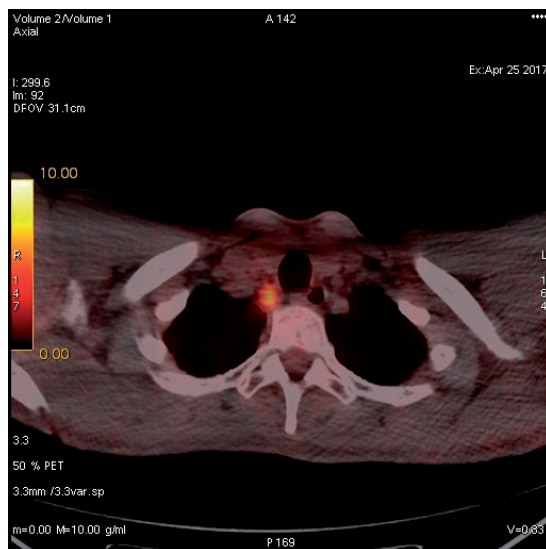
Por lo tanto, el PET debe ser utilizado complementando el resto de los estudios de diagnóstico. Permitirá, según algunas publicaciones hasta un 15% de detección de metástasis ocultas y de tumores sincrónicos.



Secundarismo Hepático en PET

Varios estudios confirman la utilidad del PET en la valoración del CEE. En un estudio retrospectivo de 118 pacientes con CEE al que se le realizaron PET durante las diferentes etapas del proceso asistencial, se concluye⁶¹:

- El PET debe ser utilizado en el seguimiento para la detección de metástasis tempranas o tardías.
- Es más útil que la TAC para el diagnóstico de metástasis ganglionares para-esofágicas.
- Es eficaz para valorar la respuesta post terapia sistémica.
- El PET es mejor para la detección de metástasis viscerales que el resto de los estudios, y es mejor que la TAC para el diagnóstico del estadio N.



Adenopatía Laterotraqueal alta. CEE

Varios trabajos analizaron el valor del PET como predictor de la respuesta al tratamiento sistémico, fundamentalmente de la PQT, pero también de la combinación de Rø y PQT. Uno de ellos valoró, en carcinomas epidermoides los cambios metabólicos de los ganglios linfáticos antes y después de la PQT-Rø. Concluyen que la respuesta terapéutica puede ser cuantificada en función de la caída del SUV post-tratamiento. Esto permite predecir la respuesta (valor pronóstico) y servir de guía para la personalización de la Rø .

Las mismas guías de la NCCN incluyen además al PET como metodología de estudio para los pacientes sometidos a terapia sistémica (PQT-Rø), sea con criterio neoadyuvante o como terapia definitiva en principio. El PET permite así la re-estadificación de las lesiones y permite continuar con el resto de los algoritmos terapéuticos. Esta conducta está indicada o sugerida tanto para CEE como para ACE y de la unión Gastro-Esofágica.

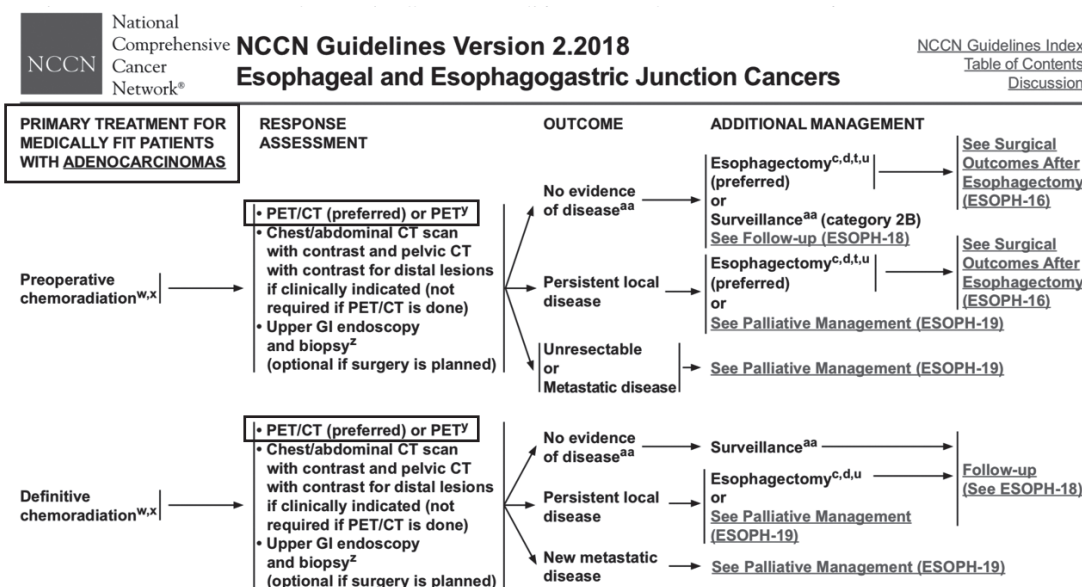
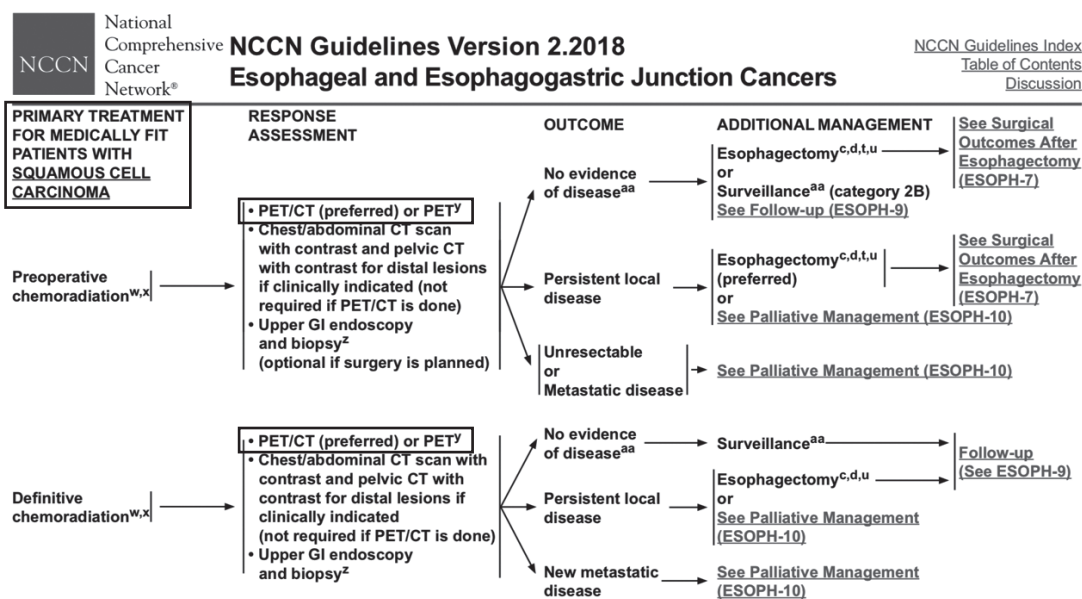
Uno de los defectos que se le imputan a la valoración con PET es la dificultad de diferenciar en algunos casos, tejido tumoral de tejido inflamatorio (Post-neoadyuvancia, por ejemplo).

El Estudio Municon II⁶³, demuestra que la valoración metabólica con PET de los adenocarcinomas de la unión G-E pre y post neoadyuvancia, tiene valor como orientador de terapias sucesivas. Se considera buena respuesta en ACE a la disminución del SUV mayor al 35% luego de dos semanas de iniciado el tratamiento. Este estudio prospectivo propone un algoritmo de Rø y PQT neoadyuvante de salvataje para los pacientes no respondedores valorados por PET. Los resultados finales para este subgrupo de pacientes no respondedores fueron malos en términos pronósticos.

La respuesta patológica completa (RPC) luego de Rø-PQT neoadyuvante se ha visto hasta en un tercio de los pacientes resecados con Cáncer de esófago.

Se encuentra en marcha un estudio multicéntrico holandés (Estudio PRIDE) , que intenta desarrollar un modelo de predicción de respuesta patológica completa en cáncer de esófago (CEE y ACE), mediante la combinación de estudios de imagen que incluyen a la RMN y el PET con 18FDG. Se evalúa la respuesta antes, durante y después de la realización de Rø-PQT neoadyuvante.

El resultado final de este estudio plantea como hipótesis que el modelo de control imagenológico permitirá demostrar la RPC post PQT-Rø en un grupo de pacientes con alta sensibilidad y así permitir una vigilancia sin cirugía, y, por otro lado, pacientes sin RPC que deberán seguir con neoadyuvancia adicional.



Hay otros dos estudios en curso, uno holandés, el estudio SANO⁶⁵, y otro francés, el estudio ESOSTRATE⁶⁶, intentando demostrar la mejor estrategia de vigilancia luego de la PQT-Rö neoadyuvante con respuesta clínica completa. En el estudio SANO la respuesta clínica completa se basa en el 18FDG PET y en una endoscopia con al menos 8 biopsias negativas. Estos estudios incluyen aproximadamente 300 pacientes cada uno, y el resultado final analizado es la sobrevida.

PRIDE por otro lado intenta definir un sistema de evaluación imagenológica, que permita con seguridad identificar a los pacientes con cáncer de esófago con Respuesta Completa a la neoadyuvancia que pueden beneficiarse al evitar la cirugía.

Los resultados finales de los tres estudios pueden llevar al planteo de la estrategia de watch and wait en un subgrupo determinado de enfermos.

En nuestro medio el PET está incluido por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para la Estadificación en el Carcinoma Epidermoide. De hecho, es utilizado tanto en la valoración pre tratamiento como en la Estadificación post-neoadyuvancia. Se utiliza además en los controles de seguimiento.

No sucede lo mismo para el ACE y de la unión G-E.

En 2019 se están realizando reuniones académicas para incluir al PET en la Estadificación de estos subtipos histológicos.

CÁNCER DE ESÓFAGO
Estadificación
Paciente con diagnóstico de Carcinoma Espinocelular de Esófago, pasible de tratamiento quirúrgico, si no hay evidencia de metástasis por EIC, para decidir estrategia terapéutica.
Reestadificación
Pacientes con diagnóstico de Carcinoma Espinocelular de Esófago, frente a recaída de la enfermedad, si persisten dudas de extensión lesional luego de EIC.

Normativa del FNR. Uruguay.

B5- Fibrobroncoscopía (FBC)

Este estudio endoscópico invasivo de la tráquea y el árbol bronquial juega un rol definido en el manejo perioperatorio de los pacientes con cáncer de esófago.

Por un lado, forma parte del conjunto de exámenes de valoración de extensión lesional en los pacientes con tumores que podemos definir como supracarinales, es decir de tercio superior y medio de esófago torácico. Independientemente de si el paciente presenta clínica o no de fístula esófago traqueal o esófago brónquica, la FBC puede evidenciar signos directos o indirectos de afectación del árbol respiratorio. Dentro de los signos indirectos se encuentran la imagen de abombamiento de la membrana traqueal o del bronquio fuente izquierdo, así como también la rectificación de la carina. Como signos directos, la propia infiltración tumoral de la vía aérea, el edema, o directamente la evidencia de orificio fistuloso.

La FBC tiene un rol importante en el manejo postoperatorio de estos pacientes. Su uso sistemático o selectivo para el manejo de las secreciones siempre es considerado.

B6- Fibrolaparoscopia

Tanto la TAC como la EEC son los dos estudios más utilizados para la Estadificación T de las neoplasias gastroesofágicas. Pero su valor y utilidad disminuye para la evaluación del N, para la valoración de pequeñas metástasis hepáticas y para la diseminación transcelómica.

Desafortunadamente existe un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de esófago abdominal, o de la unión gastro-esofágica que presentarán enfermedad transcelómica pese a la negatividad de los estudios por imagen. Un estudio de cirujanos de Glasgow, con la utilización de la laparoscopia diagnóstica, demostraron un 21% de cirugías innecesarias en 179 pacientes con tumores de tercio inferior del esófago y cardias⁶⁷. Si bien es un estudio que tiene varias décadas, su metodología prospectiva y número de pacientes le da valor agregado. En otro estudio con 369 pacientes con cáncer de esófago y cardias, se encontró mediante laparoscopia, enfermedad intra-abdominal (peritoneal y ganglionar) no sospechada en el 14%⁶⁸. Si nos remitimos a estudios actuales, en cáncer gástrico y de esófago distal, en los que se plantea cirugía pretendidamente curativa, la utilización de laparoscopia y lavado peritoneal preoperatorio tendría indicación^{69 70}. La citología peritoneal, lograda por lavado laparoscópico y centrifugado, aumenta la sensibilidad de la técnica. Y, si se agrega la medición de Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) y la expresión del ARN mensajero de CEA, aumenta del 31 al 77% la sensibilidad de la técnica de citología sola. La positividad celular ubica a estos pacientes como E IV. En una publicación de consenso multidisciplinaria danesa, se concluye que es esencial la utilización de la fibrolaparoscopia con citología peritoneal para la correcta Estadificación del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica⁷¹. Por lo tanto, debe considerarse la utilización de laparoscopia estadificadora en cánceres de esófago abdominal y de la unión gastro-esofágica, que sean localmente avanzados en estudios de imagen. Se puede lograr así una mejoría en la Estadificación definitiva de estos pacientes que evite cirugías innecesarias.

B7- Biología Molecular

Se intenta que marcadores biológicos sean capaces de identificar enfermedad oculta en ganglios o peritoneo, indetectables histológicamente. Estos pacientes serían los que mueren por enfermedad metastásica luego de resecciones R0. Se describe la técnica de detección de ARN mensajero de CEA en ganglios linfáticos y tejidos hematológicos de pacientes con cáncer de esófago. Se utiliza la reacción en cadena con polimerasa transcriptasa inversa específica para CEA. Es útil sobre todo para ACE y no tanto para CEE⁷².

La positividad, marcaría el subgrupo de pacientes con peor pronóstico, pese a la negatividad histológica de las piezas, y abriría la eventualidad de terapias adyuvantes complementarias.

En carcinoma Epidermoide, la dosificación del Antígeno específico para Carcinoma de células Escamosas tiene utilidad en la valoración pronóstica del cáncer de pulmón y de cuello de útero. Algunos trabajos intentan demostrar la utilidad de este marcador en CEE, en la progresión de la enfermedad y el pronóstico de estos pacientes⁷³.

Por lo tanto, el ARN m de CEA y el Ag de Carcinoma escamoso serían medios útiles en la valoración de seguimiento en ambos tipos histológicos de cáncer de esófago⁷⁴.

La identificación de la sobre-expresión del HER2-neu (Receptor de Factor de Crecimiento Humano), ha sido implicada en el desarrollo de tumores de estómago y de la UGE. La ampliación y sobre-expresión del HER2-neu es más frecuente en el adenocarcinoma de esófago y de la UGE (15 a 30%), que en el Carcinoma Epidermoide (5 a 13%).^{75 76} La identificación de este marcador puede ser utilizada en ACE metastásico con el objetivo identificar a un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de quimioterapia específica con trastuzumab. Pero, a diferencia de lo que sucede con el cáncer de mama, la significancia pronóstica de la expresión del HER2-neu en pacientes con cáncer de esófago no es clara. Esta sobre-expresión generalmente implica un peor pronóstico.

C) Valoración general

Todo paciente con diagnóstico de cáncer de esófago o de la unión G-E, debe ser valorado en forma integral en vistas a la planificación de terapias que pueden ser agresivas.

Además de una correcta valoración bioquímica humoral completa, hay dos aspectos importantes a destacar en la valoración general del paciente: valoración nutricional y valoración cardio-respiratoria.

Gran parte de la morbilidad descrita en relación al tratamiento del cáncer de esófago y de la UGE (hasta 40% de complicaciones según algunas series), está vinculada a estos dos aspectos del paciente.

- Valoración nutricional.

Es fundamental una correcta y completa valoración clínica y paraclínica del status nutricional de los pacientes. Se deben analizar las medidas antropométricas y los diferentes grados de repercusión nutricional proteico y calórica. Generalmente se dosifican proteínas totales y fracción albúmina en plasma. Este aspecto es fundamental sobre todo en nuestro medio, donde la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas de la enfermedad, con grados importantes a veces de desnutrición.

El tratamiento nutricional es un pilar fundamental en la estrategia terapéutica de estos pacientes, y juega un papel importante en los resultados finales.

- Valoración cardio-respiratoria.

La morbilidad respiratoria ocupa un lugar predominante luego de la cirugía esofágica, si bien en la actualidad, las técnicas mini-invasivas lograron disminuirla.

Los pacientes con diagnóstico de CEE tienen un alto porcentaje de tabaquismo y EPOC, y las infecciones respiratorias crónicas son frecuentes. Estos aspectos, sumados a cirugías agresivas resectivas, con denervación del árbol traqueobronquial, y en algunos casos incisiones restrictivas, explican la frecuencia de complicaciones respiratorias.

Los estudios funcionales con espirometría y gasometría son importantes, al igual que los estudios imagenológicos pleuro-pulmonares.

Se debe además completar una correcta valoración cardiovascular funcional y anatómica con el mismo criterio.

8. ESTADIFICACIÓN

TNM 8o Edición 2017 del AJCC (American Joint Committee on Cancer).⁷⁷

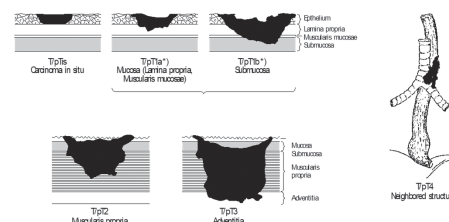
Carcinoma Epidermoide y Adenocarcinoma de Esófago

Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway

T



Definition of Regional Lymph Node (N)

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes
N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

N

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

M

Definition of Histologic Grade (G)

G	G Definition
GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated, undifferentiated

G

Squamous Cell Carcinoma

Definition of Location (L)

Location Category	Location Criteria
X	Location unknown
Upper	Cervical esophagus to lower border of azygos vein
Middle	Lower border of azygos vein to lower border of inferior pulmonary vein
Lower	Lower border of inferior pulmonary vein to stomach, including gastroesophageal junction

Note: Location is defined by the position of the epicenter of the tumor in the esophagus.

Carcinoma Epidermoide de Esófago

Clinical Staging (cTNM)

	cT	c N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0-1	M0
Stage II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stage IVA	T4	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Pathological (pTNM)

	pT	pN	M	G	Location
Stage 0	Tis	N0	M0	N/A	Any
Stage IA	T1a	N0	M0	G1	Any
	T1a	N0	M0	GX	Any
Stage IB	T1a	N0	M0	G2-3	Any
	T1b	N0	M0	G1-3	Any
	T1b	N0	M0	GX	Any
	T2	N0	M0	G1	Any
Stage IIA	T2	N0	M0	G2-3	Any
	T2	N0	M0	GX	Any
	T3	N0	M0	Any	Lower
	T3	N0	M0	G1	Upper/middle
Stage IIB	T3	N0	M0	G2-3	Upper/middle
	T3	N0	M0	GX	Any
	T3	N0	M0	Any	Location X
	T1	N1	M0	Any	Any
Stage IIIA	T1	N2	M0	Any	Any
	T2	N1	M0	Any	Any
Stage IIIB	T2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1-2	M0	Any	Any
	T4a	N0-1	M0	Any	Any
Stage IVA	T4a	N2	M0	Any	Any
	T4b	N0-2	M0	Any	Any
	Any T	N3	M0	Any	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any	Any

Postneoadjuvant Therapy (ypTNM)

	yp T	yp N	M
Stage I	T0-2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N1	M0
Stage IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Adenocarcinoma de Esófago

Clinical Staging (cTNM)

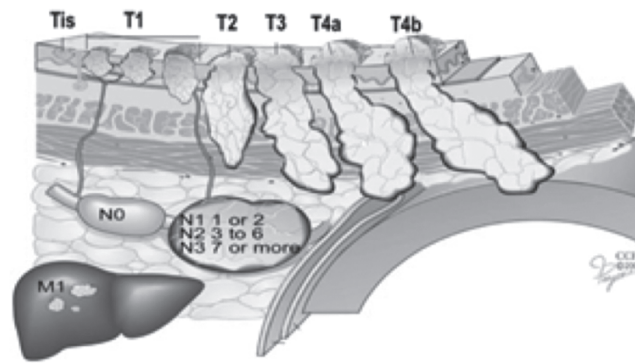
	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
Stage III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
Stage IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	any T	Any N	M1

Pathological (pTNM)

	pT	pN	M	G
Stage 0	Tis	N0	M0	N/A
Stage IA	T1a	N0	M0	G1
	T1a	N0	M0	GX
Stage IB	T1a	N0	M0	G2
	T1b	N0	M0	G1-2
	T1b	N0	M0	GX
Stage IC	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
Stage IIA	T2	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	GX
Stage IIB	T1	N1	M0	Any
	T3	N0	M0	Any
Stage IIIA	T1	N2	M0	Any
	T2	N1	M0	Any
Stage IIIB	T2	N2	M0	Any
	T3	N1-2	M0	Any
	T4a	N0-1	M0	Any
Stage IVA	T4a	N2	M0	Any
	T4b	N0-2	M0	Any
	Any T	N3	M0	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any

Postneoadjuvant Therapy (ypTNM)

	yp T	yp N	M
Stage I	T0	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N1	M0
Stage IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1



Estadificación TNM

Se establece una clasificación para el Carcinoma Epidermoide y otra para el Adenocarcinoma de Esófago.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) designó los estadios mediante la clasificación TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis) para definir el cáncer de esófago y de unión esófago-gástrica. Los tumores localizados en el cardias gástrico a menos de 5 cm de la unión gastroesofágica, con diseminación al esófago o la unión gastroesofágica se clasifican como cáncer de esófago. Los tumores con un epicentro tumoral en el cardias gástrico a más de 5 cm de la unión gastroesofágica o sin diseminación al esófago se clasifican como cáncer de estómago⁷⁸.

Se establece, según la última edición de la AJCC, tres estadificaciones para cada tipo histológico. La primera es clínica, antes de la decisión terapéutica (basada en la clínica, las biopsias y los estudios por imagen, cTNM), la segunda es patológica (pTNM), luego de la esofagectomía y la tercera es luego de las terapias neoadyuvantes seguidas de esofagectomía (ypTNM). La introducción de estas clasificaciones (clínica y patológica post neoadyuvancia), se basan en la falta de correlación en sobrevida y pronóstico de estas categorizaciones con la Estadificación patológica. Se ofrece entonces una nueva clasificación que analiza el pronóstico específico de los pacientes que realizan terapia neoadyuvante⁷⁹.

Para ambos tipos histológicos, el Estadio T0 implica displasia de alto grado. T1 se divide en T1a si no invade la muscular mucosae y T1b si la invade y llega a la submucosa. T2 implica invasión de capa muscular y T3 invasión de la adventicia. En casos donde la adventicia no está presente, T3 implica invasión parietal total sin compromiso de estructuras extraesofágicas. T4 traduce infiltración de estructuras extraesofágicas.

T4a implica invasión de estructuras resecables (diafragma, pleura, pericardio) y T4b implica invasión de estructuras irresecables (tráquea, aorta, cuerpo vertebral).

La enfermedad ganglionar se traduce en N1 cuando hay menos de 3 ganglios comprometidos, N2 si hay entre 3 y 6 ganglios comprometidos y N3 si hay 7 o más ganglios comprometidos. Si existiese evasión extranodal, se clasifica como M1.

Se incluyen como factores pronósticos también, datos no anatómicos como el subtipo histológico y el grado tumoral. Por ejemplo, en general, el Carcinoma Epidermoide de Esófago conlleva un peor pronóstico, a igual Estadificación que el Adenocarcinoma de Esófago y de la Unión G-E.

Por otro lado, el grado de diferenciación histológica buena a moderada (G1-2), se asocia con mejor sobrevida, tanto para el CEE como para el ACE.

Por último, el pronóstico en el CEE está influenciado también por la localización tumoral. Los tumores de tercio superior y medio del esófago presentan peor pronóstico que los de tercio distal.⁸⁰

Como en casi todos los tumores del tubo digestivo, la precisa Estadificación permite planificar la mejor opción terapéutica y por supuesto tiene una importante traducción pronóstica.

Se define enfermedad temprana o localmente poco avanzada, a lesiones T1b o menores, sin compromiso ganglionar ni metastásico. Pacientes con verdaderos estadios precoces (T0-T1a) pueden ser manejados con modalidades terapéuticas de preservación esofágica como la Resección Mucosa Endoscópica (RME). Por otro lado, el Estadio T1b, requiere típicamente de esofagectomía con disección ganglionar. En este estadio se podrían plantear técnicas como la RME en casos muy seleccionados, con factores histológicos favorables o mal terreno quirúrgico. La enfermedad T2 se trata generalmente con resección quirúrgica del esófago y sus ganglios, sin tratamiento sistémico.

Por otro lado, los pacientes con enfermedad localmente avanzada, T3 y/o N1 requieren un enfoque terapéutico multimodal.⁸¹

Por último, el cáncer de esófago metastásico requerirá generalmente terapias multimodales también, pero generalmente con intención paliativa.

Estadificación cTNM (8va edición)

Carcinoma Escamoso:

El estadio I incluye cT1N0-1M0.

El estadio II incluye cT2N0-1M0 y cT3N0M0.

El estadio III incluye cT3N1M0 y cT1-3N2M0.

Solo el estadio IV se divide en dos. El IVA es cT4a-T4b- N0-2M0 y todos los N3M0. Todos los M1 definen el IVB.

Adenocarcinoma:

El estadio I incluye solo el cT1N0M0.

El estadio II se divide en dos. El IIA cT1N1M0 y el IIB cT2N0M0.

El estadio III incluye a cT2N1M0 y cT3-4aN0-1M0.

El estadio IV también se divide en dos. El IVA incluye a los tumores T4bN0-1M0 y todos los N2-3M0.

El IVB incluye a todos los M1.

A) Carcinoma Escamoso cTNM						B) Adenocarcinoma cTNM					
	N0	N1	N2	N3	M1		N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0					Tis	0				
T1	I	I	III	IVA	IVB	T1	I	IIA	IVA	IVA	IVB
T2	II	II	III	IVA	IVB	T2	IIB	III	IVA	IVA	IVB
T3	II	III	III	IVA	IVB	T3	III	III	IVA	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB	T4a	III	III	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB	T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

A diferencia de las estadificaciones previas (pTNM y cTNM), en la estadificación ypTNM no se encontró diferencias entre el CEE y ADC, por lo tanto, ambos tipos histológicos comparten la misma estadificación y por lo tanto un comportamiento similar.

La clasificación pTNM es la que tiene mayor valor pronóstico según los estadios en términos de Sobrevida Global.

Problemas aún no resueltos de la estadificación⁸²

- pTNM

Cuando se realizan tratamientos endoscópicos para los cánceres T1, la presencia o ausencia de compromiso ganglionar se determina en base a la evaluación clínica (cN), usualmente realizada bajo la modalidad de estudios por imágenes, y no del estudio patológico de ganglios resecados (pN). La posibilidad de mejorar la calidad de los estudios por imágenes o de realizar biopsias seguras resulta de importancia crítica para la evaluación del pronóstico, como también de la toma de decisiones terapéuticas. Además, se deberá evaluar en el futuro cómo clasificar a los pacientes N1 que presentan extensión extranodal de la enfermedad.

- cTNM

Debido a que los datos sobre estadificación clínica todavía tienen un importante nivel de inexactitud (a pesar de los grandes avances en la imagenología), se recomienda la confirmación histológica de las imágenes sospechosas para lograr una estadificación de mayor certeza.

- ypTNM

En los últimos años, sobre todo luego del estudio inglés MAGIC y del holandés CROSS (serán analizados en Tratamiento), es frecuente que se ofrezca tratamiento neoadyuvante a pacientes con cáncer localmente avanzado con la esperanza de mejorar la Sobrevida Global frente a la esofagectomía sola. Sin embargo, debido a que todavía es imposible identificar los pacientes que serán respondedores, muchos de ellos no logran beneficios, e incluso algunos pierden su oportunidad de resección quirúrgica. En el futuro será crucial la adecuada toma de biopsias pre-tratamiento para la investigación de bio-marcadores que permitan predecir respuesta a las distintas opciones terapéuticas.

- Todavía no se utiliza una definición única para la detección de márgenes positivos. El College of American Pathologists define como resección R1 cuando el corte pasa sobre la lesión, mientras que el Royal College of Pathologists lo hace cuando la lesión tiene un margen menor a un milímetro.

- También existe una variación inter-observador importante entre los patólogos al momento de definir el grado de diferenciación de los tumores, principalmente entre G1 y G2.

- Si bien es común que se adjudique la definición de “respuesta completa” luego de neoadyuvancia basándose en biopsias mucosas por endoscopia, varios estudios han mostrado que más de un 40% de estos pacientes tienen cáncer persistente en la pieza estudiada post-esofagectomía. Es por ello que se considera que la ypTNM es pasible de una evaluación seria solo luego de obtener la pieza completa por esofagectomía, de otra forma todavía existe un margen de error inaceptable.

9. TRATAMIENTO

9.1 Importancia del manejo multidisciplinario. Efecto centro y efecto cirujano

La cirugía esofágica en general y la cirugía del cáncer de esófago en particular constituyen por varias razones lo que puede denominarse una cirugía compleja. Estas razones involucran no solo factores técnicos específicos sino también factores organizativos institucionales que reúnen recursos humanos y materiales multidisciplinarios. Cuando este tema no es enfocado de esta manera, los resultados de esta cirugía por lo general son malos, con alta morbi-mortalidad operatoria y pésimo resultado oncológico a largo plazo. Lo contrario lo demuestran las unidades especializadas en esta cirugía que concentran alto volumen de pacientes.

La relación inversa que existe entre volumen operatorio y morbi-mortalidad es un aspecto que viene siendo intensamente estudiado en las últimas décadas. Si bien no es unánime, la mayoría de los trabajos que estudiaron esta relación en cirugía de resección esofágica informan una asociación significativa entre volumen y resultado. Así lo demuestra una revisión publicada en 2005, donde se analizan 12 trabajos de cirugía esofágica⁸⁹. En 11 de estos trabajos se logra establecer una relación inversa entre volumen operatorio del centro y morbi-mortalidad operatoria. Solo en algunos de ellos, los autores analizan por separado las implicancias del efecto centro y las implicancias del efecto cirujano. Un estudio sueco, publicado en el 2005 analiza 1429 pacientes (665 cánceres de esófago y 764 cánceres de cardias), extraídos del Registro Nacional del Cáncer. No solo la morbi-mortalidad hospitalaria fue significativamente menor, sino que también la sobrevida a 5 años fue superior en los centros de mediano y alto volumen .

CIRUGÍA DE RESECCIÓN ESOFÁGICA Relación Volumen/Morbi-mortalidad

• Urbach 2004	Sin asociación significativa
• Dimick 2003	Asociación Inversa significativa
• Dimick 2003	Asociación Inversa significativa
• Dimick 2003	Asociación Inversa significativa
• Christian 2003	Asociación Inversa significativa
• Finlayson 2003	Asociación Inversa significativa
• Birkmeyer 2003	Asociación Inversa significativa
• Birkmeyer 2003	Asociación Inversa significativa
• Bachmann 2002	Asociación Inversa significativa
• Gordon 1999	Asociación Inversa significativa
• Begg 1998	Asociación Inversa significativa
• Patti 1998	Asociación Inversa significativa

Khuri S, Hussaiani B, Dharam J y col. *Advances in Surgery*. Vol 39. 2005

CIRUGÍA DE RESECCIÓN ESOFÁGICA Relación Volumen/Morbi-mortalidad

- Se analizan 1429 pacientes del Registro Nacional de Cáncer Sueco
- 665 Ca. de esófago y 764 Ca. de cardias

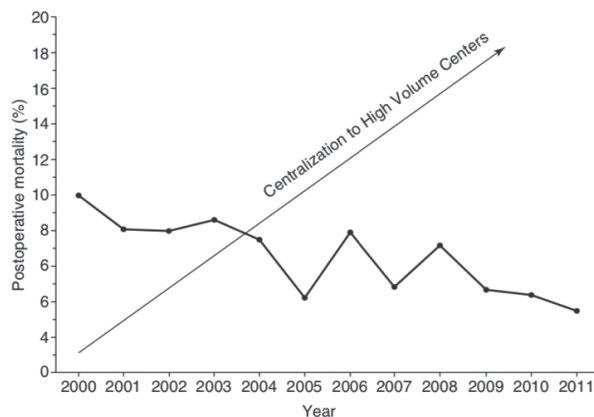
- A • Hosp. Bajo vol: < 5 resecciones/año
- B • Hosp. Mediano vol: 5-15 resecciones/año
- C • Hosp. Alto vol: > 15 resecciones/año

Werner J, Zilling T, Bhalodien A, Ahngren TA.
The influence of surgical volume on hospital mortality and 5-years survival for carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Anticancer Res* 2005 Jan-Feb; 25(1B): 419-24.

	Morbi-mortalidad operatoria	Sobrevida a 5 años
A	10.4%	17%
B	6.3%	19%
C	3.5%	22%

En la figura superior se aprecia claramente como en el hospital catalogado como de alto volumen (C), con mas de 15 cirugías de resección esofágicas al año, lo resultados medidos en morbi-mortalidad operatoria y sobrevida a 5 años, son francamente mejores que en los hospitales de mediano y bajo volumen.

En Uruguay, se reúnen varias características de orden epidemiológico, demográfico y de organización de Salud, que explican las dificultades a la que se enfrenta el equipo de salud que debe tratar un paciente con cáncer de esófago.



Volume and Outcomes in Esophageal Cancer Surgery

Francisco Schlottmann, Fernando A. M. Herbella, and Marco G. Patti

Relación entre Número de Centros de alto Volumen y Mortalidad

Por un lado, como se describió mas arriba, el cáncer de esófago en Uruguay es relativamente poco frecuente, en una población total de un poco más de 3400000 habitantes. Se estima que se realizan entre 20 y 30 resecciones esofágicas por año por cáncer.

Por otro lado, el sistema de salud se caracteriza por una compartimentación de los usuarios en prestadores de salud prepagos, que pueden ser públicos o privados, pero que no contemplan el intercambio de pacientes entre ellos. Esto lleva a que cada centro trate pocos pacientes, no existiendo un centro de alto volumen de cirugía de resección esofágica. Por ejemplo, en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, donde trabajan los autores, el número de cirugías de resección esofágica oscila entre 5 y 10 al año, incluyendo no solo patología tumoral.

Para paliar esta carencia, se encuentra aún en la esfera parlamentaria de nuestro país la aprobación de la Ley de **Centros de Referencia**. Éstos, serán unidades médicas específicas, a donde se referirán todos los pacientes con patología compleja, independientemente del prestador de salud al que pertenezcan, para lograr optimizar los resultados finales del tratamiento de los mismos. Consideramos que el cáncer de esófago, y su manejo multidisciplinario deberá formar parte de estas consideraciones.

Lo que explica los mejores resultados en estos centros, tiene que ver con varios factores:

- la protocolización de todos los aspectos referidos al manejo de esta patología.
- trabajo multidisciplinario.
- gran desarrollo de los servicios de apoyo (anestesia, radiología intervencionista, endoscopia, terapia intensiva).
- la experiencia propia del volumen.

9.2 Análisis de las pautas actuales de tratamiento en función del Estadio⁹¹

El tipo de tratamiento indicado para cada caso particular de cáncer de esófago debe ajustarse estrictamente a varios aspectos puntuales. Los más importantes, sin duda son, la Estadificación de la enfermedad al momento del diagnóstico (cTNM) y el estado biológico o status performans del paciente. Estos elementos nos van a permitir definir si el tratamiento a plantear será pretendidamente curativo o paliativo.

En base a estas variables cada paciente ingresará en un protocolo de tratamiento lo más ajustado posible a la evidencia clínica actual.

Debemos considerar también algunas otras variables reales propias de cada medio en el que se trata el paciente, que pueden influir en la opción terapéutica. Por ejemplo, tipo de centro de asistencia, experiencia del equipo tratante, disponibilidad de protocolos o técnicas específicas. Estos últimos aspectos son los que se diluirían al lograr concentrar estos pacientes en Centros de Referencia de cirugía esofágica.

El tratamiento que logra los mejores resultados medidos en sobrevida libre de enfermedad a distancia, es, para el cáncer de esófago, multidisciplinario, e incluye la participación de la endoscopia intervencionista, la cirugía, la Radioterapia y la Poliquimioterapia. En algunos casos, terapias de segunda línea como la inmunoterapia, pueden tener un papel específico. Existe evidencia de tipo I que apoya el encare terapéutico multidisciplinario en cáncer de esófago.

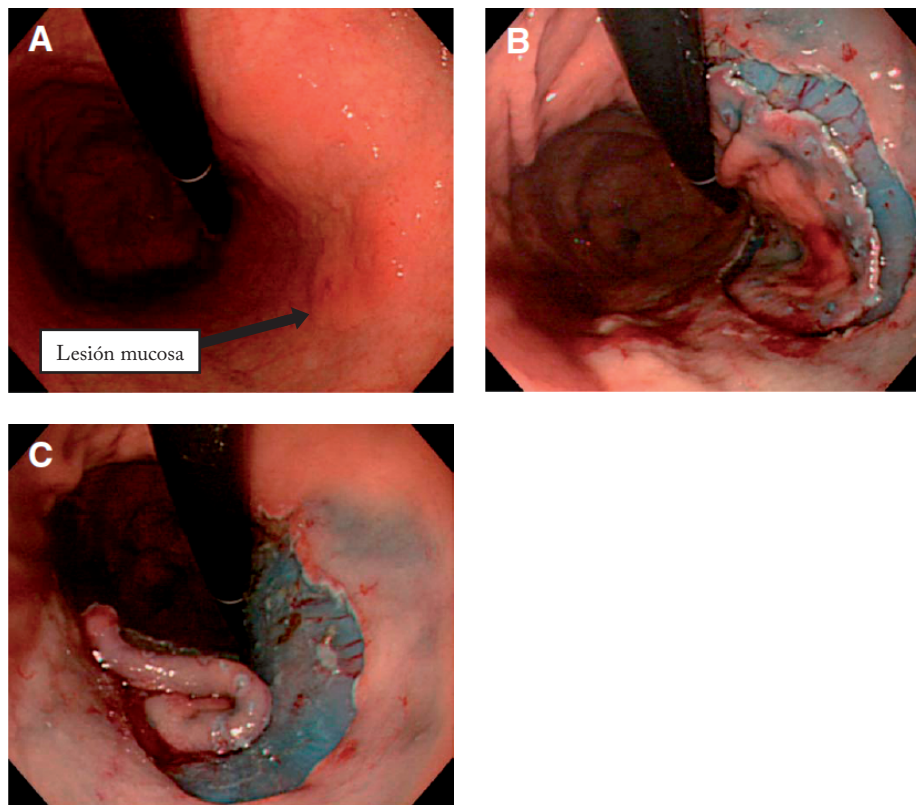
En algunos puntos de la Estadificación deberá diferenciarse el tratamiento del CEE y del ACE y de la UGE, ya que presentan diferentes opciones y respuestas terapéuticas.

El tratamiento paliativo, juega también un rol importante en esta enfermedad. Un porcentaje no menor de nuestros pacientes presentaran enfermedad incurable al momento del diagnóstico o persistencia o recaída de la enfermedad luego del tratamiento primario. La paliación de los síntomas también requiere un encare multidisciplinario.

Tratamiento de la Enfermedad Temprana

Se define enfermedad temprana o localmente poco avanzada, como ya mencionamos más arriba a lesiones T1b o menores, sin compromiso ganglionar ni metastásico.

Esta Estadificación requiere de precisos estudios por imagen que permitan con alta sensibilidad suponer la negatividad ganglionar (N0) y visceral a distancia (M0). Pacientes con verdaderos estadios precoces (Tis-T1a) pueden ser manejados con modalidades terapéuticas de preservación esofágica como la Resección Mucosa Endoscópica (RME), la Resección Submucosa Endoscópica (RSE) o la Ablación endoscópica (Radiofrecuencia, crioablación, terapia fotodinámica). La primera y segunda opción más aceptadas (RME y RSE), permiten el estudio anatómo-patológico de la pieza. Estudios comparativos y las guías actuales de tratamiento no favorecen un procedimiento sobre el otro. Se sugiere que la RME es segura para lesiones menores a 1,5 cm. En lesiones mayores, quizás, la RSE pueda ser mejor. El objetivo de estas técnicas es la disección submucosa y la extirpación completa con criterio curativo de la enfermedad temprana (pTis, pT1a), y de ser posible de todo el tejido preneoplásico (esófago de Barrett).



Resección Mucosa Endoscópica

Se indica esta terapia endoscópica, para este estadio precoz, en el entendido que el riesgo de metástasis ganglionares, recurrencia local o sistémica y muerte por cáncer, es bajo. Además, hay evidencia que este tipo de terapias presenta altos porcentajes de curación sin necesidad de esofagectomía y su morbi-mortalidad intrínseca. Un estudio de 2014 que siguió 1000 pacientes con ACE tratado con RME por 56 meses, mostró que el 93,8% lograron una remisión completa a largo plazo con un porcentaje de sobrevida a 5 años del 91,5%⁹³. Las guías europeas de terapia endoscópica incluyen también a la RME como indicación para ACE Tis y T1a⁹⁴. Otro estudio, prospectivo, con RME en CEE con T1a mostró una sobrevida a 5 años del 95%⁹⁵. Las complicaciones de la técnica son pocas, fundamentalmente sangrado, perforación o estenosis fibrosa en la evolución. Oscilan entre el 1,5 al 3%. Se recomienda, sobre todo, la técnica de resección en bloque de la pieza para un correcto estudio anatómo-patológico.

Tan importante como las terapias de resección endoscópica, es la vigilancia post tratamiento a la que deben someterse estos pacientes. Una vez erradicada la neoplasia (pTis o T1a), se recomienda una fibroscopía trimestral el primer año, semestral el segundo año, y anualmente en forma indefinida. Este aspecto del tratamiento debe ser considerado con el paciente antes de la indicación de la terapia local⁹⁶.

Por otro lado, el Estadio T1b, requiere típicamente de esofagectomía con disección ganglionar. Esto se debe a que, al estar invadida la submucosa, el porcentaje de positividad ganglionar asciende de < de 3% en T1a a cerca de 20 % en T1b. En este estadio se podrían plantear técnicas como la RSE en casos muy seleccionados, con factores histológicos favorables o mal terreno quirúrgico para una esofagectomía.

La enfermedad T2 se trata generalmente con resección quirúrgica del esófago y sus ganglios, sin tratamiento sistémico (en pacientes de bajo riesgo, con tumores bien diferenciados menores a 2 cm). Esta opción es la que brinda los mejores resultados de Sobrevida Global a largo plazo. De confirmarse pT2N0M0, el tratamiento sistémico adyuvante no reporta mejores resultados. Un estudio francés (FFCD 9901), no demostró beneficios comparando R0-PQT preoperatoria vs cirugía sola en 195 pacientes con estadios I y II de cáncer de esófago y de la Unión G-E. El 72 % de los pacientes eran CEE y el resto ACE. El porcentaje de R0 fue de 93% en el grupo de cirugía sola, y esto no fue mejor en el grupo con neoadyuvancia. La mortalidad perioperatoria sin embargo fue mayor en el grupo con neoadyuvancia (11,1% vs 3,4%, p=0,049).⁹⁷

Es importante aclarar que la esofagectomía está excluida en tumores de tercio superior de esófago que se topografían a menos de 5 cm de la unión cricofaríngea.

Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

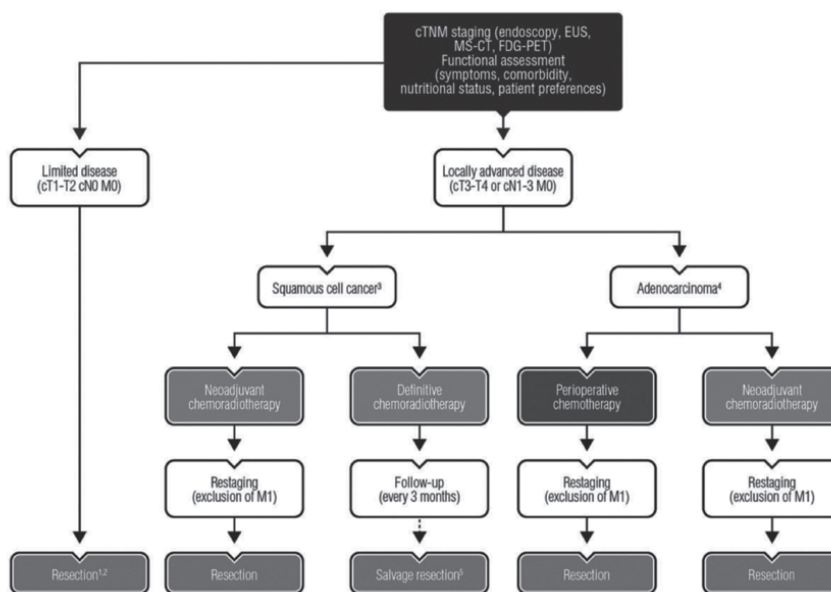
Para el resto de las lesiones localmente avanzadas (T1b o T2 de alto riesgo, es decir con tumores mal diferenciados, con invasión linfo-vascular o mayores de 2 cm, T3, T4a, N0, N+), se plantea para los pacientes aptos por su terreno, en CEE, la realización de Radio-PQT neoadyuvante.

En pacientes no aptos para cirugía o que la rechazan y para las lesiones de tercio superior del esófago, se plantea Radio-PQT definitiva.

En pacientes T4b se plantea también Radio-PQT definitiva. Se excluye la R0 en casos de invasión traqueal o bronquial. En el ACE y de la UGE, se aplica similar esquema, cambiando generalmente los protocolos de PQT.

En función de la respuesta a estos tratamientos neoadyuvantes, se reestadifican los pacientes (ypTNM), y se completa el tratamiento con esofagectomía en la mayoría de los casos (respuesta completa o parcial). En caso de no respuesta, progresión o enfermedad metastásica, se pasa a tratamiento paliativo o de segunda línea.

En función del pTNM definitivo, se plantean diferentes terapias adyuvantes que luego comentaremos.



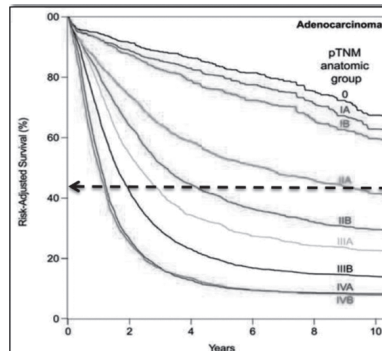
Algoritmo de tratamiento para el cáncer de esófago reseccable según las guías de la European Society For Medical Oncology (ESMO)⁹⁶.

En la figura superior se muestra el algoritmo de tratamiento para el cáncer de esófago reseccable según las guías de la European Society For Medical Oncology (ESMO)⁹⁸.

9.3 Protocolos de tratamiento.

Las opciones o protocolos actuales de tratamiento se basan fundamentalmente en datos aportados por la evidencia en trabajos clínicos. Éstos intentan comparar la utilidad, medida en términos de Sobrevida Global a Distancia de diferentes opciones, tanto de R0 o PQT, en el preoperatorio y/o en el postoperatorio. La cirugía de resección esofágica con criterio oncológico, continúa siendo el pilar terapéutico para la enfermedad local o loco-regional.

Pero, la cirugía sola no es el estándar de tratamiento en enfermedad loco-regionalmente avanzada. Esto se demuestra desde estudios que evidencian resecciones R0 de solo alrededor del 70% para pacientes con enfermedad T3 y de aproximadamente 50% para pacientes con enfermedad T4. Además, pese a las resecciones completas R0 en estos estadios, la sobrevida a 5 años raramente excede el 20%⁹⁹.



Sobrevida en ACE con cirugía sola según estudio. ESMO

Estos malos resultados de la cirugía sola, se atribuyen a que en alrededor del 50% de los casos en cáncer loco-regionalmente avanzado, existen micrometastasis, lo que justificaría la necesidad de terapias sistémicas complementarias¹⁰⁰. Estudios randomizados lograron demostrar que la R0-PQT complementaria pre o perioperatoria lograba aumentar el porcentaje de R0 y la sobrevida a distancia, constituyendo evidencia de tipo IA.

El complemento con R0 y PQT en sus diversas modalidades busca fundamentalmente:

- disminuir el porcentaje de recaídas loco-regionales
- aumentar la reseabilidad tumoral
- aumentar el porcentaje de Resecciones R0
- Aumentar la sobrevida Global a Distancia
- No influenciar negativamente en la morbi-mortalidad operatoria

La realidad marca, que, en la evaluación de estas terapias combinadas, generalmente debemos sumar la morbi-mortalidad intrínseca de la R0-PQT, a la de la cirugía, lo que generalmente aumenta la morbi-mortalidad general. Debemos considerar que muchos pacientes no lograrán completar los protocolos, e inclusive algunos, no lograrán llegar a la instancia quirúrgica.

9.3.1 Protocolos actuales de Terapias Complementarias

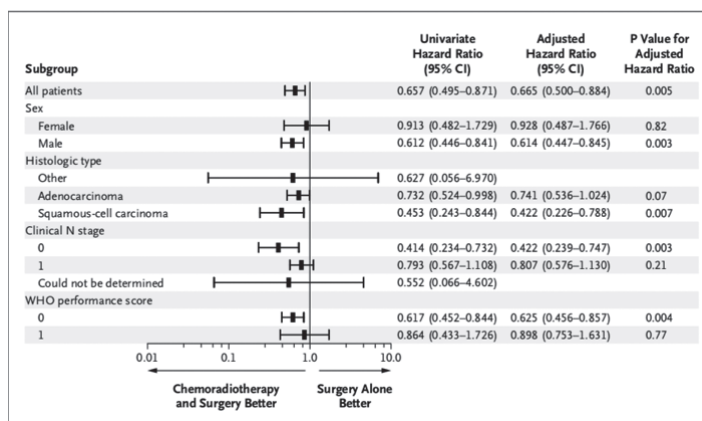
A) Carcinoma Epidermoide de Esófago

Existen muchos estudios comparativos y randomizados que comparan los resultados de cirugía sola vs PQT y R0-PQT neoadyuvante en CEE. Varios meta-análisis y estudios clínicos en fase III demuestran mejores resultados con la utilización de PQT, o mejor, R0-PQT, preoperatoria, logrando mayores porcentajes de R0, menores porcentajes de recidiva loco-regional y mejor sobrevida^{101 102 103 104}.

Un meta-análisis del Grupo Colaborativo en Cáncer de Esófago (OCCG)¹⁰⁵, no mostró evidencias de mejora en la sobrevida a pacientes con R0 neoadyuvante exclusiva. Casi todos los grupos coinciden en la combinación de PQT-R0.

En 2012 se publica el estudio holandés CROSS^{106 107} (Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study). En 2015 en Lancet se publica una extensión a mas largo plazo de los resultados. Este es un estudio randomizado multicéntrico que comparó la administración semanal de carboplatino y paclitaxel por 5 semanas, seguido de 5 semanas de R_o (41,4 Gy en 23 fracciones), seguido por cirugía. Se compararon 178 pacientes que recibieron neoadyuvancia y cirugía vs 188 que solo recibieron cirugía. El 75 % se trataba de ACE y el 23% de CEE. El 7% restantes fueron carcinomas indiferenciados. Se incluyeron pacientes con Estadios T1N1M0, T2-3 N0-1M0, con Performance STA-TUS 2 o menor . La cirugía en ambos grupos fue transtorácica o transhiatal con linfadenectomía toraco-abdominal. Como conclusiones, la R_o-PQT preoperatoria mejora la sobrevida en pacientes con cancer de esófago y de la UGE potencialmente curables, con mejores índices de R0 (92% vs 67%, p<0,001) y porcentajes de Respuesta Patológica Completa (RPC). Esta fue del 23% para el ACE y 49% para el CEE. Tanto el índice de R0 y RPC fue mejor en CEE que en ACE. La sobrevida a 5 años fue del 58% para el grupo con neoadyuvancia vs 44% para el grupo quirúrgico exclusivo (p= 0,003). Pese a las diferencias se concluye que el tipo histológico no se considera factor pronóstico. No hubo aumento de la mortalidad operatoria en el grupo de neoadyuvancia.

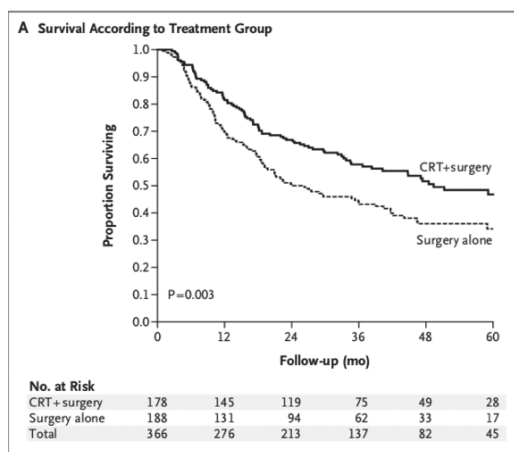
Se estudió si la combinación de carboplatino y paclitaxel es la mejor opción para combinar con la R_o. Es un regimen bien tolerado. Un estudio randomizado (CALBG 80803)¹⁰⁸ compara carboplatino/paclitaxel vs FOLFOX6 (5 FU/leucovorin/oxaliplatin), por 5 a 6 semanas, seguido de FDG-PET. Los pacientes respondedores en el PET siguieron con el mismo régimen durante la PQT-R_o, y los no respondedores pasan a otro régimen previo a la cirugía. La RPC en lo pacientes inducidos con FOLOFOX que respondieron según el PET fue del 37,5% comparada con el 12,5% en los inducidos con carboplatino/paclitaxel. Ambos regímenes fueron bien tolerados y plantean una hipótesis de tratamiento, hasta que se demuestren resultados de sobrevida de este trabajo.



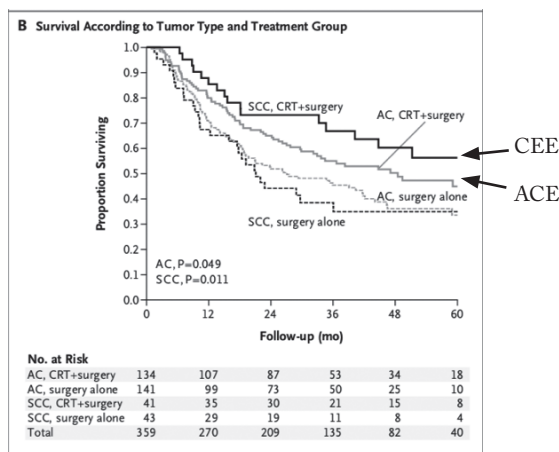
Estudio CROSS

Se muestra la mortalidad de los grupos en función del sexo, tipo histológico, y N estatus.

Favorece en todas las variables al grupo no neoadyuvancia



CROSS. Sobrevida de los 2 grupos a 60 meses.



CROSS. Sobrevida según tipo histológico.

Favorece CEE.

Por lo tanto, la neoadyuvancia con R \ddot{o} -PQT, seguida de cirugía definitiva, puede ser considerada la recomendación actual para el tratamiento del CEE localmente avanzado. En pacientes no operables o que no aceptan la cirugía, la R \ddot{o} -PQT, puede ser considerada como tratamiento definitivo. Ante recurrencia o persistencia de la enfermedad se puede reconsiderar cirugía de salvataje.

Pero, aún no existen datos que comparen los resultados de neoadyuvancia y cirugía definitiva vs R \ddot{o} -PQT definitiva y cirugía de rescate o a demanda.

R \ddot{o} -PQT definitiva está indicada en tumores epidermoides de tercio superior del esófago.

La cirugía oncológica digestiva de Japón, siempre es referencia mundial. En una publicación de revisión de 2019, se marcan las pautas actuales de ese país¹⁰⁹. En Japón, basados en los resultados de Japan Clinical Oncology Group 9907 (JCOGG9907) trial, la quimioterapia neoadyuvante, con dos ciclos de cisplatino y 5fu, seguidos de esofagectomía con linfadenectomía D2, es el tratamiento recomendado¹¹⁰.

Se encuentra actualmente en curso un estudio randomizado fase III (JCOG1109)¹¹¹ comparando tres estrategias para tratamiento de cancer de esófago torácico reseccable (mayoritariamente CEE):

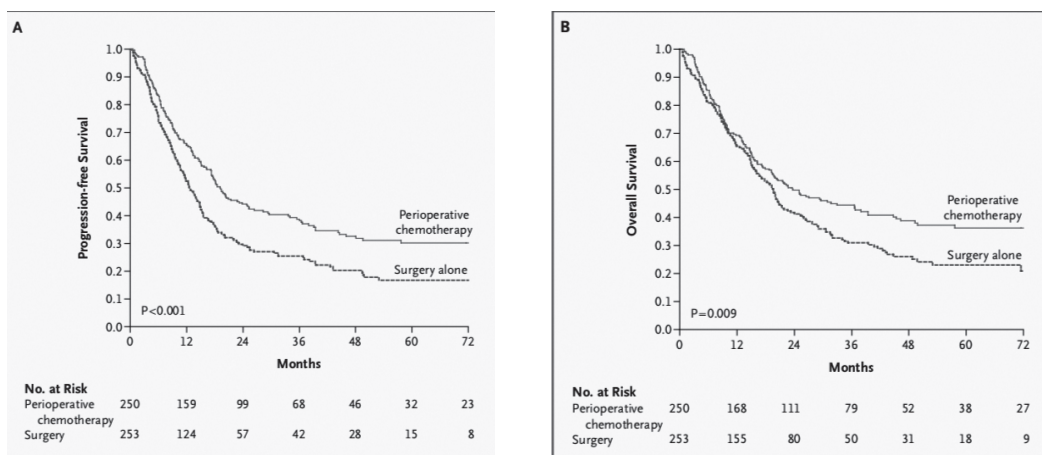
- 5Fu- Cisplatino
- 5Fu- Cisplatino- Docetaxel
- 5Fu- Cisplatino + Radioterapia (41,4 Gy)

Los regímenes se aplican con criterio neoadyuvante, seguidos de esofagectomía D2. El objetivo a estudiar es la supervivencia global.

B) Adenocarcinoma de Esófago y de la Unión Gastro-Esofágica

En 2002 se publica un estudio randomizado que compara cirugía sola vs PQT (2 ciclos de cisplatino y 5 fluoracilo) preoperatoria, más cirugía, para cáncer de esófago (Estudio OE02) . Se estudiaron 400 pacientes con PQT y cirugía vs 402 con cirugía sola. Se trata de CEE y ACE. El beneficio en la supervivencia a 5 años fue de 23% para el grupo con neoadyuvancia vs 17,1% para el grupo de cirugía sola. No hubo diferencias significativas en morbi-mortalidad en los grupos. Se sugiere, a partir de este estudio, que los pacientes potencialmente curables con cáncer de esófago, deben recibir neoadyuvancia.

En 2006, se publica el estudio MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial¹¹³. Este estudio prospectivo fue diseñado para estudiar Adenocarcinoma de estómago, de la UGE y de esófago. Se comparó un régimen de PQT perioperatoria (3 series preoperatorias y 3 series postoperatorias de epirrubicina, cisplatino y 5 fluoracilo), vs cirugía sola. El objetivo principal del estudio fue medir la supervivencia. Se compararon 253 pacientes en el brazo de la cirugía con 250 en el brazo de PQT perioperatoria. El seguimiento medio fue a 4 años. La PQT perioperatoria mejoró la supervivencia a 5 años (36% vs 23%, p=0,009), con valor estadísticamente significativo. Se concluye que para pacientes con adenocarcinoma de estómago, de la UGE y del tercio inferior del esófago, operables, el régimen de PQT perioperatoria, disminuye el tamaño tumoral, y mejora significativamente el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia a distancia. Se estableció esta terapia como estándar de tratamiento para Europa y Estados Unidos.



MAGIC. Progresión de la enfermedad y supervivencia a distancia de los grupos.

N. Engl J Med 2006; 355:11-20

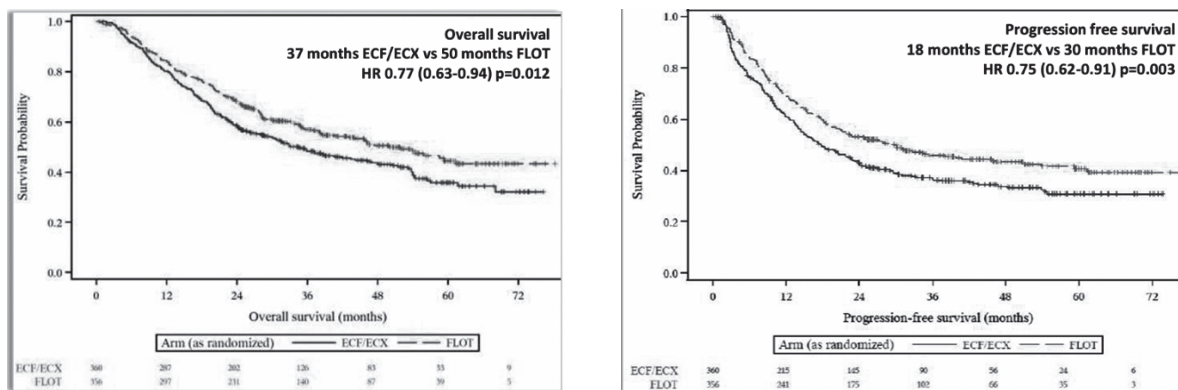
Las limitaciones o debilidades que se le adjudican a este estudio son:

- 73% fueron cánceres gástricos
- Estudio multicéntrico (>50 centros y 129 cirujanos)
- Estadificación no protocolizada
- No hay reporte de Anatomía Patológica ni de R0
- Solo 42 % del grupo con PQT completó el tratamiento
- 34% no recibió PQT postoperatoria por mala tolerancia

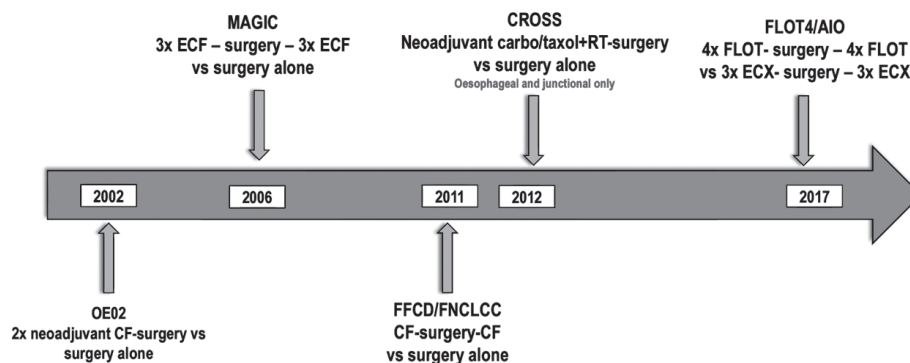
Más recientemente, en 2011, se presentan los datos de un estudio randomizado francés (FFCD/FNCLCC 9703)¹¹⁴, que estudia 224 pacientes con adenocarcinoma esófago-gástrico. Un brazo recibe 6 ciclos de 5 fluorolacilo/cisplatino seguido de cirugía y el otro, cirugía sola. Se aprecia una mejora significativa en la supervivencia a 5 años (34% vs 19% p=0,003) en el grupo que recibe neoadyuvancia. Las mejoras en la supervivencia son comparables con el estudio MAGIC, generando dudas acerca de los beneficios de las antroclinas.

Como mencionamos anteriormente, el estudio CROSS mostró además una mejora en supervivencia absoluta del orden del 10 a 15%, recibiendo 5 semanas de carboplatino/paclitaxel y R0 neoadyuvante.

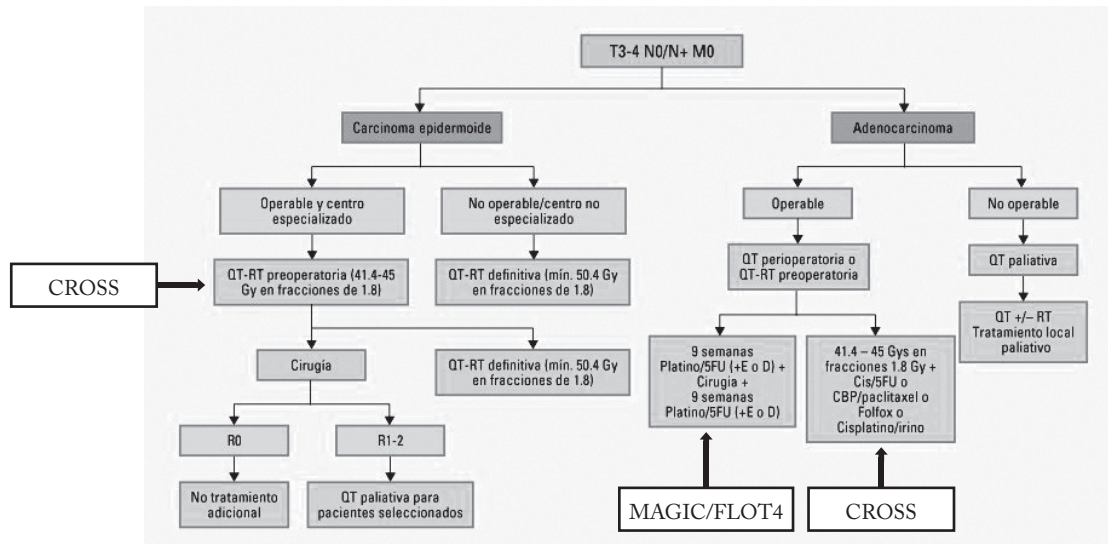
Se debe mencionar que los pacientes tanto del estudio MAGIC como del FFCD, solo en el 40-50% recibieron la terapia adyuvante completa luego de la cirugía. Se sugiere que hay beneficio en cursos de corta duración de quimioterapia. Para definir cuál es la mejor combinación de PQT en el tratamiento del adenocarcinoma esofágico y de la UGE, se lleva a cabo un estudio clínico randomizado de fase III, el FLOT4¹¹⁵. Se comparan 716 pacientes con ACE, de la UGE y gástricos tratados con FLOT (5 fluorolacilo/oxaliplatino/docetaxel o leucovorin) vs ECF/ECX (epirrubicina-cisplatino y 5 fluorolacilo o capecitabina). El 91% y el 44% de los pacientes con ECF/ECX y 90% y 51% de los pacientes con FLOT, completaron los protocolos pre y postoperatorios respectivamente. El seguimiento medio fue de 43 meses. Como conclusión, FLOT aumenta el porcentaje de resección R0 (77% vs 48% p=0,011) y mejora la supervivencia global (50 vs 35 meses p=0,012). Se demostró además un downstaging del 25% con FLOT vs 15% con ECF/ECX. Tanto las complicaciones peroperatorias como la mortalidad operatoria fueron similares en ambos grupos. Se concluye que FLOT puede constituirse en el nuevo standard terapéutico para el ACE y de la UGE.



FLOT4. Mejora supervivencia global y tiempo libre de enfermedad comparado con ECF/ECX



Principales estudios que condicionan protocolos actuales de tratamiento en Cáncer de Esófago y de la UGE.



Algoritmo de tratamiento en Cáncer de Esófago y de la UGE.

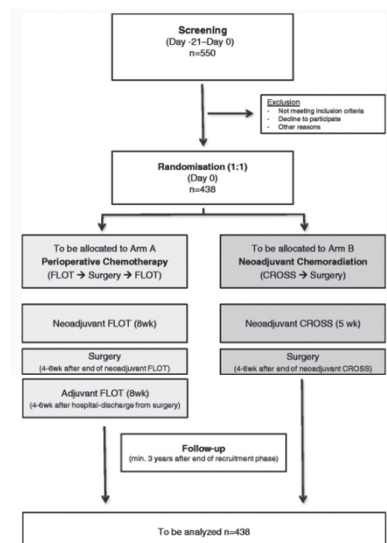
9.3.2 PQT-Rö vs PQT neoadyuvante

Un estudio alemán randomizado (estudio POET) compara 119 pacientes con **adenocarcinomas** gastro-esofágicos. Un brazo con PQT (5FU/leucovorin/cisplatino), seguido de cirugía y el otro con PQT (5FU/leucovorin/cisplatino) seguido con PQT-Rö (cisplatino y etoposido), seguido de cirugía. Dado su N bajo, el poder para determinar diferencias entre los grupos es bajo. Los pacientes que recibieron PQT-Rö tuvieron una mayor RPC (15,6% vs 2%, p=0,03), un aparente mejor control local de la enfermedad (76,5% vs 59% de R0, p=0,06) y mayor sobrevida a 3 años (47,4% vs 27,7%, p=0,07).

La mayor indicación que justificaría la utilización de PQT asociada a Rö en adenocarcinomas de la UGE es el mejor porcentaje de R0 con esta técnica. El R0 reportado por el estudio MAGIC fue menor al 70%, mientras que cuando se asocia a Rö, como por ejemplo en CROSS, el R0 supera el 90%.

En 2016 se publican las bases de un estudio clínico prospectivo randomizado de fase III (Estudio ESOPEC)¹¹⁷, que compara la PQT perioperatoria (Protocolo FLOT), con la PQT-Rö neoadyuvante (Protocolo CROSS) en pacientes con adenocarcinoma de esófago.

Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión GE potencialmente curables (cT1cN+cM0 y cT2-4acNxcM0), en un estudio multicéntrico, cuyo objetivo primario es medir la sobrevida con un mínimo de 36 meses. Se encuentra pendiente la publicación de los resultados.



Estudio ESOPEC. FLOT vs CROSS para ACE y de la UGE

9.3.3 PQT y Radioterapia definitiva

Este esquema terapéutico, como esquema único estaría indicado en pacientes no aptos para la cirugía por su performans status o que no aceptan la misma. Se aplica además para CEE de tercio superior.

Hay algunos estudios randomizados que comparan PQT-Rö + cirugía vs PQT-Rö sola en pacientes seleccionados. Generalmente los resultados de sobrevida favorecen al grupo de pacientes operados^{118 119}.

Con este tratamiento, es más frecuente la Respuesta Endoscópica Completa (REC) en CEE que en ACE.

En aquellos pacientes con CEE y REC, esta terapia definitiva se considera razonable, sobre todo en aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía. Los no respondedores, generalmente de peor pronóstico, podrían beneficiarse de cirugía de resección (rescate).

Los pacientes con ACE tienen peores porcentajes de RPC luego de la PQT-Rö. No existen datos de estudios clínicos que comparen esta terapia exclusiva vs PQT-Rö + cirugía para este tipo histológico. Sin embargo, en pacientes no operables que obtienen REC luego del tratamiento, deben someterse a un protocolo estricto de seguimiento. Se podría plantear cirugía de salvataje de confirmarse recaída local.

Los estudios en pacientes inoperables, que comparan los planes de PQT-Rö vs Rö sola, favorecen tanto en sobrevida media, como a 5 años, al régimen de terapia combinada. Un estudio randomizado (RTOG 85-01)^{120 121}, que involucra tanto CEE como ACE, en estadios T1-3, N0-1, M0, los pacientes que recibieron PQT-Rö (4 ciclos de 5Fu+ cisplatino+50Gy) tuvieron una media de sobrevida superior (14 vs 9 meses) y una mejor sobrevida a 5 años (27% vs 0%) que el grupo que solo recibió Rö (64 Gy).

Por lo tanto, en pacientes con Cáncer de esófago loco-regionalmente avanzados, inoperables por terreno o por negativa del paciente, el régimen combinado de PQT-Rö, supera al de Rö exclusiva.

9.3.4 PQT y Radioterapia Postoperatoria

Como concepto aceptado y demostrado, la Rö postoperatoria, no brinda ningún beneficio en pacientes que tuvieron una cirugía óptima. Muchas veces, el problema radica es definir cual es la cirugía óptima. No todos los trabajos con brazos quirúrgicos reportan los datos necesarios para valorar este aspecto (porcentaje de R0, Número de ganglios resecados, estado de márgenes laterales).

Un estudio de Estados Unidos (Intergroup 116 study)¹²², randomizó 556 pacientes (20% con ACE y de la UGE y 80% cánceres gástricos), con tumores resecables (Estadios >IB), en un brazo con PQT-Rö adyuvante y un brazo con observación. La sobrevida libre de enfermedad fue del 48% vs 31% ($p < 0,001$), y la sobrevida a 3 años del 51% vs 40% ($p = 0,005$), a favor significativamente del grupo que recibió adyuvancia. Como debilidad del trabajo, alrededor de 54% de los pacientes tuvieron resecciones de tipo R1/R2, considerando que el efecto de la adyuvancia compensó la cirugía inadecuada. Esto queda demostrado, además, en que el mayor impacto de la adyuvancia es reducir la recurrencia loco-regional.

Por lo tanto, la combinación de PQT-Rö adyuvante puede tener indicación en caso de cirugía subóptima (R1/R2), con el objetivo de disminuir el porcentaje de recaída loco-regional.

9.3.5 PQT Postoperatoria

Algunos estudios asiáticos lograron demostrar mejoras en la sobrevida con PQT postoperatoria en pacientes con AC de estómago y de la UGE. No queda claro si estos resultados puedan extrapolarse a el ACE.

Dos estudios japoneses¹²³ valoraron la adyuvancia con 5Fu/cisplatino y cisplatino/vindicina en pacientes con CEE resecados. Solo se logró demostrar beneficios en la sobrevida en el subgrupo de enfermos con N+ (sobrevida a 5 años de 52% vs 38%).

La PQT adyuvante, tiene lugar en pacientes con N+, con performans status adecuado.

Se debe considerar que solo un porcentaje de alrededor el 50% logra completar los protocolos de adyuvancia.

9.4 Cirugía de Resección Esofágica.

9.4.1 Táctica Quirúrgica. Historia.

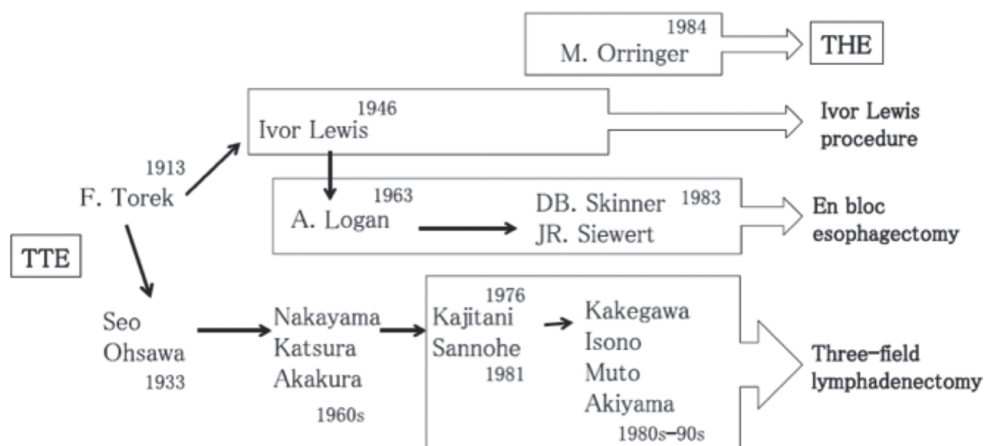
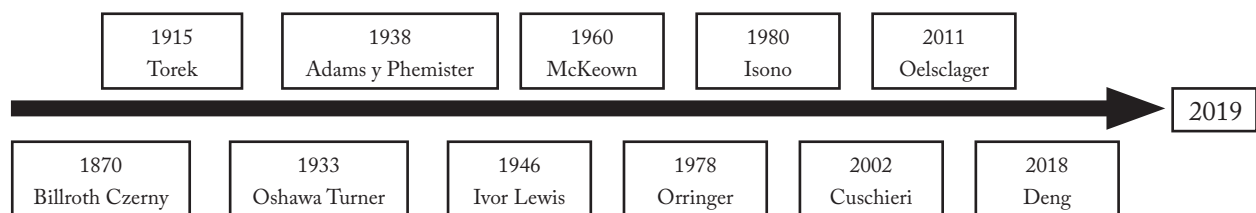
La esofagectomía oncológica es sin duda uno de los pilares principales del tratamiento pretendidamente curativo del Cáncer de Esófago y de la UGE loco-regionalmente avanzado.

Durante décadas se evolucionó en las técnicas utilizadas, contemplando aspectos técnicos, oncológicos y de morbi-mortalidad.

Los principales mojones históricos que definen la cirugía de resección esofágica para cáncer en 2019 son los siguientes:

- Billroth en 1871 fue el primero en describir la resección del esófago cervical.
- Czerny en 1877 reportó la primera resección exitosa del esófago cervical.
- Torek en 1915 llevó a cabo la primera resección del esófago torácico.
- Ohsawa en 1933 realizó la primera esofagectomía con anastomosis esófago-gástrica primaria.
- Turner en 1933 realizó la primera esofagectomía transhiatal con éxito.
- Adams y Phemister, en 1938, reportaron las primeras esofagectomías con reconstrucción primaria en Estados Unidos.
- Ivor Lewis describió su cirugía con doble abordaje y anastomosis torácica en 1946.
- McKeown introdujo en 1960 la esofagectomía por triple abordaje.
- Orringer y Sloan comunicaron en 1978 una serie de 28 pacientes sometidos a Esophagectomía transhiatal.
- Isono en 1980 introduce el concepto de disección ganglionar de tres campos.
- Cuschieri y colaboradores proponen la movilización esofágica por toracoscopia en 2002.
- Oelschlager y Pellegrini describen en 2011 su técnica de disección laparoscópica transhiatal en cáncer de esófago y de la UEG.
- Deng y colaboradores, de China, publican en 2018 un estudio que compara resultados entre cirugía de resección esofágica video asistida vs cirugía robótica.

Historia de la Cirugía de Resección Esofágica

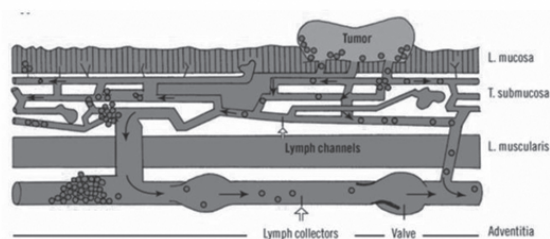


Principios de la Esofagectomía

a) Resección del tumor primario y reglas para manejo de los márgenes

El cáncer de esófago se extiende longitudinalmente a expensas de las redes linfáticas avalvuladas submucosas. Históricamente, en la literatura, las tasas de márgenes positivos luego de la resección eran altos. Desde Skinner, se proponen márgenes de resección visceral de por lo menos 10 cm del margen macroscópico del tumor¹²⁴. Con este principio, se cubren las eventualidades de multicentricidad y de metástasis resurgentes por diseminación submucosa. Probablemente en tumores poco extendidos en lo local (T1, T2), los márgenes pueden ser menores.

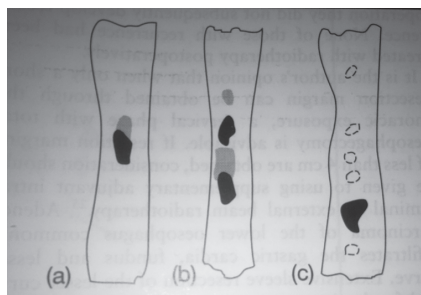
Drenaje linfático en cáncer esofágico



Red linfática del Esófago

En CEE se describen 3 patrones de diseminación local posibles¹²⁵

- Invasión local
- Cáncer multifocal
- Diseminación intramural linfo-vascular (metástasis resurgentes)



Patrones de disección local de CEE

Se está de acuerdo que un margen de 10 cm en ambos sentidos, es un margen de seguridad razonable, si es posible lograrlo. En tumores de tercio inferior del esófago, o de la UGE, la resección proximal gástrica a expensas de la curvatura menor, se considera adecuada. La resección en “manga” de la curvatura menor y el fundus gástrico, es necesaria para lograr márgenes negativos.

Para tumores de tercio medio, la extensión proximal de la resección visceral debe generalmente llegar al cuello.

Las resecciones ensanchadas que incluyen faringe e inclusive faringo-laringe en algunas situaciones, no han demostrado mejoras oncológicas considerables, en función de la alta morbilidad de los procedimientos.

Si no se logra por razones anatómo-topográficas márgenes oncológicos de seguridad

(< de 4 cm), se plantea complementar el tratamiento local con R0 complementaria, intraluminal o externa¹²⁶.

Por lo tanto, uno de los objetivos de la cirugía oncológica del esófago, es lograr márgenes de resección visceral negativos. Este es uno de los motivos por lo que generalmente la cirugía de resección solo está indicada para tumores de tercio medio e inferior del esófago y de la UGE.

b) Principios de resección ganglionar

Las primeras experiencias en resección ganglionar en cáncer de esófago se basaron fundamentalmente en los conceptos japoneses para el tratamiento del cáncer de estómago. La evidencia que justifica los vaciamentos linfáticos radicales en cáncer Epidermoide y Adenocarcinoma de esófago no es tan extensa como en cáncer de estómago. La extensión de los vaciamentos es un tema que aún se encuentra en controversia.

De acuerdo con la literatura, aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de esófago, tienen positividad ganglionar al momento del diagnóstico¹²⁷.

Existen por lo menos tres argumentos que apoyan el uso de la linfadenectomía radical sistemática en el tratamiento del cáncer de esófago:

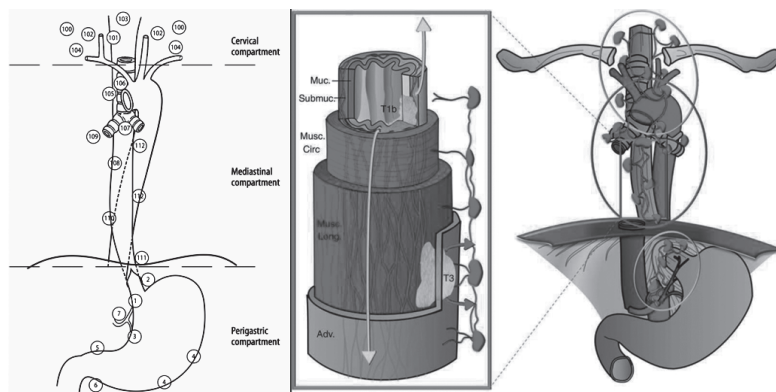
- Valor estadificador
- Control loco-regional de la enfermedad
- Mejoría de la sobrevida

Como en tumores de otros órganos sólidos, existen controversias en el valor de la linfadenectomía en el cáncer de esófago.

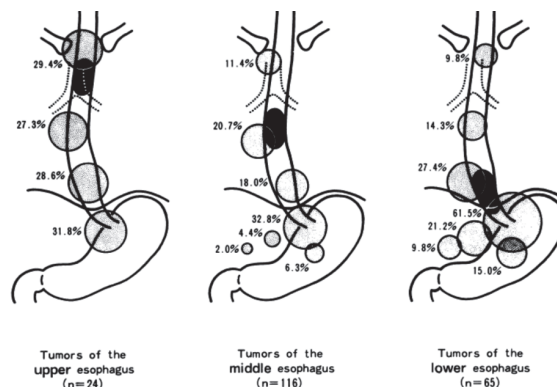
Por un lado, existe la consideración, de que la metástasis ganglionar es un marcador de enfermedad sistémica, y su resección solo tendría valor estadificador. Por otro lado, y mayoritariamente, se plantea que los vaciamentos ganglionares radicales ofrecen mejores perspectivas de curación, gracias a un mejor control loco-regional de la enfermedad. Por lo tanto, se esta de acuerdo que los vaciamentos quirúrgicos logran estadificaciones óptimas, menor porcentaje de recaídas loco-regionales y mejor supervivencia a largo plazo.

Las vías de diseminación ganglionar del esófago son variadas, e involucran un importante número de estaciones extendidas desde en piso supramesocólico del abdomen hasta el cuello, pasando por las cadenas mediastínicas viscerales. Por otro lado, el tipo de diseminación se considera algo anárquico, existiendo reportes de positividad ganglionar en estaciones cervicales, en tumores topografiados en tercio inferior del esófago o de la UGE.

Pacientes con CEE o ACE topografiados en cualquier tercio del esófago, tienen metástasis ganglionares mediastínicas hasta en el 70% de los casos¹²⁸.



Grupos ganglionares involucrados en el drenaje linfático del esófago



Porcentajes de positividad ganglionar según topografía del tumor primario

Akiyama et al. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. Analysis of lymph node involvement. Ann Surg 1981; 194:438-446

En la imagen anterior, se puede apreciar claramente los porcentajes de positividad ganglionar según las diferentes topografías del tumor primario. Según este clásico trabajo de Akiyama, del Instituto del Cáncer de Tokio, la positividad en ganglios cervicales oscila entre 9,8 y 11,4%, para lesiones de tercio inferior y medio del esófago respectivamente. Por otro lado, en la década del 80, los cirujanos japoneses advirtieron hasta un 40% de recaídas ganglionares cervicales en pacientes tratados por CEE. Estos conceptos marcaron las bases que justificaron en su momento los vaciamientos de 3 campos, propuestos por la escuela japonesa para el tratamiento del cáncer de esófago.

Isono publicó en 1991 un estudio de escala nacional en Japón que demostraba en forma retrospectiva los beneficios de la disección ganglionar de tres campos¹²⁹.

Siguiendo estos preceptos, muchos de los grupos quirúrgicos japoneses y del resto de oriente continúan proponiendo el vaciamiento ganglionar de tres campos, sobre todo en tumores de esófago mediastinal epidermoide. Esta experiencia no tiene una contrapartida en occidente que se refleje ampliamente en la literatura.

En 2004 un grupo belga publica su experiencia en una cohorte de 192 pacientes con vaciamiento de tres campos, a los que compara con un grupo de 174 pacientes con R0 y linfadenectomía clásica de dos campos¹³⁰. La mortalidad hospitalaria fue del 1,2% y la morbilidad del 58%. Se concluye luego del análisis de la Anatomía Patológica que la positividad ganglionar en los grupos cervicales es alta, independientemente de la topografía del tumor primario, y que se produjo un cambio en la Estadificación postoperatoria hasta en un 12%, en relación a la Estadificación pre-quirúrgica. La supervivencia a 5 años fue del 46,3% vs 41,9%, lo que indicó beneficio en el grupo estudiado. Los que tuvieron positividad en el cuello, tuvieron una supervivencia del 27,2% a 5 años, lo que lleva a los autores a plantear que estos ganglios deben considerarse N1 y no M1 como algunos autores plantean. El rol de la linfadenectomía de tres campos para tumores de tercio distal es controversial.

En ACE y de la UGE, no hay evidencia que la resección linfática de tres campos brinde ventajas en la supervivencia a largo plazo, por lo tanto, no estaría justificada.

El aspecto menos discutible de la disección de tres campos quizás sea su capacidad para lograr la más correcta Estadificación patológica de la enfermedad.

Pese a estos elementos, la linfadenectomía de tres campos, no se extendió a occidente.

Los motivos fundamentales se relacionan con la mayor morbilidad operatoria (hasta 50% de parálisis recurrential en algunas series), sumado a escaso beneficio oncológico demostrado en occidente.

Muchas series referidas al tratamiento del cáncer de esófago, confirman que más de tres cuartas partes de los pacientes con carcinomas de tercio inferior del esófago, tienen ganglios metastásicos en los territorios del tronco celiaco, arteria coronaria y arteria hepática común.

Sugieren que, para la realización de una cirugía pretendidamente curativa en cáncer de esófago de tercio medio o inferior, es esencial por lo menos un correcto vaciamiento abdominal y mediastinal (2 campos). Ésta, en definitiva, es la técnica más aceptada en occidente.

La linfadenectomía de dos campos incluye la resección en bloque de todos los grupos ganglionares desde la bifurcación traqueal arriba, al eje celiaco en el abdomen¹³¹. Esto implica la resección de todo el tejido celulo-linfático que rodea el esófago mediastinal desde la bifurcación traqueal hacia abajo, incluyendo los ganglios mediastínicos medios e inferiores periesofágicos, parahiatales, subcarinales y de la ventana aorto-pulmonar (grupos 107, 108, 109, 110, 111 y 112). A nivel abdominal, se debe realizar un completo vaciamiento celiaco que involucre los ganglios de los grupos 1 y 2 periesofágicos, 3 de la curvatura menor, 7, 8 y 9 en relación al tronco celiaco y el origen de sus ramas viscerales.

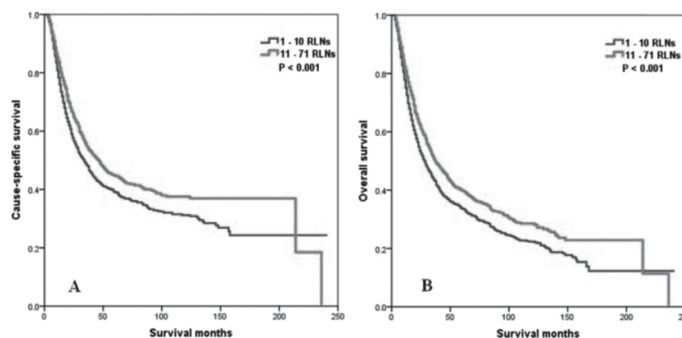
Si consideramos los tumores de la UGE, en ocasiones deben incluirse los grupos 10 y 11 en relación al hilio esplénico y la arteria esplénica, sobre todo si hay evidencia macroscópica de compromiso de los mismos.



Grupos Ganglionares Periesofágicos

La mayoría de los autores están de acuerdo que la extensión de la linfadenectomía es un importante factor pronóstico. Esto está demostrado en muchas publicaciones.

Por ejemplo, en 2017, un trabajo chino retrospectivo demuestra que el número de ganglios resecaados en el CEE tiene impacto en la sobrevida. En el grupo de pacientes estudiados, la sobrevida a 5 años fue del 45,5% si se resecaaban más de 20 ganglios, vs 26,4% si se resecaaban menos de 20 ganglios ($p=0,001$).¹³²



Ma M., Tang P., Jiang H. et al.
Number of negative lymph nodes as
a prognostic factor in esophageal
squamous cell carcinoma.
Asia Pac J Clin Oncol.
2017 Oct; 13(5)

Relación de la extensión de la linfadenectomía y la sobrevida.

- De 1 a 10 ganglios
- - - De 11 a 71 ganglios

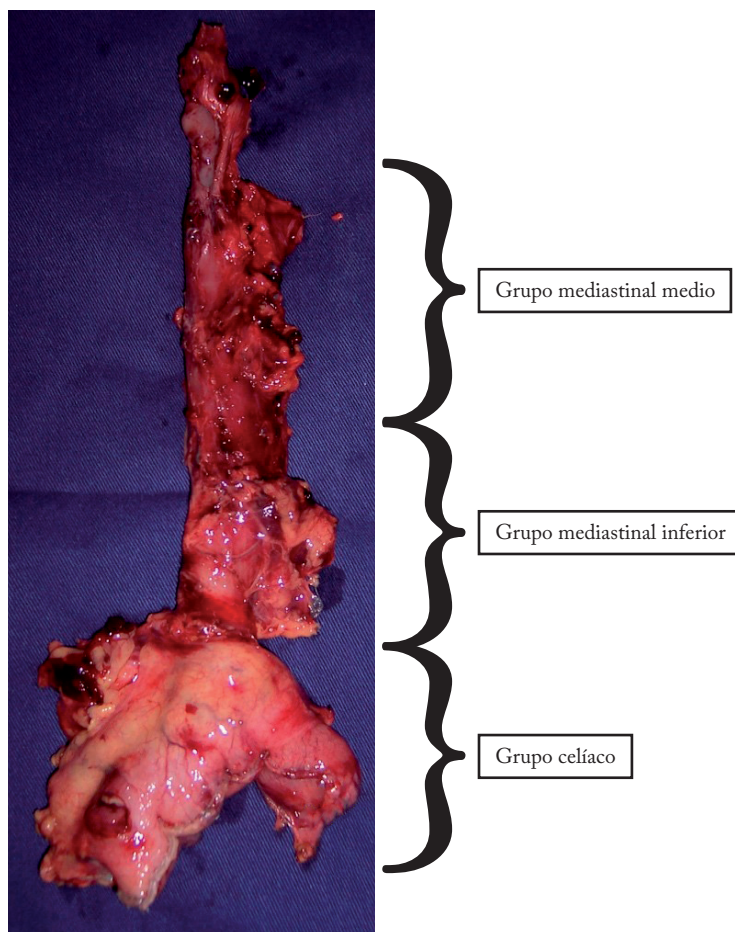
Esta diferencia de sobrevida se destaca sobre todo en T de alto grado (T3/4) y con N+.

Pero, se han publicado también trabajos que desafían las pautas de tratamiento actual. Un ejemplo de ello es un trabajo inglés, multi-institucional de estudio de cohortes publicado en JAMA en 2016¹³³. Incluye 606 pacientes, 85% ACE y 15% CEE. Analizan el número total de ganglios resecaados, el número de ganglios positivos y la relación N+/N resecaado. Este estudio no encuentra diferencias en sobrevida a 5 años entre el grupo con menos ganglios (0 a 10) vs el grupo con más ganglios (21 a 52 ganglios). De todas maneras, demuestra que el mayor número de ganglios positivos y la mayor relación N+/N resecaados, se relaciona con el peor pronóstico, justificando los vaciamentos con criterio estadificador y pronóstico.

La 8^{va} Edición del Sistema de Estadificación del AJCC (American Joint Committee Cancer) de 2018 se basa en el análisis de los datos recolectados por el Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC)⁸⁰. Analizan 22654 pacientes tratados con cirugía sola o cirugía más terapias complementarias perioperatorias. Según este análisis, la sobrevida decrece en función del estadio T, en función de la presencia de metástasis ganglionares, en función de las metástasis sistémicas, el grado de diferenciación y la edad.

Por lo tanto, se considera que los vaciamentos ganglionares no solo tienen valor pronóstico, sino también terapéutico. Una pregunta que aún no tiene una clara respuesta es cual es el número mínimo necesario de ganglios resecaados para lograr una Estadificación correcta. La mayoría de los autores considera que son necesarios para el análisis por lo menos entre 12 y 15 ganglios.

Un reporte de la base de datos de WECC¹³⁴ que analiza 4627 pacientes resecaados, considera que la linfadenectomía óptima en cánceres con N+ es de 10 ganglios para el pT1, 15 ganglios para el pT2 y de 29 a 50 ganglios para el pT3-4. De todas maneras, las guías del NCCN recomiendan un vaciamento de por lo menos 15 ganglios para una adecuada valoración anatómico patológica y Estadificación.



Pieza de resección con vaciamiento de dos campos

Tipo de Reconstrucción del tránsito

a) Vía de reconstrucción^{135 136}

Luego de la resección total, subtotal o parcial del esófago, existen 3 vías posibles de reconstrucción del tránsito:

A1) preesternal

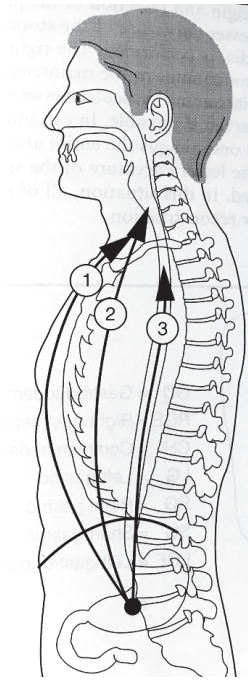
Históricamente esta vía, subcutánea, era de preferencia para algunos cirujanos. Es aproximadamente 2 cm más larga que la vía retroesternal, que a su vez es aproximadamente 2 cm más larga que la vía mediastinal posterior. Todo esto llevó a que las indicaciones de esta vía sean muy limitadas, como, por ejemplo, un tórax extremadamente pequeño, o un mediastino hostile secundario a cirugías previas o procesos inflamatorios.

A2) retroesternal (mediastinal anterior)

El espacio retroesternal, premediastinal, es un espacio relativamente avascular y fácilmente disecable. Algunos reportes indican un menor índice de falla anastomótica, en la utilización de esta vía en comparación con la pre-esternal. Están descritas alteraciones funcionales en la deglución que condicionan esta vía en comparación con la mediastinal posterior, sumado a la necesidad de mayor longitud del órgano de sustitución. Su utilización se reserva para resecciones tumorales R2, con enfermedad residual en el lecho quirúrgico, o para el tratamiento en la urgencia de la falla de sutura con mediastinitis.

A3) mediastinal posterior

Ésta es claramente la vía más utilizada y la que ofrece la menor distancia entre el abdomen y el ápex torácico y el cuello. Tanto el estómago como el colon son fácilmente ascendidos por vía transhiatal hacia el mediastino posterior. La única objeción teórica a esta ruta, es el emplazamiento del órgano de reemplazo en relación con el lecho tumoral. La invasión de este órgano en el contexto de una recaída mediastinal de la enfermedad, es posible, pero generalmente no es el factor que condiciona el pronóstico de este tipo de pacientes.



Vías de ascenso de órgano de replazo:

- 1) Preesternal
- 2) Mediastinal anterior
- 3) Mediastinal posterior

b) Órgano de reemplazo

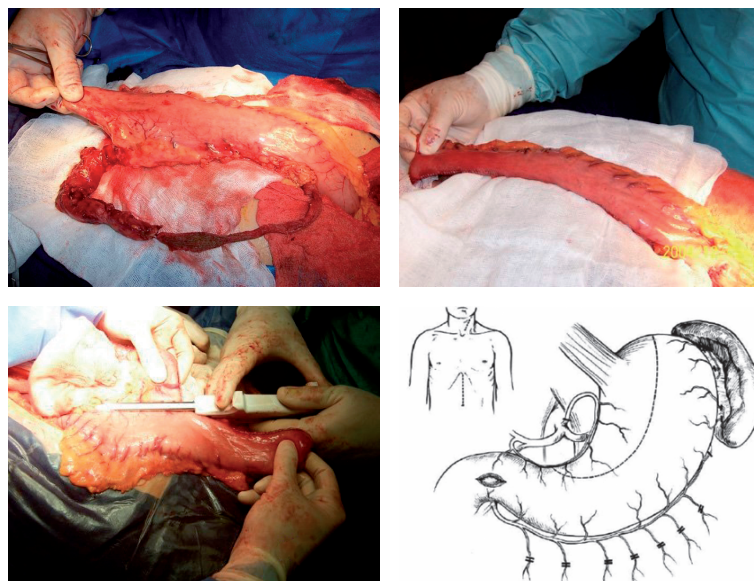
B1) Reconstrucción con estómago

Es el órgano que permite una reconstrucción del tránsito más simple y con menos complicaciones, por lo cual, es el método utilizado en la amplia mayoría de los casos. Esto se debe a tres cualidades fundamentales que brinda el estómago:

- Su topografía y accesibilidad
- Su rica vascularización, inclusive intramural
- Requiere de solo una anastomosis

Hay cinco principios que hay que considerar en el manejo del estómago, como órgano de reemplazo esofágico:

- 1) Uso del estómago isoperistáltico y con integridad vascular del pedículo gastroepiploico derecho y de ser posible del pedículo pilórico.
- 2) Resección de la curvatura menor, como mínimo en su sector vertical. Esto se debe a razones oncológicas vinculadas con la ligadura en el origen de la arteria coronaria estomáquica y a la necesidad de resección en bloque de la curvatura menor en continuidad con el esófago.
- 3) Preservación de la arcada vascular intramural. Esta rica red anastomótica asegura la irrigación del remanente gástrico, inclusive cuando la arcada derecha se interrumpe en el sector medio de la curvatura mayor.
- 4) Lograr una correcta vascularización del "punto más alto del estómago". Esto se comprueba ascendiendo el tubo gástrico por fuera del tórax y comprobando su llegada sin tensión al cuello. En algunos casos es necesaria la realización de una maniobra de Kocher Vautrin, para lograr una mejor movilización del sector distal del estómago.
- 5) Correcto drenaje gástrico. Esta demostrado que un tubo gástrico fino, creado a expensas de la curvatura mayor, presenta mejor drenaje que un tubo grueso o el ascenso de todo el estómago remanente. El papel de la piloroplastia o la piloromiotomía extramucosa en controvertido, si bien muchos autores continúan realizándola. Sus complicaciones son mínimas y evitaría el retardo de la evacuación gástrica, potenciado por la denervación vagal que genera la esofagectomía.



Tubo gástrico realizado a expensas de la curvatura mayor

B2) Reconstrucción con colon

El colon es el segundo órgano de elección para reemplazar al esófago resecaado. Tendría indicación primaria en pacientes donde la resección gástrica es muy amplia por razones oncológicas, donde hay antecedentes de cirugía resectiva gástrica previa, o excepcionalmente ante la falla de la gastroplastia.

Las ventajas teóricas de la utilización del colon son:

- la preservación de la anatomía y funcionalidad gástrica.
- la buena capacidad del órgano.
- la disposición vascular favorable gracias a la presencia de la arcada anastomótica de Drummond que permite un ascenso al cuello con irrigación abdominal.

Las desventajas son:

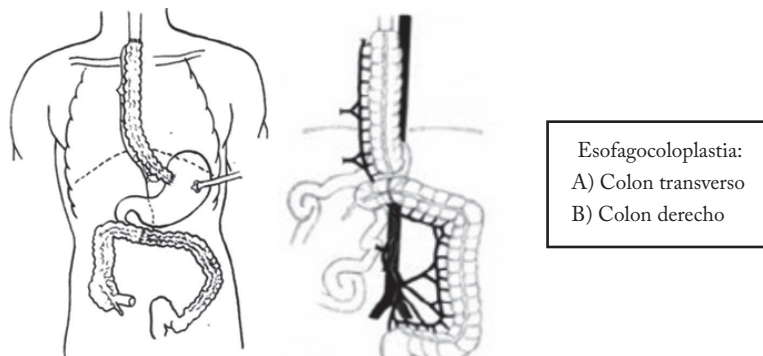
- técnica más compleja y mórbida. Presenta más suturas.
- Pérdida progresiva de la funcionalidad del colon, con dilatación, dado el escaso componente muscular de su pared.

Ante la necesidad de realizar una coloplastia, cada caso debe ser analizado individualmente. La anatomía vascular del colon debe ser valorada para elegir el mejor segmento para utilizar.

Las dos opciones de colon isoperistáltico más usadas son:

- Colon transverso irrigado por los vasos colónicos izquierdos
- Colon derecho irrigado por los vasos cólicos medios

De ser de indicación preoperatoria esta reconstrucción, se aconseja un estudio angiográfico de ambas mesentéricas previamente. Si surge la indicación intraoperatoria, la observación, palpación de los pedículos y la utilización de clampeo transitorio de los mismos, puede ser suficiente.



B3) Reconstrucción con yeyuno.

Puede ser utilizado el yeyuno para reemplazo esofágico cuando se reseca el sector inferior del mismo. Se puede utilizar la reconstrucción en Y de Roux o la interposición de segmento yeyunal pediculado. Está descrita esta interposición de yeyuno pediculado, con anastomosis vascular a los vasos del cuello en resecciones proximales del esófago.

Siempre es la tercera opción, luego de considerar al estómago y al colon.

Generalmente se utiliza el yeyuno proximal, 20 a 30 cm distal al ángulo de Treitz. Este segmento presenta el mejor diámetro y un amplio margen mesentérico, que permite su movilización. La ausencia de arcadas paralelas similares a la del colon, limitan el ascenso al cuello desde el abdomen.

9.4.2 Táctica y técnicas quirúrgicas actuales.

En 2019, la táctica quirúrgica ideal que permite realizar una esofagectomía oncológica, respetando los principios viscerales y ganglionares de la misma, no existe. No se dispone actualmente de suficiente evidencia clínica que apoye un procedimiento sobre otro.

Las recomendaciones actuales publicadas en 2018 por el NCCN (National Comprehensive Cancer Network) incluyen como aceptadas tanto tácticas clásicas de abordaje abierto, como tácticas puras de abordaje mini-invasivo, como tácticas híbridas.

**PRINCIPLES OF SURGERY**

- The type of esophageal resection is dictated by the location of the tumor, the available choices for conduit, as well as by the surgeon's experience and preference and the patient's preference.
- In patients who are unable to swallow well enough to maintain nutrition during induction therapy, esophageal dilatation, or a feeding jejunostomy tube are preferred to a gastrostomy (which may compromise the integrity of gastric conduit for reconstruction).

- Acceptable operative approaches for resectable esophageal or EGJ cancer:
 - ▶ Ivor Lewis esophagogastrectomy (laparotomy + right thoracotomy)
 - ▶ McKeown esophagogastrectomy (right thoracotomy + laparotomy + cervical anastomosis)
 - ▶ Minimally invasive Ivor Lewis esophagogastrectomy (laparoscopy + limited right thoracotomy)^{11,12}
 - ▶ Minimally invasive McKeown esophagogastrectomy (right thoracoscopy + limited laparotomy/laparoscopy + cervical anastomosis)
 - ▶ Transhiatal esophagogastrectomy (laparotomy + cervical anastomosis)
 - ▶ Robotic minimally invasive esophagogastrectomy
 - ▶ Left transthoracic or thoracoabdominal approaches with anastomosis in chest or neck

- Acceptable conduits:
 - ▶ Gastric (preferred)
 - ▶ Colon
 - ▶ Jejunum

- Acceptable lymph node dissections:¹³
 - ▶ Standard
 - ▶ Extended (En-Bloc)

El objetivo trazado debe incluir una resección visceral con márgenes oncológicos satisfactorios (esofagectomía casi total), más un vaciamiento celulo-linfo-ganglionar de por lo menos 2 campos (mediastinal y supramesocólico). Todo esto con la menor morbi-mortalidad posible.

En la segunda mitad del siglo XX, la discusión principal radicaba en si era estrictamente necesaria la realización de una toracotomía, para lograr un correcto abordaje y vaciamiento ganglionar mediastinal. Es así que, durante varias décadas, la investigación clínica y la discusión se centró en la comparación de resultados entre la esofagectomía transhiatal (ETH) vs la esofagectomía en bloque transtorácica (ETT).

Los que apoyaron la esofagectomía transhiatal, encabezados por Mark Orringer de la Universidad de Michigan, afirman que este procedimiento reduce la morbilidad operatoria vinculada a la toracotomía, sin comprometer los resultados oncológicos, mediante la disección mediastinal baja a través de un abordaje mediastinal transhiatal. La única limitación a esta técnica son las lesiones topografiadas en esófago mediastinal supracarinal, donde la disección transhiatal se convierte en peligrosa.

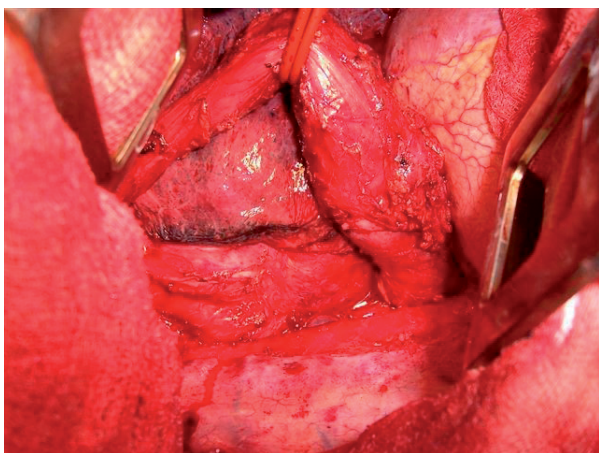
Por el otro lado, siguiendo las premisas de la escuela japonesa de Akiyama, y con Tom De Meester de la Universidad de California como principal defensor en occidente, se postulaba a la esofagectomía con abordaje torácico, como la mejor opción oncológica, ya que permitía realizar correctas resecciones en bloque del esófago mediastinal y todo su

tejido celulo-linfo-ganglionar relacionado. Las primeras publicaciones relacionadas con la esofagectomía en bloque son realizadas por Logan en 1963 y Skinner en la década del 80. Se afirma que con esta técnica se logran vaciamentos más completos, por lo tanto, resultados oncológicos más satisfactorios. Estas diferencias no pudieron ser objetivadas en estudios clínicos comparativos que arrojen resultados contundentes. El análisis comparativo retrospectivo de la literatura no arroja diferencias en los resultados entre las técnicas¹³⁷.

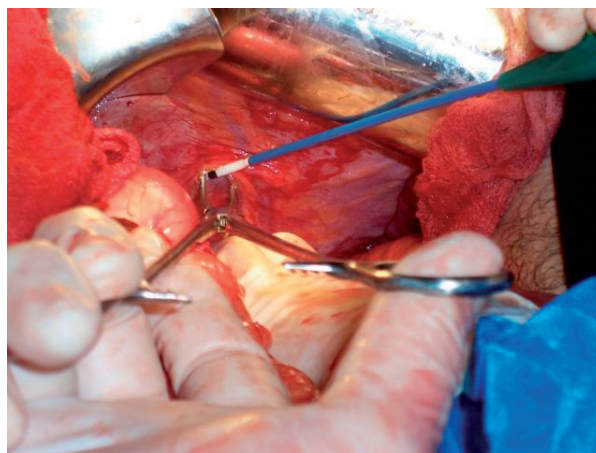
Esta discusión, en este siglo, empezó a perder trascendencia, sobre todo por el advenimiento y aplicación de los abordajes mini-invasivos, que postulan la posibilidad de realizar resecciones correctas del punto de vista oncológico, sin la morbilidad intrínseca de los abordajes clásicos.

Pese a ello, aún en 2019, los tres procedimientos más utilizados a nivel mundial para la resección del cáncer de esófago son:

- Esofagectomía con triple abordaje (toracotomía postero-lateral derecha, laparotomía mediana supraumbilical y cervicotomía lateral izquierda). Akiyama
- Esofagectomía por doble abordaje (laparotomía mediana supraumbilical, cervicotomía lateral izquierda y disección transhiatal). Orringer
- Esofagectomía por doble abordaje (laparotomía mediana supraumbilical, toracotomía postero-lateral derecha). Ivor Lewis



Abordaje Transtorácico.
Toracotomía Posterolateral derecha



Abordaje Transhiatal.
Frenotomía anterior amplia

En 2019 el abordaje quirúrgico de la patología esofágica puede realizarse de varias maneras:

- Abierto
- Mini invasivo (laparoscópico-torascópico)
- Híbrido
- Robótico

Según se puede consultar en la literatura, un número creciente de procedimientos se están realizando con abordajes mini invasivos. No se discute el abordaje mini invasivo para el tratamiento de la acalasia y del RGE. Y esta regla general se aplica también al tratamiento del cáncer de esófago. Los resultados aún no son concluyentes en cuanto a las ventajas comparativas en lo oncológico, si bien por lo menos se logran resultados comparables al abordaje clásico abierto. La mayoría de los artículos que analizan y comparan los procedimientos mini invasivos vs la técnica abierta tradicional concluyen que la primera es factible y con por lo menos similares porcentajes de mortalidad que la cirugía abierta. Warner, Chang y col. de la Clínica Mayo, publicaron en 2014 que la esofagectomía mini invasiva es aceptada en los estadios precoces del cáncer de esófago, aunque en los tumores más avanzados, esto no es tan claro¹³⁸.

Uno de los problemas que surgen del análisis de trabajos comparativos, es que la importante mirada de técnicas y combinación de técnicas, para un procedimiento tan complejo como la esofagectomía por cáncer y su reconstrucción, lleva a que haya muy pocos trabajos prospectivos concluyentes.

Por otro lado, es importante destacar dos aspectos que se deben tener en cuenta cuando se intenta extrapolar lo que aporta la literatura a nuestra realidad nacional:

- Por un lado, el sesgo de la literatura. Analizamos generalmente trabajos publicados en revistas de alto impacto. Estos trabajos provienen de centros de referencia donde se centraliza esta cirugía. Marcan sin duda el liderazgo en innovación y tienen excelentes resultados. Pero se publican los buenos resultados, no los otros, y generalmente la realidad del sistema nacional de salud está alejada de estos estándares. En estos casos, probablemente los registros y estudios poblacionales que incluyen a todos los prestadores de salud de un sistema, arrojen información más cercana a la realidad nacional.
- Por otro lado, la realidad epidemiológica y patológica de la enfermedad cáncer de esófago es distinta, según la región y situación que se analiza (oriente-occidente, centros de referencia-resultados poblacionales, etc).

En Uruguay la cirugía de resección esofágica por cáncer siguió una evolución comparable a lo que sucedió en el resto del mundo. Analizando los trabajos presentados en las Jornadas Académicas de la Sociedad de Cirugía del Uruguay y en los Congresos Uruguayos de Cirugía, hasta los últimos años, el procedimiento más utilizado es la esofagectomía transhiatal con doble abordaje (abdominal y cervical), y anastomosis esófago-gástrica en cuello.

Para los casos de tumores de esófago torácico (supracarinal), el procedimiento de elección fue esofagectomía transtorácica con triple abordaje, iniciando por toracotomía derecha, según técnica descrita por Akiyama. Solo algunos grupos, sobre todo del interior del país (Florida y Rivera), presentaron sus experiencias con esofagectomía transtorácica por doble abordaje, y anastomosis esófago-gástrica en mediastino (procedimiento de Ivor Lewis).

En la última década, aumentaron las comunicaciones de grupos nacionales, que progresivamente incorporan los abordajes mini-invasivos. Ya se han presentado experiencias de disección toracoscópica del esófago, por abordaje derecho, tanto de decúbito lateral, como en posición prona. Así también se describen los abordajes laparoscópicos para realización del tiempo abdominal por esta vía.

En 2019 concretamente, se realizaron en julio, dos presentaciones relacionadas al manejo del cáncer de esófago en la Sociedad de Cirugía del Uruguay. La primera, de los doctores Jorge Curi y Fernando González del Hospital Pasteur de Montevideo, muestra una serie de 18 ETH clásicas sin mortalidad a los 30 días¹³⁹. La segunda, de los doctores Pablo Valsalgiacomo y Daniel González del Hospital Maciel, analizan la técnica de esofagectomía mini-invasiva combinando abordaje toracoscópico en posición prona y laparoscópico para el tiempo abdominal¹⁴⁰.

Nuestro grupo, del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, que se dedica a la cirugía esófago gástrica desde el año 2003, presentó en 2013 una experiencia de 10 años con 51 resecciones esofágicas. Hasta esa fecha, todavía no se habían incluido los abordajes mini-invasivos. En esta serie se realizaron 33 esofagectomías transhiatales y 18 esofagectomías transtorácicas. Estas últimas, todas indicadas por relación tumoral con la vía aérea (tumores supracarinales). La mortalidad de la serie fue del 9% (3/33) para la ETH y del 16% (3/18) para la ETT.

En los años sucesivos, y en forma progresiva, se fueron incorporando las técnicas mini-invasivas, con la participación del equipo de cirugía torácica del hospital. Es así, que, a la fecha, la técnica más utilizada en la mayoría de nuestros pacientes consiste en la disección toracoscópica del esófago mediastinal, seguido de doble abordaje abdominal y cervical abierto. Esto reemplaza a la ETH como técnica más utilizada y permite incluir a casi todos los pacientes, inclusive los que presentan tumores supracarinales. Esta “esofagectomía toracoscópica”, es uno de los procedimientos híbridos más utilizados.

La experiencia en gastrectomías laparoscópicas por cáncer, progresivamente, nos permitió completar la técnica con el tiempo abdominal por vía laparoscópica.

9.4.3 Estado de la Cirugía Mini Invasiva (CMI) en cáncer de esófago

Las consideraciones a analizar al momento de realizar un abordaje mini-invasivo para el tratamiento del cáncer de esófago son comunes a cualquier cirugía oncológica:

- Resultados oncológicos (porcentaje de R0, número de ganglios, márgenes)
- Morbi-mortalidad operatoria
- Reproducibilidad
- Costos

Las ventajas del abordaje mini-invasivo del esófago radican en la menor agresividad en el manejo parietal y de los tejidos, con menor dolor, menor sangrado, menor porcentaje de complicaciones, menor estadía hospitalaria y mas rápida recuperación. Hasta la fecha, de todas maneras, hay pocos estudios prospectivos que validen en forma contundente estos datos¹⁴¹.

Obviamente que el manejo mini-invasivo del esófago implica amplia experiencia y habilidad en el manejo laparoscópico y toracoscópico, y contar con la infraestructura adecuada.

Más recientemente la esofagectomía robótica también debe ser considerada dentro de las opciones terapéuticas. Los primeros reportes con la utilización del robot Da Vinci para esófago datan del 2003¹⁴² y 2004¹⁴³. Horgan reportó su técnica de ETH laparoscópica asistida por robot en la misma fecha.

La esofagectomía totalmente mini-invasiva que combina toracoscopia y/o laparoscopia puede realizarse con anastomosis cervical (triple abordaje) o en mediastino (Ivor Lewis mini-invasivo).

Es difícil reunir evidencia contundente respecto a los beneficios de la cirugía mini-invasiva en el cáncer de esófago. Esto se debe a los factores ya comentados:

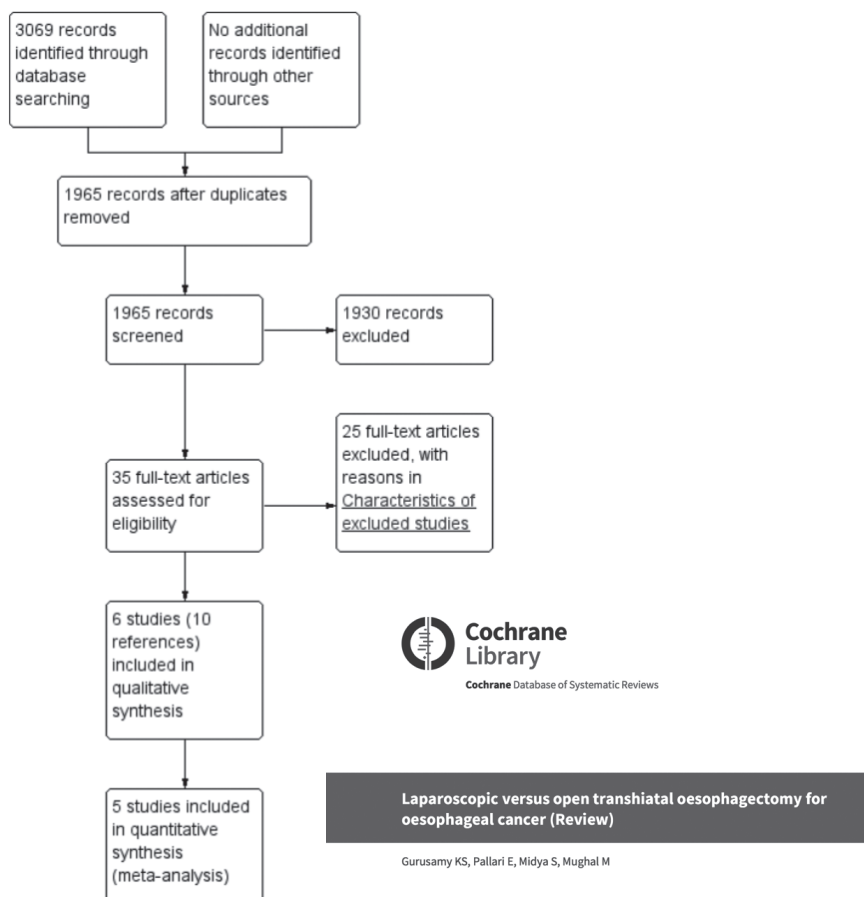
- Múltiples procedimientos y combinación de técnicas
- Larga curva de aprendizaje
- Solo realizables en centros de referencia

La gran mayoría de los trabajos que aporta la literatura están en relación de serie de casos de centros de referencia. La mayoría de los estudios comparativos se refieren a series retrospectivas.

Se acepta, con poca discusión, que el abordaje mini-invasivo estaría bien indicado en enfermedad localmente poco avanzada. Para el equipo de la de Cirugía Cardiorádica de la Universidad de Winsconsin, que puso el tema al día en 2008 en las Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica, la esofagectomía mini-invasiva es el procedimiento de elección para la enfermedad de Barrett con displasia severa, para las lesiones T1, e inclusive T2. La neoadyuvancia previa no es una contraindicación para plantear este tipo de abordajes. Los autores de esta revisión, no aconsejan este abordaje en lesiones localmente avanzadas (T4)¹⁴⁵.

Tratando de aclarar estas incertidumbres, en 2016 se publica una revisión sistemática y meta-análisis Cochrane comparando la ETH convencional vs la ETH mini-invasiva. Se reúnen para analizar, luego de una revisión electrónica, más de 3000 referencias que incluyen los términos de búsqueda. Luego de aplicados los criterios de exclusión, quedan para analizar 6 estudios para análisis cualitativo de los resultados y 5 estudios que permiten un análisis cuantitativo de los resultados (meta-análisis).

En la figura siguiente se muestra el proceso de análisis y exclusión de los trabajos.



Esofagectomía transhiatal abierta vs laparoscopia para el cáncer de esófago

Todos los estudios incluyeron tanto CEE como ACE, en diferentes estadios tumorales, pero sin metástasis.

No hubo ningún estudio clínico randomizado sobre este tema. El grado de evidencia que arroja el meta-análisis es bajo para casi todos los resultados analizados. Los autores concluyen que la ETH laparoscópica se asocia con menor índice de complicaciones y una menor estadía hospitalaria en comparación con la ETH abierta. Para el resto de los parámetros (mortalidad operatoria, sobrevida a distancia, recurrencia, necesidad de transfusión sanguínea, positividad de márgenes de resección, número de ganglios resecaados), los resultados no muestran diferencias significativas. Se sugiere la necesidad de estudios randomizados para aclarar estos puntos.

En un estudio multicéntrico, prospectivo de fase II se estudiaron 104 pacientes con displasia de alto grado y cáncer de esófago de tercio medio o inferior. Se realizó Ivor Lewis mini-invasivo, demostrando un procedimiento factible y seguro con una mortalidad perioperatoria de 2,1% y buen resultado oncológico¹⁴⁷.

Otro estudio importante involucra 222 esofagectomías con movilización toracoscópica, con una mortalidad operatoria de 1,4% y 7 días promedio de estadía hospitalaria, lo cual es menor a los resultados de la cirugía abierta para la institución. Sin embargo, el estudio aclara que el 62% de los pacientes presentaban enfermedad en estadio temprano¹⁴⁸.

En un estudio multicéntrico randomizado publicado en Lancet, de 115 pacientes con cáncer de esófago y de la UGE, a los que se les realizó esofagectomía mini-invasiva, tuvieron un significativo menor índice de infecciones respiratorias comparado con el grupo de esofagectomías abiertas. El resto de los parámetros fueron similares. Destaca el estudio los beneficios a corto plazo del abordaje mini-invasivo¹⁴⁹.

En 2018 se publica un trabajo que compara también la cirugía mini-invasiva del esófago con la cirugía abierta, de un centro de referencia de alto volumen del Instituto Karolinska de Suecia¹⁵⁰. Se estudian 366 casos consecutivos tratados por cáncer de esófago y de la unión gastro-esofágica entre 2007 y 2017. Se comparan los resultados con registros del centro. Se concluye que la cirugía mini-invasiva se asocia a menor sangrado y tiempo operatorio. Se evidencia, además, que se reduce significativamente el riesgo de complicaciones perioperatorias (28,4% vs 38,2% de complicaciones mayores). La estadía hospitalaria se redujo en 10 días promedio en el grupo mini-invasivo. El número de ganglios resecaados, el porcentaje de R0 y la sobrevida a largo plazo, fue mejor en el grupo de cirugía mini-invasiva, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Existe en curso actualmente un estudio holandés, multicéntrico randomizado (Traditional invasive vs minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial. TIME-trial)¹⁵¹. Se incluyen tanto CEE como ACE y AC de la UGE Siewert 1. El brazo mini-invasivo incluye disección toracoscópica en posición prona, más disección laparoscópica del tiempo abdominal y anastomosis en el cuello. La técnica abierta consiste en un triple abordaje con toracotomía derecha. Los objetivos primarios del estudio son medir las complicaciones respiratorias en las primeras dos semanas de la cirugía mediante confirmación clínica, radiológica y por cultivo de expectoración. Los objetivos secundarios son comparar tiempo operatorio, pérdida sanguínea, porcentaje de conversión, estadía hospitalaria, calidad de la pieza (márgenes y ganglios), y resultados oncológicos. La hipótesis del trabajo se basa en que la literatura muestra un promedio de 57% de complicaciones respiratorias en la esofagectomía abierta y de 29% en la esofagectomía mini-invasiva. Se calcula, luego de considerar los pacientes potencialmente perdibles, una muestra necesaria de 60 casos por brazo. Los resultados de este estudio randomizado quizás arrojen evidencia de calidad a favor de la cirugía mini-invasiva.

A la fecha además hay publicaciones comparando la cirugía mini-invasiva "tradicional", con la esofagectomía por robot. Un estudio multicéntrico chino compara los resultados de 42 pacientes a los que se le realiza resección esofágica asistida con robot con 42 pacientes resecaados mediante esofagectomía mini-invasiva. No es un trabajo randomizado, pero compara 2 grupos de características similares. Una de las conclusiones más interesantes del trabajo es que el grupo asistido por robot logró un número total mayor de ganglios, un número mayor de ganglios recurrenciales derechos y abdominales en comparación con el grupo mini-invasivo. El grupo asistido por robot además tuvo menor pérdida de sangre, aunque un mayor tiempo operatorio. No hubo diferencias en el porcentaje de complicaciones mayores ni estadía hospitalaria en los grupos. Concluye el informe que son necesarios estudios randomizados para validar estos resultados⁶.

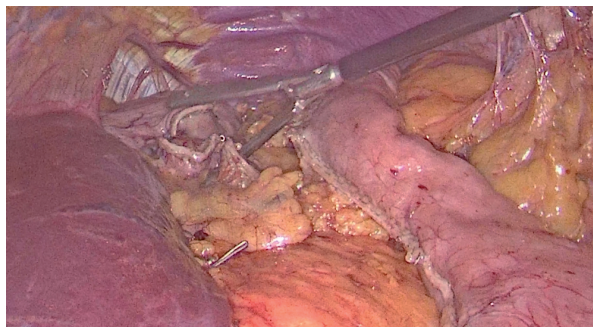
En suma, como podemos ver, en 2019, todavía no hay evidencia contundente que arroje recomendaciones de tipo IA respecto al mejor abordaje.

En la literatura existe una gran tendencia hacia los procedimientos mini-invasivos.

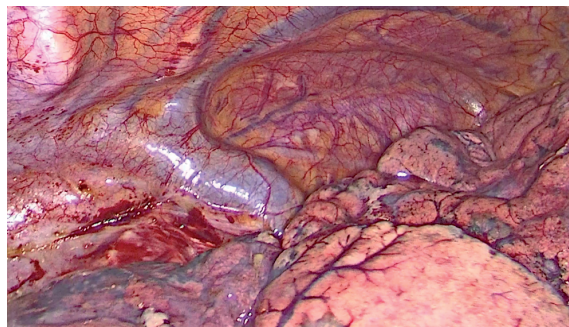
Como siempre, creemos que los diferentes grupos deben adecuar la evolución de sus técnicas a parámetros razonables vinculados a la experiencia progresiva, volumen operatorio, disponibilidad institucional, y de ser posible, incluir estos avances en estudios comparativos.

Creemos que también es totalmente válido, hasta que evidencia contundente diga lo contrario, continuar realizando el abordaje al que el equipo está más habituado, y con el que obtiene los mejores resultados. Sea este abierto, híbrido, mini-invasivo o robótico.

Este aspecto es uno de los más importantes motivos por lo que se debe insistir en la creación de "Centros de Referencia" de cirugía esofágica.



Tiempo abdominal laparoscópico



Visión toracoscópica de mediastino posterior

9.4.4 Tratamiento del Cáncer de Esófago metastásico o recidivado.

Los pacientes con cáncer de esófago o de la unión gastro-esofágica metastásico pueden ser considerados para diferentes opciones de tratamiento, generalmente paliativo, dependiendo del estado biológico individual.

Una alternativa para el tratamiento de la disfagia es la utilización de R_ö-Q_t, en pacientes aptos del punto de vista general. Un estudio mostró buena paliación de la disfagia en 91% de los pacientes con cáncer avanzado, con un 67% de ellos que no requirieron mas intervenciones hasta la muerte¹⁵².

Como adición a este tipo de terapias, algunos trabajos muestran que además se logra una mejoría en la sobrevida. El tratamiento en base a cisplatino y R_ö mejoraría el porcentaje de sobrevida a 5 años¹⁵³.

En terapia paliativa, para el ACE, nuevos regímenes basados en oxiplatino/fluoropirimidina son una alternativa al esquema clásico de cisplatino/5Fu. Inclusive si el paciente puede tragar, el 5Fu intravenoso puede ser reemplazado por cápsulas de capecitabine. Generalmente en ACE y de la unión GE se siguen similares recomendaciones que en el adenocarcinoma gástrico¹⁵⁴.

En CEE, el valor de la quimioterapia paliativa está menos demostrado. La combinación de drogas con cisplatino puede mejorar la respuesta, pero no la sobrevida global, en comparación con el tratamiento mono-droga.

Una dosis única de braquiterapia puede ser una buena opción, inclusive preferible a la R_ö externa en algunos casos. Se describe buena paliación de la disfagia, y según un estudio, menos complicaciones que la colocación de un stent metálico¹⁵⁵. La utilización de R_ö puede llevar a la formación de fístulas aero-esofágicas y/o estenosis. La presencia previa de las mismas en principio contraindicaría su utilización.

- Terapia molecular e inmunoterapia.

Existen pocos estudios randomizados que estudian la utilidad de las terapias biológicas en cáncer de esófago.

Según las recomendaciones de las guías del NCCN de 2018 y 2019, todos los pacientes con Adenocarcinomas avanzados loco-regionalmente, tumores recurrentes o metastásicos de esófago o de la unión GE, son candidatos a valoración de la sobre-expresión del HER2 mediante inmunohistoquímica (IHQ) o test de hidro-fluorescencia in situ (FISH).

	Expresión IHQ en espécimen de resección	Expresión IHQ en biopsia	Sobre-expresión HER2
0	No reactiva o reactividad en la membrana en < 10% de células tumorales	No reactividad en ninguna célula	Negativo
1+	Escasa reactividad de membrana en > del 10% de células tumorales. Células son reactivas solo en parte de la membrana	Racimo de 5 o más células con escasa reactividad en la membrana	Negativo
2+	De pobre a moderada reactividad en membrana basolateral o lateral, en > del 10% de las células	Racimo de 5 o más células con pobre o moderada reactividad de membrana lateral o basolateral.	Dudoso
3+	Fuerte reactividad en membrana lateral o basolateral en > de 10% de las células.	Racimo de 5 o más células con reactividad fuerte lateral o basolateral	Positivo

Criterios de expresión de HER2 según IHQ en ACE y de la unión GE.

En pacientes con ACE y de la unión GE metastásico o recidivado luego de terapia sistémica de primera línea, y con HER2 positivo, según las guías de la NCCN y de la Sociedad Europea de Oncología, se recomienda tratamiento sistémico con un régimen que incluya trastuzumab (recomendación IIb)¹⁵⁶.

La incorporación en el tratamiento perioperatorio del trastuzumab en pacientes con adenocarcinoma esófago-gástrico metastásico con sobre-expresión del HER2, tiene como base los resultados del ToGA (trastuzumab for gastric cancer) trial¹⁵⁷.

Existe un estudio randomizado, el INNOVATION-TRIAL, que evalúa pacientes con adenocarcinoma esófago-gástrico resecables, HER2 positivos, con PQT pre y post operatoria + trastuzumab solo o en combinación con pertuzumab. Otro estudio randomizado inglés en fase clínica II/III, está evaluando la eficacia del lapatinib (inhibidor tirosin kinasa que bloquea tanto la vía del HER2 como del receptor de factor de crecimiento epidérmico-EGFR), y del bevacizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del VEGFR- vascular endotelial growth factor receptor). Se utilizan estas drogas en pacientes con cáncer de esófago, unión gastro-esofágica y estómago, resecables, HER2 positivos. Este estudio randomiza pacientes para quimioterapia perioperatoria sola, en combinación con lapatinib, o en combinación con bevacizumab. Este último brazo del estudio fue cerrado en 2014 debido a la alta toxicidad con la adición de bevacizumab¹⁵⁸. Otro tipo de terapias biológicas como el inhibidor del ERFG, gefitinib, no demostraron efectividad en el tratamiento del cáncer de esófago recidivado. Hay estudios que demuestran aumento de la toxicidad del tratamiento sin mejoría en la sobrevida con el uso de estas drogas (cetuximab, panitumumab, gefitinib).

En un estudio clínico de fase II del grupo Quirúrgico-Oncológico del American College demostró que el 48% de los pacientes que recibieron inhibidores de ERFG en combinación con PQT convencional tuvieron toxicidad grado 4, y no mejoró su sobrevida media (19 meses), ni su porcentaje de sobrevida a 3 años (38,6%). Basados en estos datos, los inhibidores ERFG no están recomendados como terapia complementaria¹⁶⁰.

Existen comunicaciones con la utilización de Inhibidores de PD-1. La PD-1 es una proteína de las células T del sistema inmune que actúa inhibiendo la respuesta de estas células en su acción sobre células extrañas (tumoraes en este caso). Cuando esta proteína se une a su ligando, el PD-L1, inhibe a la célula T en su accionar anti tumoral. Muchos cánceres han mostrado tener positividad alta para PD-L1, lo cual explica su capacidad para evadir el sistema inmune. Los anticuerpos monoclonales dirigidos tanto al PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab), como su ligando, el PD-L1 (Atezolimumab, Avelumab, Durvalumab), bloquean la unión de ambos, y permiten la acción antitumoral del sistema inmune.

La FDA aprobó para el ACE y de la unión GE metastásico o recidivado el estudio IHQ con anticuerpos anti-PD-L1 en piezas de biopsia.

Los estudios de Inestabilidad Microsatelital (MSI) o de Desajuste de Reparación (Mismatch Repair. MMR) pueden ser considerados también cuando el paciente es candidato a terapias con inhibidores de PD-1.

Restan por supuesto resultados de estudios clínicos de peso que ratifiquen el valor de estas terapias.

En 2016 se lanzaron tres estudios clínicos prospectivos estudiando la utilización de inhibidores PD-1/PD-L1, en combinación con radio-quimio terapia neoadyuvante.

Un estudio alemán incluyó durvalumab (anti PD-L1) a la combinación de capecitabine/oxiplatino y radioterapia en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado.

La Clínica Mayo lanzó un estudio con pembrolizumab (anti PD-1) en combinación tanto con R0-PQT neoadyuvante (CROSS), como con régimen perioperatorio de PQT, sin R0 (FOLFOX). Esto se indica en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión GE avanzados.

Por último, la farmacéutica Bristol-Myers Squibb financia un estudio randomizado en fase III utilizando nivolumab adyuvante en pacientes con cáncer de esófago y de la unión GE resecables, que no lograron una respuesta patológica completa luego de R0-PQT y esofagectomía.

Los resultados de estos estudios pueden marcar nuevos caminos en la inmunoterapia para el cáncer de esófago y de la unión GE.

9.4.5 Tratamiento paliativo

Aproximadamente 2/3 de los pacientes a los que se les diagnostica cáncer de esófago, tienen una enfermedad avanzada irresecable. Esto se traduce en un mal pronóstico, con una media de sobrevida a 5 años del 15/20% según cifras de Estados Unidos y 12% en cifras europeas. En nuestro medio, como sabemos, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (EIII y EIV). Inclusive pacientes sin enfermedad metastásica, pueden no ser candidatos a tratamientos pretendidamente curativos, sea por su extensión lesional loco-regional o por su mal estado biológico general condicionado por comorbilidades.

La mayoría de estos pacientes vivirán menos de 6 meses.

Estas consideraciones explican claramente porque la medicina paliativa ocupa un lugar fundamental en el tratamiento del cáncer de esófago.

En este estadio de la enfermedad, la disfagia obstructiva es el principal síntoma a paliar.

Pero el equipo que maneja estos pacientes debe considerar además otros síntomas que pueden alterar la calidad o cantidad de vida en esta etapa final de la enfermedad.

Manejo Paliativo en Cáncer de esófago

- Disfagia
- Sangrado digestivo
- Problemas nutricionales
- Fístula aero-digestiva
- Dolor vinculado a Secundarismo visceral o a mediastinitis neoplásica
- Manejo psicológico paciente oncológico
- Manejo familiar

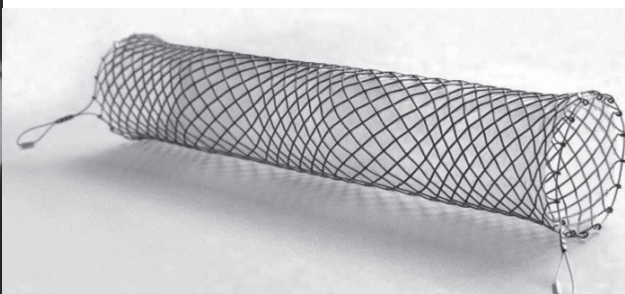
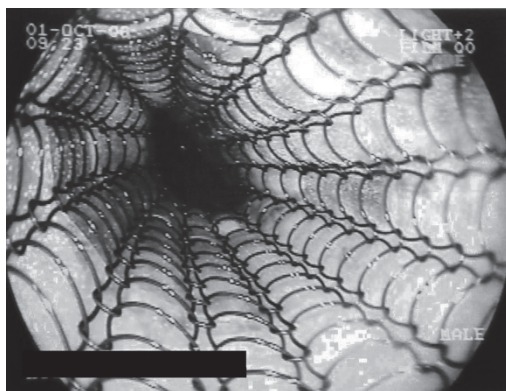
a) Manejo de la disfagia

Este síntoma, es por lejos, el más frecuente que requiere paliación. Su aparición traduce el compromiso de por lo menos 2/3 partes de la circunferencia del órgano, y generalmente es progresiva. La obstrucción luminal a su vez se acompaña de síntomas molestos que también alteran la calidad de vida de los pacientes, como las regurgitaciones esofágicas y la odinofagia.

Las opciones terapéuticas paliativas para estos casos incluyen la colocación endoscópica de stents trans-tumorales, la radioterapia (externa o en forma de braquiterapia), la quimioterapia y la terapia fotodinámica. Todas estas técnicas buscan como objetivo principal la repermeabilización de la luz esofágica para permitir retomar la vía oral del paciente. Como opción o paralelamente a lo anterior se pueden plantear terapias de aporte nutricional complementario como la realización de gastrostomías o yeyunostomías.

Está descripta la técnica de tubo gástrico retroesternal con anastomosis esófago-gástrica en cuello con el objetivo de bypassar la lesión. La morbi-mortalidad del procedimiento, y el desarrollo de las opciones antes mencionadas, llevaron progresivamente a la desaparición de esta técnica.

La utilización de stents metálicos auto expandibles se universalizó, y reemplazó progresivamente a los stents plásticos rígidos. El stent metálico puede lograr un diámetro luminal de 16 a 24 mm, logrando una buena paliación de la disfagia, especialmente si se compara con los anteriores.



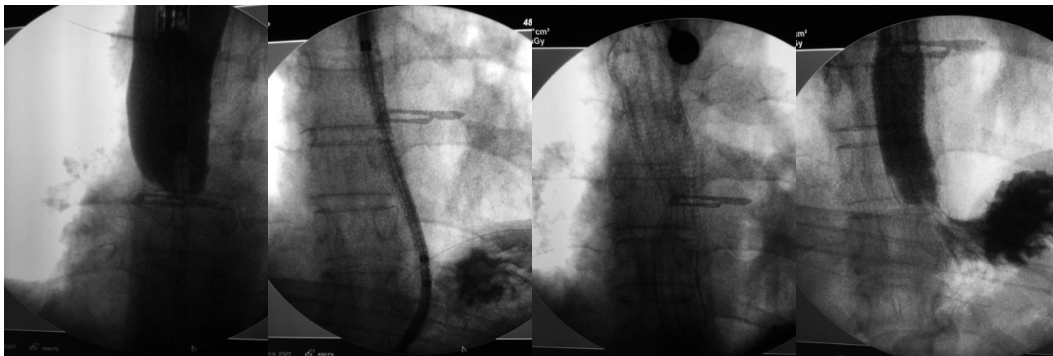
Stent metálico autoexpandible

Es importante considerar el diámetro y longitud del stent necesario para cada caso. Los estudios de imagen preoperatoria ayudan generalmente a prever esta variable. Idealmente debe cubrir toda la longitud del tumor, y no extenderse demasiado en el sector proximal del esófago. Esto, explicado por la inervación somática del tercio superior del esófago, generalmente de acompañía de dolor o sensación de cuerpo extraño, lo que lleva a una mala calidad de paliación. No es un procedimiento adecuado para tumores estenosantes de tercio superior. La otra consideración a tomar en cuenta es que el stent no se extienda demasiado hacia la luz del estómago, lo cual puede generar lesiones de apoyo y úlceras por impactación.

La migración, sobre todo distal del stent puede ser un problema. Generalmente, los dispositivos más modernos presentan una forma de copa proximal, que facilita el anclaje y evitan la migración. Son más estables los stents de cuerpo esofágico. Tienen más posibilidades de migración los que traspasan la unión gastro-esofágica.

Durante años, se utilizaron los stents metálicos no cubiertos, pero el crecimiento tumoral o la hiperplasia tisular llevó en muchos casos (20 a 30%), a la re-estenosis luminal. Los dispositivos más usados actualmente son o parcialmente o totalmente recubiertos, para evitar que la hiperplasia tisular o el crecimiento tumoral obstruyan su luz. Quizás, la contrapartida a esta cualidad es que los stents totalmente cubiertos tienen un porcentaje de migración mayor que los parcialmente cubiertos o los sin cobertura.

Luego de la colocación del dispositivo, su correcta posición puede ser chequeada y documentada mediante placa simple o estudio contrastado de bario o contraste hidrosoluble.



Stent Metálico auto-expandible

El porcentaje de éxito en la colocación de stents puede llegar al 100%. La paliación de la disfagia es muy buena, llevando a los pacientes inclusive a tolerar sólidos. Hay estudios prospectivos randomizados comparando diferentes stents, que muestran altos índices de éxito y comparables índices de complicaciones. Las complicaciones menores pueden ser frecuentes. Estas son sobre todo el dolor torácico o la sensación de cuerpo extraño, náuseas, vómitos o síntomas de reflujo gastro-esofágico. Estos síntomas generalmente se manejan con analgésicos y medidas anti-reflujo. Excepcionalmente el dolor torácico puede requerir el retiro o re-posicionamiento del stent. Las complicaciones severas del procedimiento son menos frecuentes, pero generalmente requieren re intervención endoscópica. Estas son hematemesis, migración, impactación de alimentos, hiperplasia tisular o sobre-crecimiento tumoral. Son poco comunes pero graves la perforación esofágica y la fístula esófago-aérea.

- Otras opciones

Asociado o no a la colocación de stents, existen otras opciones terapéuticas para el manejo de la disfagia. Estas son la Quimioterapia, la Radioterapia externa o intraluminal, y la terapia fotodinámica.

La braquiterapia permite a los pacientes obtener los beneficios de la radiación, con necrosis tumoral y reepitelización de la luz del esófago, sin los efectos adversos de la radiación sobre los órganos vecinos. Los catéteres de braquiterapia actuales ofrecen una alta dosis de radiación en contigüidad a la punta del catéter. La posibilidad de curación con esta terapia es mínima, con escasos casos publicados, pero con criterio paliativo logra buenos resultados para la disfagia que oscilan entre 50-80%. Un estudio de 2002 demostró que la braquiterapia con dosis altas fraccionadas en más de 200 pacientes, logró satisfactoria mejoría de la disfagia, con 10% de complicaciones en forma de estenosis o fístula¹⁶⁴. Opciones más modernas de la utilización de braquiterapia son la combinación de Iridio 192 + hipertermia local. Se demostró in vitro un aumento de la penetración de la terapia rádica con una temperatura de 42 a 44 grados. Por otro lado, se investigó también la utilización de endoprótesis impregnadas con radionúclidos, lo que permitiría suministrar mayores dosis locales de radiación¹⁶⁵.

La terapia fotodinámica es un proceso que consta de 2 etapas. En la primera, se inyecta un fotosensibilizador por vía intravenosa, y en la segunda, a las 48 horas, por vía endoscópica, se suministra un haz de luz. El fotosensibilizador absorbe la energía lumínica, y mediante una reacción fotoquímica, produce la necrosis tumoral. La paliación de la disfgia suele verse a los 5-7 días de iniciado el tratamiento. En algunos centros, se considera esta opción como alternativa a la colocación de stents, o ante la estenosis de los mismos por sobrecrecimiento tumoral o hiperplasia tisular. Las desventajas de este tipo de terapias es el costo y la fotosensibilidad. Algunos estudios comparan la utilidad de la terapia fotodinámica vs la repermeabilización tumoral con laser Nd:YAG, arrojando resultados similares¹⁶⁶.

Así como se mencionó para el tratamiento de la enfermedad persistente o metastásica, la utilización de terapia biológica con anticuerpos para receptores tumorales como el HER2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el c-MET (factor de transición mesenquimo-epitelial), está siendo utilizada. La base, es la frecuente sobre- expresión de estos receptores en tejido tumoral esofágico y de la unión gastro-esofágica. Estudios de fase III muestran respuesta de agentes contra receptor HER2, cuando se demuestra su sobreexpresión en el paciente.

El rol preciso de estas terapias, como paliativas, aún no están definidas.

b) Manejo del sangrado

El sangrado digestivo macroscópico o microscópico que lleva a la repercusión hematológica, se ve hasta en el 10% de los pacientes con enfermedad avanzada.

El tratamiento paliativo del sangrado digestivo alto acepta múltiples terapias.

Destacamos:

- Endoscopía
 - o Electro, termo y/o fotocuagulación
 - o Plasma Argón
 - o Hemospray
 - o Inyección de sustancias vasoconstrictoras
 - o Utilización de clips
- Radiología intervencionista

Casi para todos los casos, la primera línea de tratamiento, ante un sangrado tumoral, es la endoscopía digestiva. Ésta brinda una variedad de recursos hemostáticos, que generalmente logran solucionar o contemporizar la complicación. La angiografía se utiliza como segunda línea de tratamiento, ante el fracaso de las terapias endoscópicas, y en el curso de un sangrado macroscópico, generalmente arteriolar. La cateterización selectiva del vaso que alimenta la lesión, seguido de la embolización del mismo con coils o pequeñas partículas oclusivas, es la técnica de elección. Se describe también la utilización de cianocrilato con este propósito. Debemos destacar que el sangrado arteriolar tumoral generalmente condiciona una situación de riesgo vital para el paciente.

La radioterapia externa o inclusive intraluminal puede ser útil en el manejo del sangrado tumoral.

c) Manejo de la Fístula aero-digestiva

La formación de una fístula esófago-traqueal o esófago-brónquica se ve en alrededor del 5% de los pacientes con cáncer de esófago avanzado. Esta fístula puede ser ocasionada por tres mecanismos diferentes:

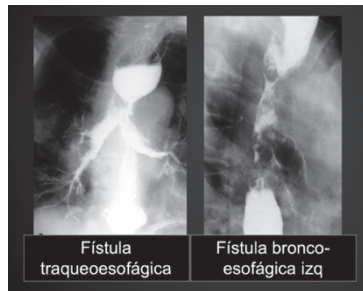
- Lo más frecuente, como extensión tumoral de la enfermedad neoplásica.
- Secundaria a R₀, por necrosis rádica de los tejidos.
- Secundaria a la colocación previa de un stent, generalmente vinculada a necrosis por presión.

El diagnóstico de fístula aero-digestiva condiciona la necesidad de acciones urgentes, ya que es una condición que pone en riesgo la vida, sobre todo por infecciones pulmonares.

El diagnóstico y localización de la fístula generalmente se confirma con radiología (EGD o TAC con contraste hidrosoluble). Hay que evitar la utilización de bario en estas instancias, ya que puede potenciar las complicaciones respiratorias.

El tratamiento de elección en estos casos es la colocación endoscópica de un stent totalmente o parcialmente forrado. Muchos informes retrospectivos y algunas series prospectivas muestran un alto índice de éxito, con cierre de la fístula con esta técnica (90%)¹⁶⁷. En estos estudios el índice de complicaciones varía entre 10 y 30%. Se logra de esta manera mejorar la calidad de vida del paciente, logrando una alimentación oral, con disminución significativa del riesgo de infecciones respiratorias.

En algunas situaciones se puede necesitar la colocación de un stent traqueal para complementar el tratamiento. El aumento de las complicaciones con esta técnica, condicionan que no sea de práctica habitual. Se indicarían cuando el paciente continúa con síntomas respiratorios pese a la correcta colocación del stent esofágico. Generalmente esto sucede cuando hay asociada una estenosis en el complejo tumoral/inflamatorio. Generalmente el stent de vía aérea no es cubierto. Las complicaciones son más frecuentes cuando existe la necesidad de colocar un doble stent o stent paralelo. Las complicaciones descritas más graves son la necrosis por isquemia, que agranda generalmente el orificio fistuloso y la hemorragia.



Fístulas aero-esofágicas

10. RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y PRONÓSTICO

La mortalidad neta por cáncer de esófago en Uruguay es de 6,35/100000 habitantes/año para hombres y de 1,94/100000 habitantes/año para mujeres. Estos son datos oficiales proporcionados por la comisión honoraria de lucha contra el Cáncer. En las gráficas que se muestran más abajo, se aprecia además una distribución geográfica de la incidencia y mortalidad según departamento. Se constata mayor incidencia en los departamentos del norte del país. Los datos oficiales no discriminan el tipo histológico.

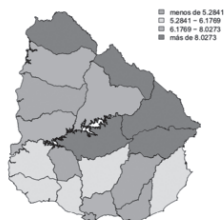
ESOFAGO (C15)

HOMBRES

MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY 2009 - 2013

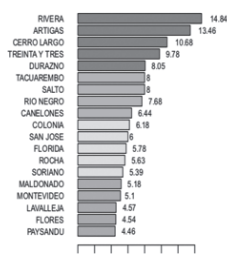
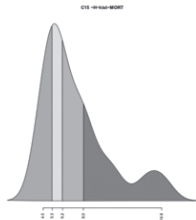
DISTRIBUCION DE CASOS Y TASAS POR DEPARTAMENTO

Departamento	Nº Casos en periodo	Tasa Ajustada*	Tasa Cruda
RIVERA	49	14,84	18,45
ARTIGAS	33	13,46	18,29
CERRO LARGO	35	10,88	17,55
TREINTA Y TRES	19	9,78	16,23
DURAZNO	19	8,05	13,47
TACUAREMBO	36	8,00	11,77
SALTO	31	8,00	10,15
RIO NEGRO	13	7,68	9,43
INTERIOR	536	7,18	11,32
CANELONES	122	6,44	9,64
TODO EL PAIS	770	6,35	9,78
COLONIA	37	6,18	12,29
SAN JOSE	27	6,00	10,00
FLORIDA	14	5,78	8,50
ROCHA	17	5,63	10,22
SORIANO	20	5,39	9,79
MALDONADO	32	5,16	7,81
MONTEVIDEO	334	5,10	7,83
LAVALLEJA	14	4,57	9,72
FLORES	6	4,54	9,72
PAISANDU	22	4,46	7,95



■ menos de 5,2841
 □ 5,2841 - 6,1768
 □ 6,1768 - 8,0273
 ■ más de 8,0273

DISTRIBUCION DE LAS TASAS AJUSTADAS *



*Tasa estandarizada por edad, población mundial estándar (casos x 100.000).

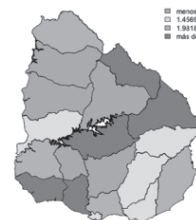
ESOFAGO (C15)

MUJERES

MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY 2009 - 2013

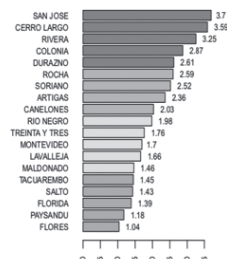
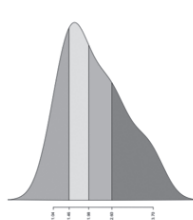
DISTRIBUCION DE CASOS Y TASAS POR DEPARTAMENTO

Departamento	Nº Casos en periodo	Tasa Ajustada*	Tasa Cruda
SAN JOSE	23	3,70	8,47
CERRO LARGO	16	3,59	7,33
RIVERA	26	3,26	7,58
COLONIA	18	2,87	5,71
ROCHA	7	2,61	4,86
SORIANO	13	2,52	6,28
ARTIGAS	8	2,36	4,29
INTERIOR	244	2,16	4,86
CANELONES	63	2,03	4,72
RIO NEGRO	5	1,98	3,68
TODO EL PAIS	387	1,94	4,53
TREINTA Y TRES	6	1,78	4,85
MONTEVIDEO	143	1,70	4,06
LAVALLEJA	6	1,66	4,00
MALDONADO	19	1,46	3,12
TACUAREMBO	9	1,45	3,92
SALTO	8	1,43	2,51
FLORIDA	7	1,39	4,11
PAISANDU	9	1,38	3,12
FLORES	2	1,04	3,15



■ menos de 1,4569
 □ 1,4569 - 1,9818
 □ 1,9818 - 2,8033
 ■ más de 2,8033

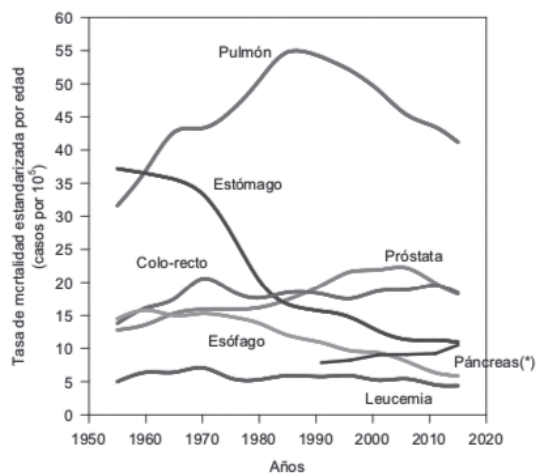
DISTRIBUCION DE LAS TASAS AJUSTADAS *



*Tasa estandarizada por edad, población mundial estándar (casos x 100.000).

Tanto la incidencia, como la mortalidad global por cáncer de esófago han ido disminuyendo en nuestro país, tendencia similar a lo que sucede en la mayor parte del mundo. Esta disminución de la incidencia global, se produce sobre todo a expensas de la variedad histológica del carcinoma epidermoide. La variedad Adenocarcinoma de esófago y de la Unión GE, a la inversa, sufre un aumento de la incidencia.

TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY HOMBRES - PERIODO (1953-2016). TASAS AJUSTADAS POR EDAD A LA POBLACION MUNDIAL POR 100000 HABITANTES.

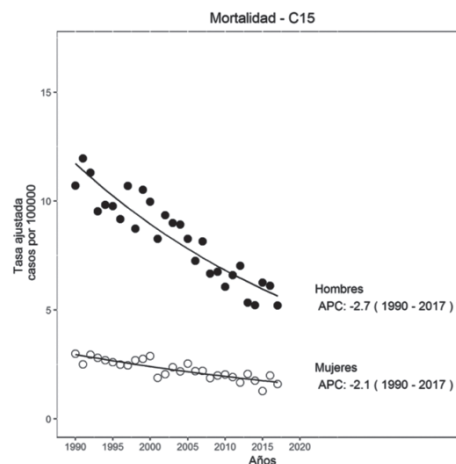


Modificado y actualizado de:
 "Cancer Mortality Trends in Uruguay 1953-1991"
 De Stefani E., Fierro L., Barrios E. and
 Ronco A. *Int. J. Cancer* 56:634-639 (1994)

(*) Datos disponibles solamente desde el período 1989-1993

Fuente: Registro Nacional de Cáncer (CHLCC)

MORTALIDAD EN URUGUAY CANCER DE ESOFAGO CIE-O 3ª Ed.: C15



Registro Nacional de Cáncer

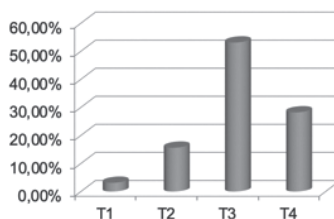
Ahora, si establecemos una relación entre la incidencia anual de la enfermedad, y su mortalidad, podemos ver, que no se aprecia un distanciamiento entre las dos curvas. Esto podría sugerir que, pese a el avance en las diferentes modalidades terapéuticas, no se aprecia un impacto evidente en la disminución de la tasa bruta de mortalidad.

En Uruguay esto se explica por varios factores a destacar. En primer lugar, sigue siendo alta la proporción de diagnósticos en etapas avanzadas de la enfermedad. Cuando el diagnóstico se realiza por los síntomas, casi todos los pacientes tienen por lo menos una enfermedad loco-regionalmente avanzada. Al ser una patología de relativa baja incidencia, como dijimos, el screening endoscópico poblacional no esta justificado.

El segundo factor que explica la alta mortalidad global del cáncer de esófago, es la agresividad propia del mismo. Es un cáncer altamente linfófilo, agresivo en lo regional y que presenta en la mejor de las series no más de 30-40% de RPC a los tratamientos multimodales. Como analizamos más arriba, el grado de positividad ganglionar luego de la resección oncológica, predice un peor pronóstico. Como corte se establece la positividad de más de 4 ganglios o un porcentaje mayor al 20% de positividad en relación al número total de ganglios. Estos dos factores se relacionan con una peoría en la sobrevida global a 5 años, Como tercer factor, podemos añadir la morbi-mortalidad de una cirugía compleja.

RESULTADOS. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- T1: 3,1 % (3/51)
- T2: 15,6% (8/51)
- T3: 53,1% (27/51)
- T4: 28,2% (14/51)



Santiago, P. Beraldo, G. Varela,
 M. Reyes, S. Cubas, S. Taroco, L.
 Cirugía del cáncer de Esófago, 10 años
 de experiencia en el hospital central de
 las FFAA. Trabajo presentado en el 64
 Congreso Uruguayo de Cirugía.
 Noviembre 2013. Montevideo.

Más del 80% de los tumores resecados fueron T3 o T4

A nivel internacional, independientemente de los avances en el diagnóstico temprano y las mayores tasas de reseccabilidad, el pronóstico del cáncer de esófago, sigue teniendo números no muy buenos. Es decir, por ejemplo, el promedio de sobrevida a 5 años oscila entre el 15 y 34%. Esta sobrevida global está correlacionada con el grado de respuesta patológica del tumor a las terapias neoadyuvantes. Pacientes que presentan enfermedad con RPC tienen una sobrevida a 5 años mayor al 50%. La respuesta patológica parcial tiene una sobrevida a 5 años del 38% y los no respondedores del 19%¹⁶⁸.

La Sociedad Americana Contra el Cáncer obtiene información relativa a la supervivencia, de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por su sigla en inglés). El SEER no agrupa a los cánceres según el sistema TNM de la AJCC, sino que los agrupa por etapas de la enfermedad (etapa 1, enfermedad localizada, etapa 2 enfermedad regional, etapa 3 enfermedad distante).

- Localizado: T1, T2, T3, N0, M0 (Estadio I y II del sistema AJCC)
- Regional: T4, N1, N2 o N3
- Distante: M1 (estadio IV)

Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
Localizado	45%
Regional	24%
Distante	5%
Todas las etapas SEER combinadas	19%

Estas tasas de supervivencia, pueden distar en algo a las presentadas en las mejores series de centros de referencia. Tienen la virtud de traducir resultados poblacionales que reflejan más objetivamente la realidad.

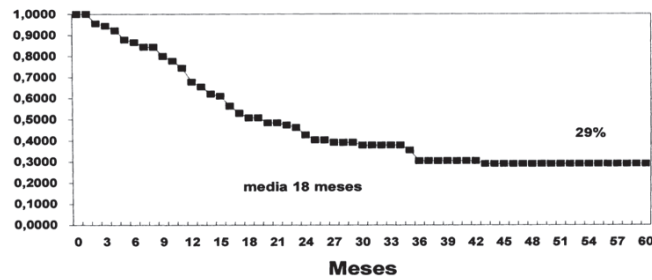
Las tasas de supervivencia no distinguen los diferentes tipos histológicos, aunque en general, el adenocarcinoma de esófago y de la unión GE, tiene un pronóstico ligeramente mejor.

Son datos retrospectivos de por lo menos 5 años.

Analizando la literatura, los porcentajes de sobrevida global en función del estadio, varían levemente según los datos occidentales o orientales. En la siguiente tabla se muestran cifras de diferentes autores, en relación al estadio. Se refieren a sobrevida a 5 años.

	Según Autor	%	Según Clasificación Estado evolutivo	Rango %
Occidente	Jamieson	21	I	30 - 50
	Rice	25	IIa	15 - 30
	Orringer	27	IIb	5 - 15
	Altorky	23	III	0 - 5
	Watson	23	IV	0 -
Oriente	Nishimaki	42	I	56 - 66
	Jae III	28	IIa	38 - 40
	Ando	45	IIb	27 - 49
	Shang	30	III	13 - 15
	Ide	44	IV	0 - 7

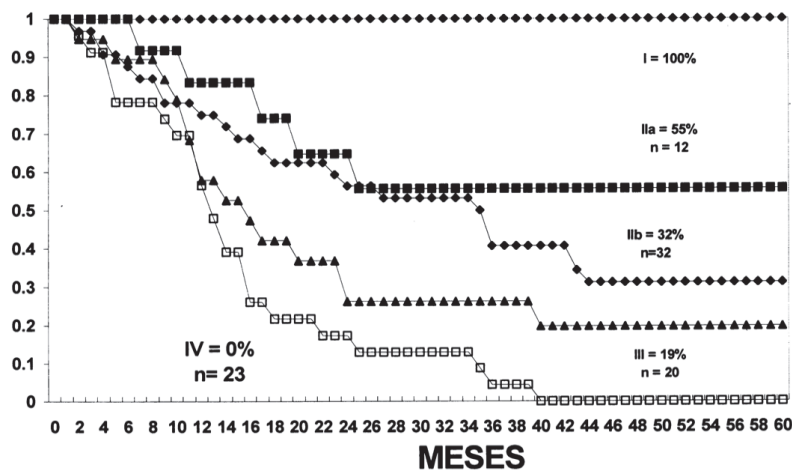
Con respecto a la realidad regional, destacamos un trabajo chileno de los doctores Braghetto y Csendes . Analizan los resultados evolutivos en 108 resecciones esofágicas, con un 90% de seguimiento. La sobrevida global del grupo fue del 74% al año, 35% a los 3 años y 29% a 5 años.



Sobrevida a 5 años. Pacientes resecaados. Braghetto-Csendes

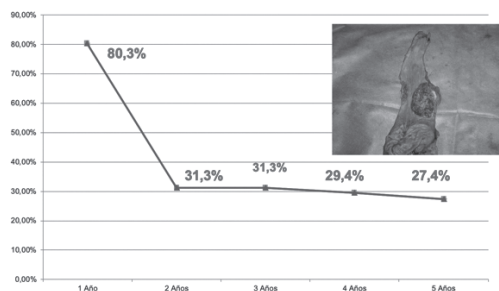
Hay que aclarar que esta gráfica de sobrevida excluye a los pacientes no operados, por lo tanto, debemos considerar una sobrevida global para todos los estadios, un poco peor. Según este trabajo, la sobrevida a 5 años no mostró diferencias significativas según el tipo histológico.

La sobrevida según estadios se muestra en la figura siguiente.



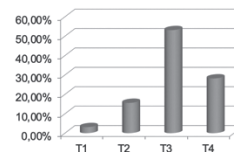
Respecto a los datos nacionales, sobre 51 resecciones esofágicas realizadas en un período de 10 años en el Hospital Central de las FFAA de Montevideo, la sobrevida global fue de 80% al año, cayendo luego a 27,4% a los 5 años para todos los estadios. Se destaca un mayor porcentaje de carcinomas epidermoides en la serie, y más del 80% de los tumores loco-regionalmente avanzados (T3 o T4).

Resultados Oncológicos
Sobrevida a 5 años



RESULTADOS. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- T1: 3,1% (3/51)
- T2: 15,6% (8/51)
- T3: 53,1% (27/51)
- T4: 28,2% (14/51)



11. EXPERIENCIA NACIONAL EN CIRUGÍA DE RESECCIÓN ESOFÁGICA POR CÁNCER EN UN CENTRO

Con el objetivo de ilustrar de forma concreta la realidad uruguaya en lo referente a la cirugía de resección esofágica por cáncer, presentamos el resumen de una serie perteneciente al centro donde trabajan los autores del relato.

Se muestra la experiencia de la Seccional de Cirugía Esófago-Gástrica del Hospital Central de las FF.AA. en la cirugía del cáncer de esófago, analizando la morbi-mortalidad operatoria y la sobrevida global de los pacientes resecados. Se intenta demostrar que la cirugía resectiva es posible en nuestro medio, con resultados aceptables y comparables en algunos parámetros a los centros de referencia a nivel mundial.

Pacientes y Métodos: se trata de un estudio descriptivo en donde se analizan 78 casos consecutivos de cirugía de cáncer de esófago en el periodo comprendido entre el año 2003 y el año 2018 (15 años). Se valoran los aspectos perioratorios, táctica operatoria, morbi-mortalidad y sobrevida.

Resultados: De los 78 pacientes operados, en 61 se realizó una esofagectomía casi total, 40 por vía transhiatal y 21 por vía transtorácica. Los 17 restantes no se resecaron, realizándose 5 tubos gástricos retroesternales y 12 gastrostomías. La mortalidad global en los pacientes resecados fue de 9,8% (6/61). En la esofagectomía transtorácica fue de 14,2% (3/21) y de 7,5% (3/40) en la esofagectomía transhiatal. Destacamos que, en el último quinquenio de la serie, los procedimientos transtorácicos, fueron por toracoscopia (3 casos). La conducta actual del servicio es a reemplazar la esofagectomía transhiatal (procedimiento más utilizado), por el abordaje híbrido, con disección toracoscópica del esófago mediastinal.

Las complicaciones más frecuentes fueron las respiratorias.

La falla de sutura se produjo en 8,1% (5/61), expresándose clínicamente como fistula salival en 4,9% (3/61) y mediastinitis en 3,2% (2/61). La lesión recurrencial se demostró en 6,5% (4/61). La estenosis anastomótica en 31,14% (19/61). En 14 se trató de estenosis cicatrizales que fueron dilatadas endoscópicamente y en los 5 restantes se trató de una recidiva tumoral.

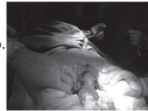
La sobrevida en pacientes resecados fue de 80,3%, 31,3%, 31,3%, 29,4%, 27,4%, al año, a los 2, 3, 4 y 5 años respectivamente. En pacientes no resecados fue de 4 meses.

Discusión: la relación inversa entre morbi-mortalidad operatoria y volumen del centro de tratamiento, en cirugía de resección esofágica, es un hecho casi unánimemente aceptado. En nuestra seccional se han logrado cifras comparables a los centros de referencia mediante la centralización de esta cirugía. Respecto a los resultados oncológicos, se logró una sobrevida a 5 años del 27,4%. Estas cifras están por debajo de las referencias bibliográficas que analizan este aspecto. La comparación según estadios al momento del diagnóstico (estadios más avanzados en nuestra serie quirúrgica) y la no protocolización de la neoadyuvancia en la primera parte de la serie, quizás expliquen estas diferencias. Si bien, debemos destacar, que, desde el inicio sistemático de la neoadyuvancia para todos nuestros pacientes, el número total de resecciones disminuyó. Nos encontramos analizando este aspecto. La mayor sensibilidad para la detección de metástasis que brinda el Pet Scan (solicitado sistemáticamente por los oncólogos), y la morbilidad intrínseca de los tratamientos complementarios en pacientes meioprágicos, explicarían el porcentaje menos de cirugías resectivas de esófago en el último quinquenio de la serie.

Conclusiones: creemos que en nuestro medio son reproducibles los resultados vinculados a morbi-mortalidad operatoria que postulan los centros de referencia. El camino para ello es la creación de grupos especializados, el tratamiento en estadios más precoces y la indicación de Radioterapia y Quimioterapia preoperatoria.

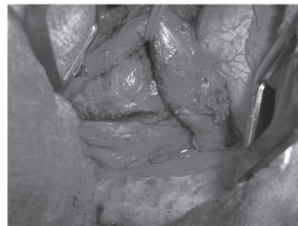
RESULTADOS

- Se resecaron 78% de los operados (61/78)
- 17 no resecados
 - 5 tumores proximales se operaron para gastrostomía
- 12 "irresecables"
 - Invasión traqueal.
 - Invasión venas pulmonares.
 - Diseminación hepática y pulmonar.
 - Infiltración extensa lóbulo pulmonar inferior izquierdo.
 - Diseminación ganglios celiacos.
 - Metástasis pleurales



RESULTADOS

- 61 resecciones esofágicas por cáncer
 - 40 ETH
 - 21 ETT (3 Video asistidas)



RESULTADOS

- Estadía Hospitalaria entre 10 y 60 días
- Estadía en CTI/CI entre 2 y 47 días

MORTALIDAD

- GLOBAL (6/78) 7,6%
- RESECADOS (6/61) 9,8%
 - ETH (3/40) 7,5 %
 - ETT (3/21) 14,2% . 3 Videoasistidas. 0%

RESULTADOS

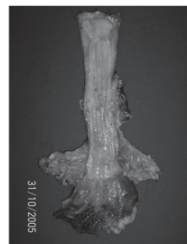
• Morbilidad

- Lesión recurrencial 4 (6,5%)
- Neumotórax 3 (4,9%)
- Derrame pleural 16 (26,2%)
- Atelectasia 22 (36%)
- Neumonía 9 (14,7%)
- Traqueo bronquitis purulenta 2 (3,2%).
- Falla sutura 5 (8,1%):
 - Fístula salival 3 (4,9%)
 - Mediastinitis 2 (3,2%)
- Estenosis 19/61 (31%)
 - 14 cicatrizales.
 - 5 recidivas.

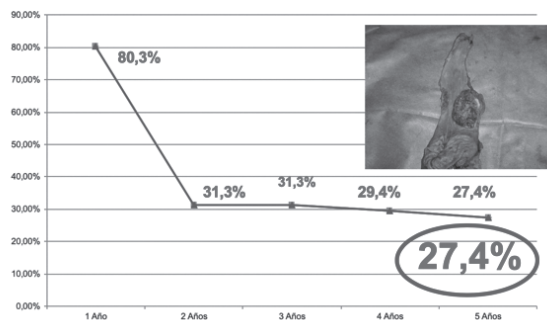
**Complicaciones
Mayores > 40%**

RESULTADOS. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- Promedio Ganglios Resecados 15 (5-45)
- Promedio Ganglios Colonizados 2 (0-15)



Resultados Oncológicos Sobrevida a 5 años



12. SITUACIÓN ACTUAL EN URUGUAY. ANÁLISIS DE LA ENCUESTA REALIZADA A LOS CIRUJANOS NACIONALES

Para complementar el análisis de este tema e intentar reflejar la realidad nacional respecto al manejo del cáncer de esófago, se realizó una encuesta a los cirujanos uruguayos.

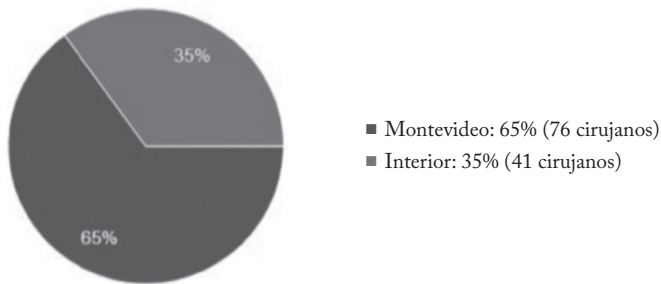
La misma se efectuó por vía electrónica a través de aplicaciones comunes que maneja la Sociedad Uruguaya de Cirugía. Básicamente el cuestionario se distribuyó por la cuenta de WhatsApp de la SCU y por correo electrónico a todos los socios.

El cuestionario involucra una serie de preguntas vinculadas con el manejo de esta patología, que cubre aspectos institucionales, médicos y técnicos.

Respondieron a la encuesta 117 cirujanos. 76 de ellos realizan mayoritariamente su práctica habitual en la capital Montevideo y 41 de ellos ejercen mayoritariamente en ciudades del interior del país. A su vez, nos pareció importante diferenciar a aquellos cirujanos que trabajan principalmente a nivel público, privado o a nivel universitario (Hospital de Clínicas).

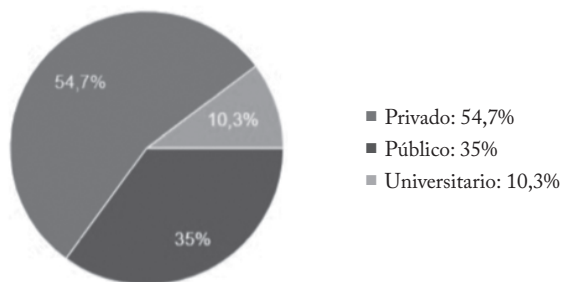
Lugar de ejercicio de la especialidad

117 respuestas

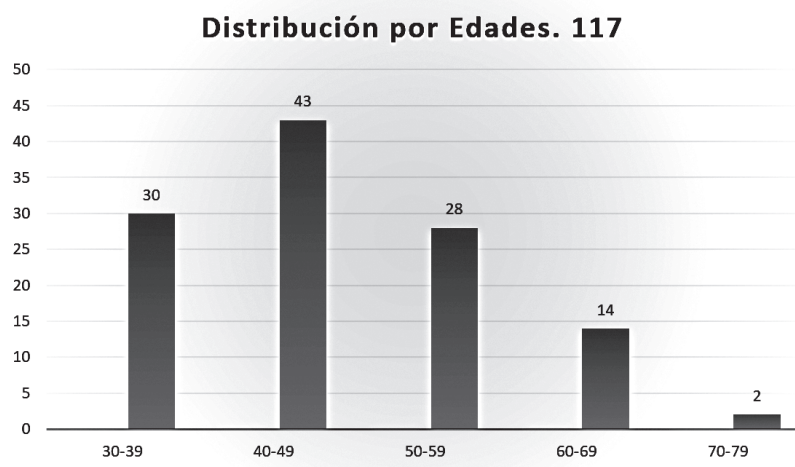


Lugar de ejercicio de la especialidad

117 respuestas



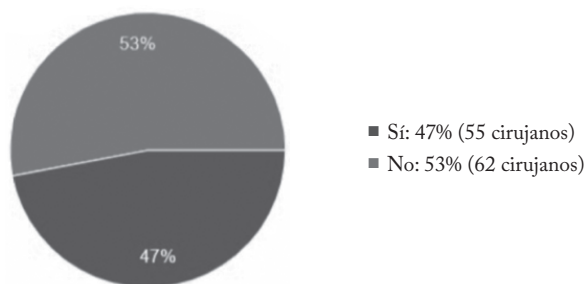
Los cirujanos que respondieron a la encuesta tienen entre 31 y 71 años. La gran mayoría son menores de 60 años. El grupo mayoritario de respuestas (43), se dio en los cirujanos entre 40-49 años.



Ante la pregunta de si realizaban cirugía de resección esofágica en su práctica habitual, 55 cirujanos (47%), respondieron que sí. La pregunta es amplia y no indica que se aclare si realiza cirugía de resección esofágica como cirujano principal o ayudante. De todas maneras, consideramos que es un número proporcionalmente alto de cirujanos, los que realizan cirugía de resección esofágica.

Realiza cirugía de cáncer de esófago en su lugar de trabajo

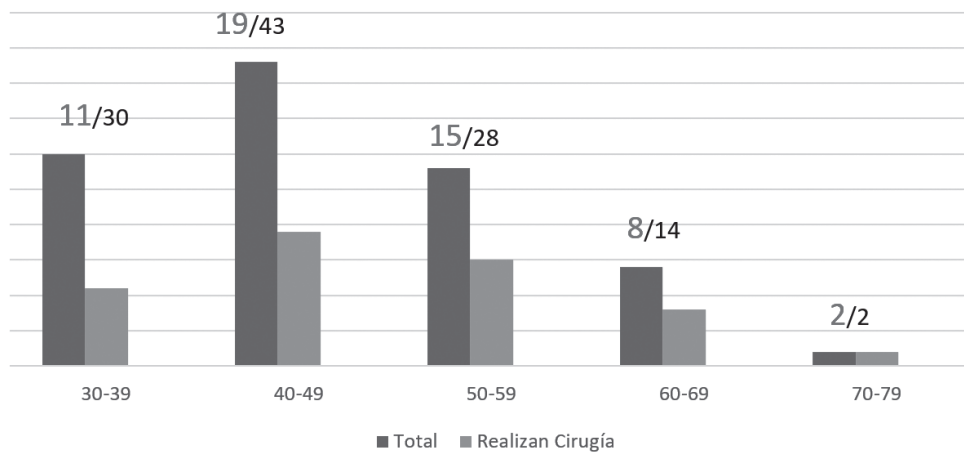
117 respuestas



Este dato es interesante de analizar, demostrando la gran dispersión de la cirugía de resección esofágica en los cirujanos nacionales. Como veremos más abajo, la gran mayoría de éstos, realiza menos de 5 procedimientos por año.

Respecto a las edades de los cirujanos que realizan cirugía de cáncer de esófago en Uruguay, éstas quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Edades de los cirujanos que realizan cirugía de resección esofágica



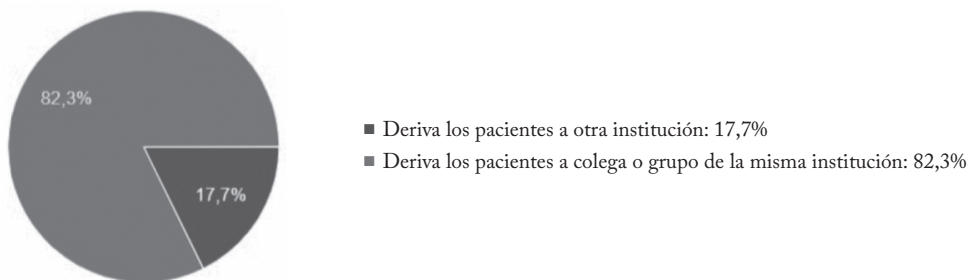
Podemos apreciar en la gráfica, que las edades de los cirujanos que realizan resección esofágica en Uruguay, se distribuyen en forma bastante homogénea. Es decir, 11 de los 30 cirujanos encuestados de entre 30 y 39 años, realizan cirugía esofágica. 19 de los 43 cirujanos de entre 40 y 49 años realizan cirugía de resección esofágica. 15 de los 28 del grupo etario entre 50 y 59 años y 8 de los 14 de entre 60 y 69 años. Los 2 cirujanos que respondieron, mayores de 70 años, realizan cirugía de resección esofágica.

Los cirujanos que respondieron que no realizan cirugía de resección esofágica, en el 82% de los casos, derivan a sus pacientes a colegas o grupos especializados dentro de la institución donde trabajan, y el 18% restante se ven obligados a derivar estos pacientes fuera de su institución.

Debemos destacar, que, dado el particular sistema de salud uruguayo, es muy difícil el intercambio de pacientes entre instituciones de asistencia privada. Generalmente la derivación de pacientes inter-institucionales se realiza a nivel público, y entre el interior y la capital.

**Realiza cirugía de resección esofágica?
Si la respuesta es NO**

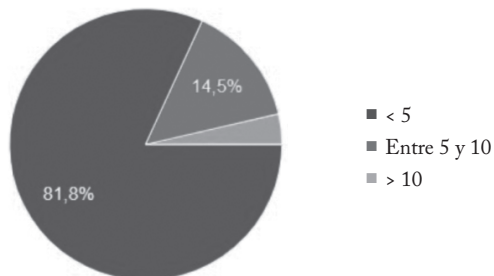
62 respuestas



Un dato muy interesante que arroja la encuesta, y que ilustra una realidad conocida en nuestro medio, es el número de cirugías que realiza promedialmente cada cirujano por año.

Cuántas cirugías de resección esofágica por cáncer realiza en el año

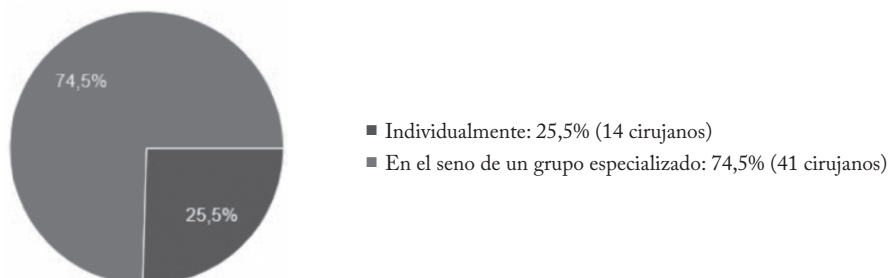
55 respuestas



Vemos en la gráfica, que el 80% de los cirujanos uruguayos que realizan cirugía de resección esofágica por cáncer, realizan menos de 5 resecciones por año. Solo 2 cirujanos de la encuesta realizan más de 10 cirugías de este tipo al año. 41 de los 55 cirujanos realizan estas cirugías en el seno de un equipo interdisciplinario de manejo, pero los restantes 14 manifiestan que manejan este tipo de cirugías en forma individual. Estos 14 cirujanos que manejan individualmente estos enfermos, son 11 de Montevideo, la mayoría trabajando a nivel privado, y 3 del interior, que también realizan su práctica a nivel de instituciones privadas. Se destaca que estos 14 cirujanos realizan todos menos de 5 cirugías de resección esofágica al año.

Cirujanos que realizan resecciones esofágicas Estos casos los maneja:

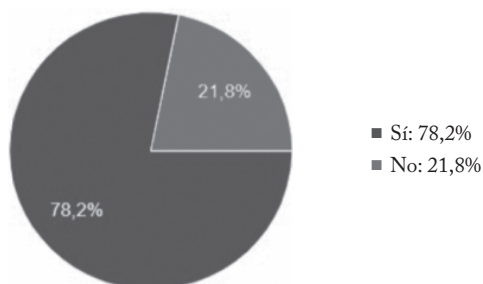
55 respuestas



Respecto a la forma de manejo de estos pacientes, en nuestro medio, debemos decir que 43 de los 55 cirujanos que realizan este tipo de cirugía, estudian a sus pacientes basados en protocolos preoperatorios. Los 12 restantes no utilizan protocolos preestablecidos de estudio.

Utiliza algún protocolo de Estudio Preoperatorio

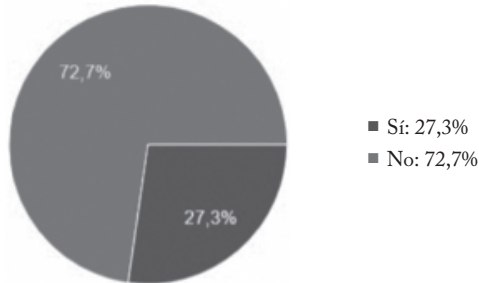
55 respuestas



Solo 15 de los 55 cirujanos encuestados cuentan o utilizan el Pet Scan como herramienta habitual en el estudio de sus pacientes. 17 de 55 cuentan o utilizan la eco-endoscopia en su práctica habitual.

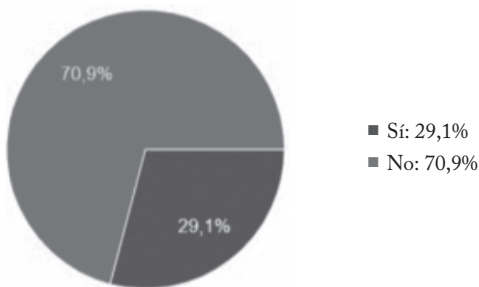
Utiliza en forma sistemática Pet Scan en la valoración de Estudio

55 respuestas



Utiliza en forma sistemática Ecoendoscopia para estadificación en tumores de bajo Estadio

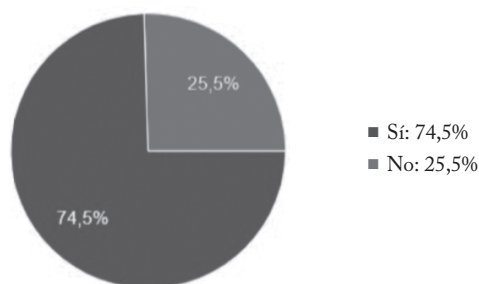
55 respuestas



41 de los 55 cirujanos, discuten sus pacientes, previo a la indicación terapéutica en el seno de un comité de tumores. Pero 14 de ellos, no cuentan o no utilizan el comité de tumores para la discusión de sus casos.

Sus pacientes son discutidos en Comité de Tumores antes de definir el tratamiento

55 respuestas

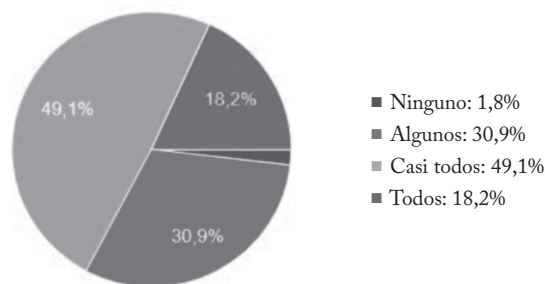


El 100% de los cirujanos considera a la neoadyuvancia dentro de sus estrategias terapéuticas.

Solo 10 de los 55 cirujanos refirieron que todos sus pacientes operados recibieron neoadyuvancia. 27 cirujanos refieren que casi todos sus pacientes la recibieron, 17 cirujanos, que algunos la recibieron, y un cirujano respondió que ninguno de sus pacientes recibió neoadyuvancia.

Que porcentaje de sus pacientes operados en los últimos 5 años recibieron neoadyuvancia

55 respuestas

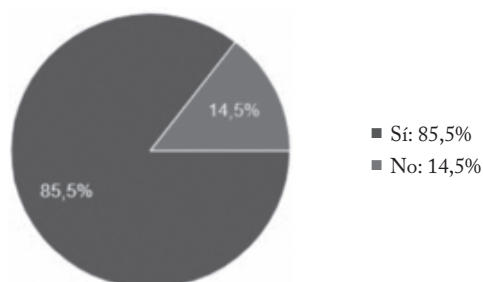


Con respecto a los aspectos técnicos de la cirugía, podemos decir:

- a) 14% (8 cirujanos) no varían su técnica ni táctica operatoria en función de la topografía y extensión de la lesión.
- b) 47,3% (29 cirujanos), realizan o realizaron procedimientos mini-invasivos para la resección esofágica
- c) La gran mayoría, el 92,7% prefieren realizar la anastomosis en el cuello. Solo 4 cirujanos prefieren anastomosar en el mediastino
- d) Casi el 70% (38) de los cirujanos consultados continúa realizando esofagectomías transhiatales.
- e) El 60% (33 cirujanos), realizan yeyunostomía sistemática

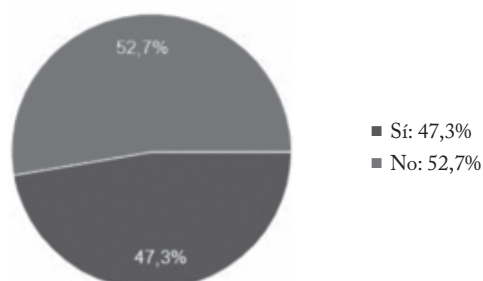
Con respecto a la técnica que elige para el tratamiento. Varía de acuerdo a la topografía y tamaño de la lesión

55 respuestas



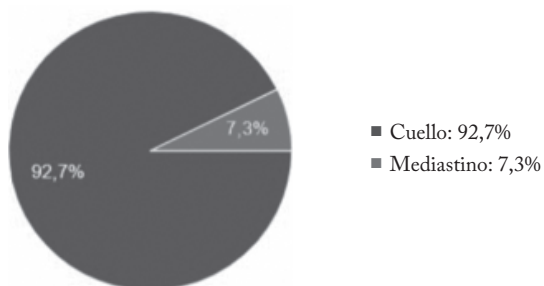
Ha realizado procedimientos mini-invasivos por cáncer de esófago

55 respuestas



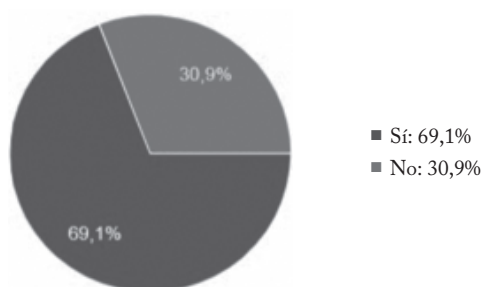
Dónde prefiere realizar la anastomosis esófago-gástrica

55 respuestas



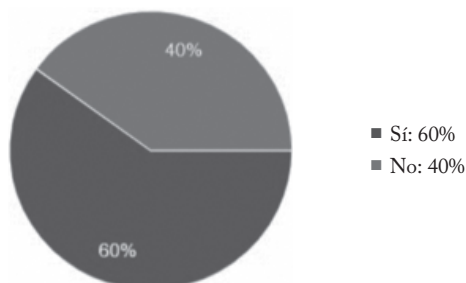
Realiza esofagectomías por cáncer transhiatales, si abordaje torácico

55 respuestas



Realiza sistemáticamente yeyunostomía

55 respuestas



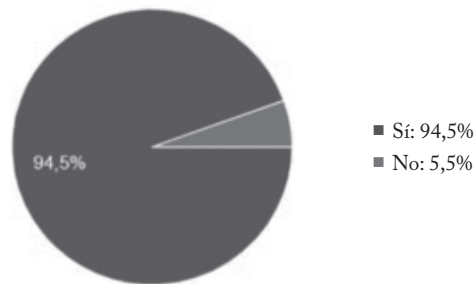
Para finalizar, se buscó la opinión de los cirujanos, respecto a si consideraban importante la centralización de este tipo de pacientes, para ser manejados por un equipo especializado. 52 cirujanos (94,5%), consideran importante la centralización de estos pacientes para su mejor manejo. 3 cirujanos no lo consideraron así.

Ante la pregunta de cual aspecto considera importante mejorar, para optimizar el tratamiento del cáncer de esófago, las respuestas fueron las siguientes:

- 1) Mejorar aspectos quirúrgicos: 1,8% (1 cirujano)
- 2) Mejorar el tratamiento sistémico: 3,6% (2 cirujanos)
- 3) Centralizar a estos pacientes: 38,2% (21 cirujanos)
- 4) Todas las opciones: 56,4% (31 cirujanos)

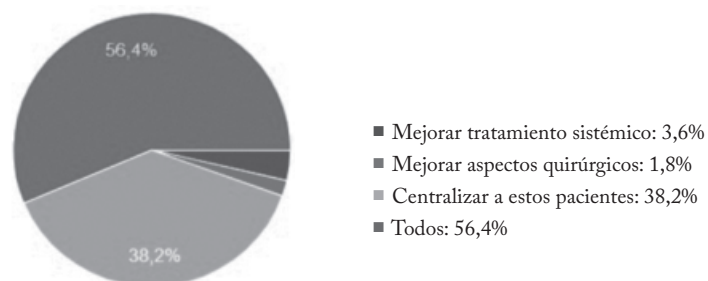
Considera importante que la cirugía del cáncer de esófago se centralice en grupos especializados

55 respuestas



A su criterio, qué aspecto cree necesario mejorar para lograr mejores resultados en el tratamiento del cáncer de esófago

55 respuestas



Análisis de la encuesta.

Como toda encuesta anónima, voluntaria y de preguntas en algunos casos cerradas, las limitaciones de sus resultados son grandes. Es decir, su valor es relativo. Pero creemos que nos permite obtener una visión de nuestra realidad, aunque parcial, que aporta insumos de interés.

Una de las principales limitantes es el número de cirujanos que respondieron. 117 cirujanos de un total aproximado de 400 cirujanos titulados en Uruguay. Esto genera un primer sesgo. Probablemente respondieron casi todos los cirujanos que realizan cirugía de resección esofágica o están vinculados con el manejo de este tipo de pacientes. Si bien esto es una suposición, convierte en relativo el dato porcentual del número de cirujanos que realizan este tipo de cirugías en relación al número total.

De todas maneras, 55 cirujanos respondieron que realizan cirugía de resección esofágica en Uruguay. Para un país de pocos habitantes, una primera conclusión obvia, es que impresiona un número demasiado alto. Y esto, queda refrendado, ante el dato de que más del 80% de estos cirujanos realiza menos de 5 procedimientos de resección esofágica al año. Como elementos positivos debemos destacar, que la mayoría de los cirujanos realizan esta cirugía en el seno de un equipo interdisciplinario de manejo y que la mayoría también utiliza protocolos preoperatorios. Se destaca también el concurso del comité de tumores como herramienta en la planificación terapéutica.

Solo 14 de 55 cirujanos refieren manejar estos pacientes en forma individual. Como elemento añadido, debemos mencionar que estos 14 cirujanos realizan todos menos de 5 procedimientos al año y que la mayoría se desempeñan en el ámbito privado. Realizar esta cirugía en forma esporádica y fuera de equipos interdisciplinarios de manejo, es algo que la evidencia desaconseja. Como insumo a este análisis, debemos decir que el sistema de salud nacional es compartimentado, y no facilita el intercambio de pacientes entre una y otra institución. Esto claramente limita uno de los objetivos deseables que es la centralización de este tipo de patologías.

Por otro lado, vemos que hay poca penetrancia dentro de los protocolos en cuanto a la utilización del Pet-scan y de la eco-endoscopia. Ambos estudios, como analizamos en su momento tienen un lugar importante en la valoración de los pacientes con cáncer de esófago y de la unión GE.

Todos los cirujanos consideran a la neoadyuvancia como posible herramienta terapéutica, lo cual es sin dudas un dato relevante, y que va en consonancia con los protocolos actuales de manejo. Alrededor del 70% de los cirujanos responde que todos o casi todos sus pacientes operados recibieron previamente neoadyuvancia. Solo un cirujano refirió que ninguno de sus pacientes operados había recibido neoadyuvancia.

Creemos que este aspecto fundamental en el tratamiento integral del cáncer de esófago y de la unión GE, esta influido por variables vinculadas al paciente y su enfermedad (estadio al momento del diagnóstico y estado biológico) y al sistema sanitario (protocolos, disponibilidad de métodos, etc).

En relación a los aspectos técnicos, la mayoría de los cirujanos (86%), adapta su técnica y táctica quirúrgica al estadio y topografía de la lesión. Creemos que es muy importante manejar varias opciones quirúrgicas, y no creemos que todos los pacientes puedan ser resueltos por un mismo procedimiento.

La cirugía mini-invasiva está adquiriendo en Uruguay cada día mayor relevancia en el manejo de estos pacientes, al igual que lo que sucede a nivel mundial. Casi la mitad de los cirujanos realizan o realizaron en algún momento técnicas mini-invasivas en sus pacientes. Destacamos la disección toracoscópica del esófago mediastinal, y el manejo laparoscópico del tiempo abdominal. La mayoría de estos procedimientos son combinados o híbridos, si bien existe experiencia aún no publicada de esofagectomía totalmente mini-invasivas. No hay experiencia en Uruguay de esofagectomía robótica.

La mayoría de los cirujanos prefiere realizar la anastomosis esófago-gástrica en cuello. Solo 4 cirujanos manifestaron que prefieren el procedimiento de Ivor-Lewis.

Por mucho tiempo en nuestro país, el procedimiento más utilizado fue la esofagectomía transhiatal. Casi el 70% de los cirujanos manifiesta que aún realiza este procedimiento. En nuestra experiencia personal, este abordaje fue el principal durante muchos años, pero actualmente fue reemplazado por la técnica híbrida que combina la disección toracoscópica del esófago torácico, sumado al abordaje convencional abdominal y de cuello. Y creemos que esta tendencia es creciente. La mayoría de los que respondieron realizan yeyunostomía sistemática en estos pacientes.

Por último, creímos importante conocer la opinión de los cirujanos nacionales en cuanto a la importancia o no de la centralización de la cirugía de resección esofágica, y que aspectos consideran claves para la optimización de los resultados.

La amplia mayoría (94,5%), considera importante la centralización de estos pacientes.

Este aspecto sería uno de los principales factores que mejoraría los resultados finales. También se destaca que la mejoría de la técnica quirúrgica y del manejo de los protocolos de tratamiento perioperatorio, mejorarían los resultados.

En suma, podemos decir como conclusión, que la protocolización del manejo y la centralización de estos pacientes en centros de referencia nacional o regional, serían la clave que logre mejorar los resultados finales en términos de morbi-mortalidad y sobrevida a 5 años.

13. CONCLUSIONES. EL FUTURO

Luego de todo lo analizado, podemos concluir, que el tratamiento del cáncer de esófago y de la unión GE, ha presentado variantes importantes en las últimas décadas, lo que modificó en parte la visión global pesimista clásica de esta enfermedad.

Estos cambios abarcan tanto aspectos generales de políticas de salud, institucionales, como específicos de manejo sistémico y quirúrgico.

Destacamos fundamentalmente

- Generalización de centros o grupos de referencia de manejo
- Protocolización de etapas diagnósticas y terapéuticas
- Protocolos de control y diagnóstico precoz en grupos de riesgo (Barrett, Acalasia, antecedentes previos de cáncer ORL, etc)
- Inclusión de la cirugía endoscópica para las etapas precoces de la enfermedad
- Evidencia 1A para el tratamiento multimodal en estadios loco-regionalmente avanzados
- Utilización y optimización del Pet Scan y los estudios por imagen para la Estadificación y re-estadificación post neoadyuvancia
- Mejoría de los aspectos perioperatorios, con mortalidad menor al 5-10% en cirugía de resección esofágica
- Incorporación de técnicas mini-invasivas, manteniendo la calidad oncológica de la cirugía

Respecto a lo que deberemos esperar para los próximos años en materia de avances en el manejo de estos pacientes, podemos destacar:

- Desarrollo de marcadores biológicos efectivos que permitan orientar el diagnóstico en etapas tempranas y que tengan utilidad para el seguimiento.
- Desarrollo de marcadores biológicos que permitan predecir la evolución de la enfermedad diagnosticada. Son prometedoras, como se describe más arriba, las técnicas de detección de ARN mensajero de CEA en ganglios y tejidos hematológicos de pacientes con cáncer, fundamentalmente ACE y de la unión G-E. La positividad de éstos, identificaría pacientes de peor pronóstico y abriría la posibilidad de terapias adyuvantes complementarias. En CEE, el Antígeno específico para Carcinoma de Células Escamosas, útil en cáncer de pulmón y cuello de útero, está siendo estudiado para su utilización como marcador pronóstico. Por lo tanto, el ARN m de CEA y el Ag de Carcinoma escamoso serían medios útiles en la valoración de seguimiento en ambos tipos histológicos de cáncer de esófago.
- Desarrollo de la terapia molecular e inmunoterapia.

La identificación de la sobre-expresión del HER2-neu (Receptor de Factor de Crecimiento Humano), ha sido implicada en el desarrollo de adenocarcinomas de estómago, de esófago y de la UGE (15 a 30%), y en menor medida en el Carcinoma Epidermoide de esófago (5 a 13%).

La identificación de este marcador es utilizada en ACE metastásico o recidivado con el objetivo identificar a un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de quimioterapia específica de segunda línea con trastuzumab (recomendación IIb). Esta sobre-expresión generalmente implica un peor pronóstico.

Se aguardan los resultados del INNOVATION-TRIAL, que evalúa pacientes con adenocarcinoma esófago-gástricos reseables, HER2 positivos, con PQT pre y post operatoria + trastuzumab solo o en combinación con pertuzumab.

Se está evaluando la eficacia del lapatinib (inhibidor tirosin kinasa que bloquea tanto la vía del HER2 como del receptor de factor de crecimiento epidérmico-EGFR), y del bevacizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del VEGFR- vascular endotelial growth factor receptor). Se utilizan estas drogas en pacientes con cáncer de esófago, unión gastro-esofágica y estómago, reseables, HER2 positivos.

Continúan ensayos clínicos intentando demostrar la eficacia de los inhibidores de la PD-1, como terapia inmunológica para esta enfermedad.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos tanto al PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab), como su ligando, el PD-L1 (Atezolimumab, Avelumab, Durvalumab), bloquean la unión de ambos, y permiten la acción antitumoral del sistema inmune.

La FDA aprobó para el ACE y de la unión GE metastásico o recidivado el estudio IHQ con anticuerpos anti-PD-L1 en piezas de biopsia.

Los estudios de Inestabilidad Microsatelital (MSI) o de Desajuste de Reparación (Mismatch Repair. MMR) pueden ser considerados también cuando el paciente es candidato a terapias con inhibidores de PD-1.

Restan por supuesto resultados de estudios clínicos de peso que ratifiquen el valor de estas terapias.

- Otro elemento prometedor se relaciona con los resultados del estudio multicéntrico holandés (Estudio PRIDE), que intenta desarrollar un modelo de predicción de respuesta patológica completa en cáncer de esófago (CEE y ACE), mediante la combinación de estudios de imagen que incluyen a la RMN y el PET con 18FDG. Se evalúa la respuesta antes, durante y después de la realización de R \ddot{o} -PQT neoadyuvante. El resultado final de este estudio plantea como hipótesis que el modelo de control imagenológico permitirá demostrar la RPC post PQT-R \ddot{o} en un grupo de pacientes con alta sensibilidad y así permitir una vigilancia sin cirugía (watch and wait), y, por otro lado, pacientes sin RPC que deberán seguir con neoadyuvancia adicional.
- Por último, la cirugía mini-invasiva y robótica van adquiriendo cada día más protagonismo, y cabe esperar, con los resultados demostrados oncológicos de estos abordajes, su generalización en el manejo del cáncer de esófago y de la unión GE.

14. AGRADECIMIENTOS

Creo que el agradecimiento explícito a todas las personas que influyeron para que este Relato Oficial se concretara, es fundamental. Estas personas en mayor o menor medida condicionaron mi formación como médico y cirujano, y me condujeron directa e indirectamente hasta el día de hoy.

De todas estas personas, quiero destacar fundamentalmente:

- Profesor Dr Luis Carriquiry. Fue el Profesor de Cirugía de Clínica Quirúrgica 2 durante gran parte de mi formación como cirujano. Destaco su apoyo y confianza permanentes.
- Profesor Dr Luis Bergalli. Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica 2 durante mi formación y Profesor Director de Clínica Quirúrgica durante un corto período. Fue un referente en cirugía digestiva en general y en cirugía esofágica en particular. Marcó sin dudas mi afinidad hacia esta sub-especialidad.
- Al equipo multidisciplinario de la Seccional de Cirugía Esófago Gástrica y Bariátrica del Hospital Central de las FFAA. Desde el año 2003 me desempeño en esta unidad, en la que pudimos lograr un verdadero trabajo en equipo.
- Dr Roberto Tarusselli, Presidente del 70o Congreso Uruguayo de Cirugía por la confianza otorgada para la realización de este Relato.
- Rosario, Victoria, Joaquín e Isabel, mi familia.

15. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jemel A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statics, 2003. *CA Cancer J Clinics* 2003; 53:5-26.
- 2 Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD: Transhiatal esophagectomy: Clinical experience and refinements. *Ann Surg* 230:229-400, 1999.
- 3 Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220:364-72.
- 4 Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Esophagectomy as therapeutic principle for squamous cell esophageal cancer. *Chirurg*. 2005 Nov; 76 (11):1033-43.
- 5 Portale G, Hagen A, DeMeester T. Modern 5-year survival of respectable esophageal adenocarcinoma: Single Institution Experience with 263 patients. *J Am Coll Surg* Vol 202 (4) April 2006.
- 6 Deng HY, Huang WX, Li G, et al. Comparison of short-term outcomes between robot-assisted minimally invasive esophagectomy and video-assisted minimally invasive esophagectomy in treating middle thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2018 Aug 1;31(8)
- 7 Santiago, P. Beraldo, G. Varela, M. Reyes, S. Cubas, S. Taroco, L. Cirugía del cáncer de Esófago, 10 años de experiencia en el hospital central de las FFAA. Trabajo presentado en el 64 Congreso Uruguayo de Cirugía. Noviembre 2013. Montevideo. Premio "Ardao" 2013 de la Sociedad de Cirugía del Uruguay.
- 8 Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction—classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996; 9:173-82.
- 9 Orringer MB., Marshall B., Chang AC., et al. Two Thousand Transhiatal Esophagectomies Changing Trends, Lessons Learned. *Ann Surg* 2007 Sep; 246(3): 363–374.
- 10 Vivas C, Neirotti R, Caviglia P, Giossa W, Rodríguez JL. Diez años de experiencia en la cirugía del cáncer de esófago. *Rev Hosp. Maciel* 1997; 2:4-8.
- 11 Piacenza G, Bergalli L, Carriquiry L. Esofagectomía sin toracotomía en el tratamiento del neoplasma de esófago. *Cir Uruguay* 1987; 57(2-3); 93-101.
- 12 Fernández R, Henderson E, Rodríguez G, y col. Vaciamientos ganglionares en las neoplasias digestivas. *Cir Uruguay* 2003,73(1):13-52.
- 13 Misa R, Taruselli R, Santandreu J, Vázquez A, Morelli R. Esofagectomía transhiatal. Experiencia del Hospital Pasteur en su aplicación en el cáncer de esófago inferior. *Cir Uruguay* 1997; 67: 155-161.
- 14 González D, Vega A, Monti J, Di Leoni F, Torres M. Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago. Procedimiento de Ivor Lewis. *Cir Uruguay* 2004, 74(3): 165-8.
- 15 Santiago P, Beraldo G, Cabillon J, Taroco L. Cirugía de Resección del Esófago. Experiencia en el HCFFAA. Trabajo Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay en Junio de 2006.
- 16 Barrios E. Registro Nacional del Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en Relación al Cáncer. Mayo 2018.
- 17 Fok M., Wong John. Cáncer de Esófago. Operaciones Abdominales. Maingot. Ed 10. Pag 796-820. Editorial Médica Panamericana. 1997.
- 18 Taruselli R., Escobar P., Guarnieri C., Voliovici E. Tratamiento Multimodal del Cáncer de Esófago. Mesa Redonda de Clínica Quirúrgica A. 69 Congreso Uruguayo de Cirugía. Octubre 2018. (Datos no publicados).
- 19 Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans; 2014. p. 1–105.
- 20 Andrici J, Eslick GD. Mate consumption and the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):807–16.
- 21 Lubin JH, De Stefani E, Abnet CC, et al. Mate drinking and esophageal squamous cell carcinoma in South America: pooled results from two large multicenter case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2014;23(1):107–16.
- 22 Bennett MK. Pathology of benign, malignant and premalignant oesophageal and gastric tumours. *Oesophagogastric Surgery*. Ed: Griffin SM., Raimes SA. Third Edition. ELSEVIER SAUNDERS. Chap 1. Pag 1-25. 2006.
- 23 Liu J, Wang J, Leng Y, et al. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013;133(2):473–85.
- 24 Sitas F, Egger S, Urban MI, et al. InterSCOPE study: associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):147–58
- 25 Chen X, Yuan Z, Lu M, et al. Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma - a population-based case-control study in China. *Int J Cancer*. 2017;140(3):626–35
- 26 Streitz JJ., Ellis FJ., Gibb SP et al. Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg* 1995; 59 (6): 1604-9.
- 27 Zaninotto G, Rizzetto C, Zambon P, et al. Long-term outcome and risk of oesophageal cancer after surgery for achalasia. *Br J Surg*. 2008 Dec;95(12):1488-94.

- 28 Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2013 Jul 7;19(25):3918-30.
- 29 Iwaya T, Sawada G, Amano S, et al . Downregulation of ST6GALNAC1 is associated with esophageal squamous cell carcinoma development. *Int J Oncol.* 2017 Feb;50(2):441-447.
- 30 Novacek G .Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 15; 1:36.
- 31 Wang L, Yu X, Li J, Zhang Z, Hou J, Li F Prognostic significance of p53 expression in patients with esophageal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2016 Jul 1;16:373.
- 32 Lagergren J., Bergstrom R., Lindren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. Important confirmation in a case-controlled study that symptomatic reflux oesophagitis leads to adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
- 33 Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371:569-78
- 34 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
- 35 Cameron AJ., Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103:1241-5.
- 36 Lieberman DA. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:1293-7.
- 37 Oberg S, Ritter MP, Crookes PF, et al. Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2:547-53.
- 38 Theisen J, Peters JH, Fein M, et al. The mutagenic potential of duodenoesophageal reflux. *Ann Surg.* 2005; 241:63-8.
- 39 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111:30-50.
- 40 Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut.* 2012; 61:970-6
- 41 Singh S, Manickam P, Amin AV, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014; 79:897-909.
- 42 Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67:394-8.
- 43 Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, et al. Central Adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133:403-11.
- 44 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 199-211.
- 45 Ye W, Lagergren J, Engstrand L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 388-96.
- 46 Rokkas T, Pistiolos D, Sechopoulos P, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 5:1413-7.
- 47 Polyzos SA., Zeglinas C., Artemaki F., et al. Helicobacter pylori infection and esophageal adenocarcinoma: a review and a personal view. *Ann Gastroenterol.* 2018 Jan-Feb; 31(1): 8-13.
- 48 Pinotti HW, Ceconello I, Aissar Sallum R, Santo MA. Cancer of the Esophagogastric Junction. Diagnosis and Treatment. First Ed. Prol Ed. Chapter 3. Pag 30-39. 2010.
- 49 Fernandez Esparrach G, Castells Garangou A. Tumores Malignos del Esófago. Cáncer Digestivo, patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Ed Castells A, Balaguer R. ELSEVIER. 2014. Cap 16. Pag 251-258.
- 50 Shujuan Y., Siying W., Yuchuan H. Et al. Pruebas de detección para el cáncer de esófago. Cochrane. Base de Datos de Revisiones Sistemáticas. Versión Publicada 12 diciembre 2012.
- 51 Nguyen N. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 :1-9.
- 52 Pérez N., Quintero E., Parra Blanco A. Cribado del carcinoma escamoso de esófago en población de riesgo. *Gastroenterología y Hepatología.* Vol 28. Num 6. Jun 2005. Pag 311-364.
- 53 Saunders HS., Wolfman NT., Ott DJ. Esophageal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35 (2):281-94.
- 54 Botet JF., Ligthdale CJ., Zauber AG., et al. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:419-25.
- 55 Wu LF., Wang BZ., Feng JL., et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of mini-probe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003; 9:219-24.
- 56 Nakashima K., Nakashima A., Seto H., et al. Thoracic esophageal carcinoma: evaluation in the sagittal section with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 1997; 22 (1):20-3.
- 57 Catalano MF., Sivak MV., Rice T., et al. Endosonographic features, predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:442-6.
- 58 Yoon YC., Lee KS., Shim YM., et al. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT vs FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology* 2003;227(3):764-70.

- 59 NCNN Clinical Practice in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2018-May 22,2018.
- 60 NCNN Clinical Practice in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2019-July,2019.
- 61 Wang F, Shen LY, Ma SH, Li N, et al. Advantages of positron emission tomography-computed tomography imaging in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus* (2013) 26, 832–837 .
- 62 Wenyao Z, Yan Z, and Jinming Y. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node responses to definitive chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients *Oncotargets and Therapy*. 25 July 2018 Volume 2018:11 Pages 4345-4353.
- 63 Zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med*. 2011 Aug;52(8):1189-96.
- 64 Borggreve AS, Mook S. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study. *BMC Cancer*. 2018; 18: 1006.
- 65 Noordman BJ, BPL W, Lagarde SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):142. doi: 10.1186/s12885-018-4034-1.
- 66 Comparison of Systematic Surgery Versus Surveillance and Rescue Surgery in Operable Oesophageal Cancer with a Complete Clinical Response to Radiochemotherapy (Esstrate). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02551458*.
- 67 Watt I, Stewart I, Anderson D., et al. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the esophagus and cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1989; 76:1036-9.
- 68 Dagnini G., Caldironi MW., Marin G et al. Laparoscopy in abdominal staging of esophageal carcinoma. Report of 369 cases. *Gastrointest Endosc*. 1986; 32:400-402.
- 69 Hayes T., Smyth E., Riddell A., Allum W. Staging in Esophageal and Gastric Cancers. *Hematol Oncol Clin N Am* 31 (2017) 427–440.
- 70 Convie L, Thompson RJ, Kennedy R, et al. The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Mar;97(2):146-50.
- 71 Strandby RB, Svendsen LB, Fallentin E, et al. The Multidisciplinary Team Conference's Decision on M-Staging in Patients with Gastric- and Gastroesophageal Cancer is not Accurate without Staging Laparoscopy. *Scand J Surg*. 2016 Jun;105(2):104-8.
- 72 Gerhard M., Juhl H., Kalthoff H., et al. Specific detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 1994; 12(4): 725-9.
- 73 Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery*. 2003 May;133(5):486-94.
- 74 Tanaka K, Yano M, Motoori M, et al. CEA-antigen and SCC-antigen mRNA expression in peripheral blood predict hematogenous recurrence after resection in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17(10):2779-86.
- 75 Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006; 19:224-231.
- 76 Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1868-1873.
- 77 Editors: Amin MB., Edge S., Greene F., et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. 2017.
- 78 Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al.: Esophagus and Esophagogastric Junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 185-202.
- 79 Oesphagus including oesophagogastric junction. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. International Union Against Cancer. 8th ed. Oxford, England: Wiley; 2017: 57–62.
- 80 Rice TW., Pati DT, Blackstone EH. 8th edition *AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice*. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119-30.
- 81 Cools-Lartigue J., Molena D., Gerdes H. Staging of Esophageal Cancer: Implications for Therapy. Schlottmann F et al. (eds.), *Esophageal Cancer. Diagnosis and Treatment*. Chap 4. P 29-42. 2018.
- 82 Durand L., De Antón R., Rossi C., et al. Nueva clasificación para el pronóstico del cáncer de esófago. *Novedades de la 8va edición de la clasificación TNM*. www.sact.org.ar/revista/2018/mayo/3.pdf.
- 83 van Vliet EP, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Hermans JJ, Steyerberg EW, Tilanus HW, van der Gaast A, Siersema PD. A comparison between low-volume referring regional centers and a high-volume referral center in quality of preoperative metastasis detection in esophageal carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):234-42.
- 84 Casson AG, van Lanschot JJ. Improving outcomes after esophagectomy: the impact of operative volume. *J Surg Oncol*. 2005 Dec 1;92(3):262-6.
- 85 Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2005 Nov;6(11):864-70.
- 86 Gillison EW, Powell J, McConkey C, Spychal R. Surgical workload and outcome after resection for carcinoma of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 2002 Mar; 89(3):244-8.
- 87 Branagan, G.; Davies, N. Early impact of centralization of oesophageal cancer surgery services. *Br J Surg* Vol 91(12), December 2004, p 1630–1632.

- 88 Dimick J, Cattaneo S, Lipsett P, Pronovost P, Heitmiñner R. Hospital volume is related to clinical and economic outcomes of esophageal resection in Maryland. *Ann Thorac Surg* 2001 Aug; 72(2):334-9.
- 89 Khuri S, Hussaini B, Kumbhani D, Healey N, Henderson W. Does Volume help Predict Outcome in Surgical Disease? *Advances in Surgery* Vol. 39. 2005: pag 379-453.
- 90 Wenner J, Zilling T, Bladstrom A, Alvegard TA. The influence of surgical volume on hospital mortality and 5-years survival for carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Anticancer Res* 2005 Jan-Feb; 25(1B): 419-24.
- 91 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2018 — May 22, 2018.
- 92 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50.
- 93 Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014;146(3):652-60. e651.
- 94 Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D, Committee EG. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5): v50-7.
- 95 Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg*. 2013;257(6):1032-8.
- 96 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111;30-50.
- 97 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; 6:659-68.
- 98 Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50-v57, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw329.
- 99 Wobst A, Audisio RA, Colleoni M, Geraghty JG. Oesophageal cancer treatment: studies, strategies and facts. *Ann Oncol* 1998; 9: 951-62.
- 100 Robb WB, Naughton P, Walsh TN. Neoadjuvant treatment of oesophageal adenocarcinoma. *Minerva Chir*. 2004; 59:461-70.
- 101 Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1055-1063.
- 102 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: 681-692.
- 103 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: 768-783.
- 104 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.
- 105 Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:579-583.
- 106 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.
- 107 Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC 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: 1090-1098.
- 108 Goodman K., Niedzwiecki D., Hall N., et al. Initial results of CALGD 80803 (alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 1:35.
- 109 Mayangi S., Irino T., Kawakudo H. Et al. Neoadjuvant treatment strategy for locally advanced thoracic esophageal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:269-275.
- 110 Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing post-operative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012;19:68-74.
- 111 Nakamura K, Kato K, Igaki H, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:752-5.
- 112 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 Oct 20;27(30):5062-7.
- 113 Cunningham D., Allum W., Stenning S., et al. For the MAGIC Trial Participants. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
- 114 Ychou M., Boige V., Pignon JP., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1; 29(13):1715-21.

- 115 Al-Batran SE., Pauligk C., Homann N., et al. Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO). *Ann of Oncol.* Vol 28 June 2017.
- 116 Stahl M., Walz MK., Stuschke M., 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(6):851.
- 117 Hoepfner J., Lordick F, Brunner T. et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer.* 2016 Jul 19;16:503. doi: 10.1186/s12885-016-2564-y.
- 118 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2310-7.
- 119 Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with Chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1160-8.
- 120 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; 326:1593- 1598.
- 121 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; 281:1623-1627.
- 122 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345:725-30.
- 123 Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:205-9.
- 124 Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:59-71.
- 125 Akiyama H. Surgery for cancer of the oesophagus. Baltimore: Williams-Wilkins, 1990; pp. 43-4 and 223-4.
- 126 Wong J. Esophageal resection for cancer: The rationale of current practice. *Am J Surg* 1987; 153:18-24.
- 127 Akiyama H., Tsurumaru M., Udagawa H., et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic oesophagus. *Ann Surg* 1994; 22:364-73.
- 128 Dresner SM., Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000; 87:1426-33.
- 129 Isono K., Onoda S., Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991;48(5):411-20.
- 130 Lerut T., Naftoux P., Moons J., et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):962-72
- 131 Alkorki N., Skinner D. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma? *Ann Surg* 2001; 234(5):581-7.
- 132 Ma M., Tang P., Jiang H. et al. Number of negative lymph nodes as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017 Oct;13(5): e278-e283.
- 133 Lagergren J., Mattsson F., Zylstra J., et al. Extent of Lymphadenectomy and Prognosis After Esophageal Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2016 Jan;151(1):32-9.
- 134 Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50.
- 135 Gawald KA., Hosch SB., Bumann D., et al. How important is the route of reconstruction after esophagectomy: a prospective randomised study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6): 1490-6.
- 136 Bartels SH., Thorbon S., Siewert JR. Anterior vs Posterior reconstruction after transhiatal oesophagectomy: a randomised controlled trial. *Br J Surg* 1993; 80: 565-80.
- 137 Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):424-9.
- 138 Warner S, Chang YH, Paripati H, et al. Outcomes of minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2014 Feb;97(2):439-45.
- 139 Pais C., Murias F., Castro A, y col. Navigare Necesse Est. Resultados del Tratamiento del Cáncer de Esófago. Experiencia Multicéntrica de un mismo equipo quirúrgico. Clínica Quirúrgica 1 Hospital Pasteur. Sesión Científica Sociedad de Cirugía del Uruguay. Julio 2019. <https://youtu.be/elQyEdr02Hk>.
- 140 Valsalgiacomio P., Bentancur M., Pose S., et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago en la era de la cirugía mini-invasiva. Sesión Científica Sociedad de Cirugía del Uruguay. Clínica Quirúrgica 3. Hospital Maciel. Julio 2019.
- 141 Gossot D, Cattani P, Fritsch S, et al. Can the morbidity of esophagectomy be reduced by the thoracoscopic approach? *Surg Endosc* 1995;9(10):1113-5.
- 142 Horgan S, Berger RA, Elli EF, et al. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy. *Am Surg* 2003;69(7):624-6.

- 143 Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, et al. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(5):844-51.
- 144 Horgan S, Berger RA, Elli EF, et al. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy. *Am Surg* 2003;69(7):624-6.
- 145 Maloney JD, Weigel TL, . Minimally Invasive Esophagectomy for Malignant and Premalignant Diseases of the Esophagus . *Surg Clin N Am* 88 (2008) 979-990.
- 146 Gurusamy KS, Pallari E, Midya S, Mughal M. Laparoscopic versus open transhiatal oesophagectomy for oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011390. DOI: 10.1002/14651858.CD011390.pub2.
- 147 Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multi-center trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg* 2015;261:702-707.
- 148 Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-495.
- 149 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-1892.
- 150 Klevebro F, Scandavini CM, Kamiya S. Single center consecutive series cohort study of minimally invasive versus open resection for cancer in the esophagus or gastroesophageal junction. *Diseases of the Esophagus* (2018) 31, 1-6 .
- 151 Biere SS, Maas KW, Bonavina L. Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial (TIME-trial). Biere et al. *BMC Surgery* 2011, 11:2 <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/11/2>.
- 152 Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, et al. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer*. 1993;71(2):281-6.
- 153 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 .
- 154 Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v38-v49.
- 155 Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1497-1504.
- 156 Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v38-v49.
- 157 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.
- 158 Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):357-70.
- 159 Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM 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.
- 160 Lockhart AC, Reed CE, Decker PA, Meyers BF, Ferguson MK, Oeltjen AR, et al. Phase II study of neoadjuvant therapy with docetaxel, cisplatin, panitumumab, and radiation therapy followed by surgery in patients with locally advanced adenocarcinoma of the distal esophagus (ACOSOG Z4051). *Ann Oncol*. 2014;25(5):1039-44.
- 161 Lipson EJ, Forde PM, Hammers HJ, Emens LA, Taube JM, Topalian SL. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in cancer treatment. *Semin Oncol*. 2015;42(4):587-600.
- 162 Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):275-87.
- 163 Thomas Runge and Todd H. Baron. Palliative Treatment of Esophageal Cancer. *Esophageal Cancer Diagnosis and Treatment*. Chap 20. Pag 181-91 © Springer International Publishing AG. ISBN 978-3-319-91829-7.
- 164 Sur RK, Levin CV, Donde V, et al. Prospective randomized trial of HDR braquytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma- an international atomic agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):127-33.
- 165 Won JH, Lee JD, Wang HJ, et al. Self-expandable covered metallic esophageal stent impregnated with beta-emitting radionuclide: an experimental study in canine esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):1005-13.
- 166 Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastroint Endoc* 1995;42:507-12.
- 167 May A, Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents: a prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents. *Am J Gastroenterol*.1998;93(4):532-5.
- 168 Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1159-67.
- 169 Braghetto M, Csendes Attila, Cornejo O. Sobrevida de pacientes con cáncer de esófago sometidos a esofagectomía total torácica. *Rev. méd. Chile* v.128 n.1 Santiago ene. 2000.



BlueCross & BlueShield de Uruguay

An Independent Licensee of the Blue Cross and Blue Shield Association

Secretaría



📍 Charrúa 2285 Esq. Mario Cassinoni - Montevideo, Uruguay
☎ +598 2401 0534 - 2401 0535
✉ info@grupoelis.com.uy
🌐 www.grupoelis.com.uy