

Cáncer epidermoide de esófago en grupos de riesgo

DAVID NICOLÁS Y ADOLFO PARRA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz De Tenerife. España.

El cáncer de esófago es una de las neoplasias malignas con peor pronóstico, ya que suele diagnosticarse en la fase sintomática que expresa generalmente un estadio avanzado con diseminación ganglionar y/o en tejidos distantes. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y en nuevos protocolos terapéuticos, que dan un importante papel a la radioquimioterapia neoadyuvante, sólo se logra una supervivencia a los 5 años de un 10-15%. Es por esto que, si se desea alcanzar mejores índices de supervivencia, habrá que mejorar la prevención. En esta revisión se analiza la evidencia existente respecto a la utilidad del diagnóstico precoz (profilaxis secundaria) del carcinoma epidermoide, fundamentalmente mediante cromoendoscopia.

Cromoendoscopia con lugol. Técnica y evidencia de su utilidad en el cribado de la población de riesgo

Las técnicas de cribado para el carcinoma epidermoide de esófago disponibles en la actualidad son: la citología abrasiva con balón, la detección de sangre oculta en hilo lastrado y la cromoendoscopia (tinción con azul de toluidina y la tinción con lugol). Las dos primeras se han aplicado en zonas con elevada incidencia de cáncer esofágico (China, Irán). La sensibilidad y especificidad de la citología son del 47 y el 100%, mientras que la detección de sangre oculta con hilo lastrado alcanza unos valores del 81 y el 94%, respectivamente¹. No obstante, los inconvenientes de estas técnicas son la necesidad de un segundo procedimiento (endoscopia) para confirmar los hallazgos, los malos resultados obtenidos en poblaciones de baja incidencia de cáncer y la posibilidad de la existencia de estenosis esofágica que impediría la aplicación de estas técnicas.

El azul de toluidina es un colorante que tiñe las células con elevado contenido en ADN y, por tanto, las células displásicas y neoplásicas. Su baja especificidad se debe a que puede teñir también áreas inflamatorias, mientras que es causa de una falsa negatividad en las lesiones hiperqueratósicas y las áreas con invasión neoplásica a submucosa (en ambos casos, la tinción no penetra y no tiñe las células). Por estas razones y por la posibilidad de efectos adversos relevantes (vómitos, metahemoglobinemia y agranulocitosis), la tinción con azul de toluidina ha sido relegada por el lugol, que tiene mayor sensibilidad y menor morbilidad asociada^{2,3}.

Puntos clave

- El diagnóstico precoz del carcinoma epidermoide esofágico es la única herramienta disponible en la actualidad que puede mejorar la supervivencia a largo plazo de esta enfermedad.
- La cromoendoscopia con lugol es el método de elección para el diagnóstico precoz del carcinoma epidermoide de esófago en occidente.
- Se recomienda aplicar la cromoendoscopia con lugol a pacientes con riesgo elevado de presentar un carcinoma epidermoide esofágico, en concreto a sujetos con antecedentes de neoplasia de cabeza y cuello, enolismo y tabaquismo.
- La identificación de lesiones precoces permite la aplicación de tratamientos locales (resección endoscópica mucosa, tratamiento fotodinámico) con menor morbimortalidad.

Mecanismo de acción y técnica de aplicación del lugol

El empleo de lugol en la detección de las lesiones neoplásicas escamosas se basa en su capacidad para teñir las células que contienen glucógeno. Las células inmaduras, entre ellas las neoplásicas, tienen menor contenido de glucógeno que las de la mucosa normal, por lo que captan menos lugol y se observan como áreas hipocaptantes (blanquecinas o amarillentas) en comparación con la mucosa esofágica normal. Existen varias clasificaciones de los diferentes patrones de tinción del lugol. La aplicación de lugol está contraindicada en casos de sospecha de hipertiroidismo o hipersensibilidad al yodo.

La técnica consiste en aplicar lugol al 1-3% mediante un catéter tipo nebulizador al final de la exploración sobre la mucosa esofágica (fig. 1). Se recomienda no aplicarlo en esófago cervical para evitar su paso a la vía aérea. La mucosa esofágica normal capta el lugol y adopta una coloración marrón. Se sabe que cuanto mayor es el grado de displasia celular, menor es el contenido de glucógeno, de modo que las lesiones con mayor displasia no se teñirán con la aplicación de lugol y se visualizarán como parches de mucosa blanquecina bien delimitadas del res-

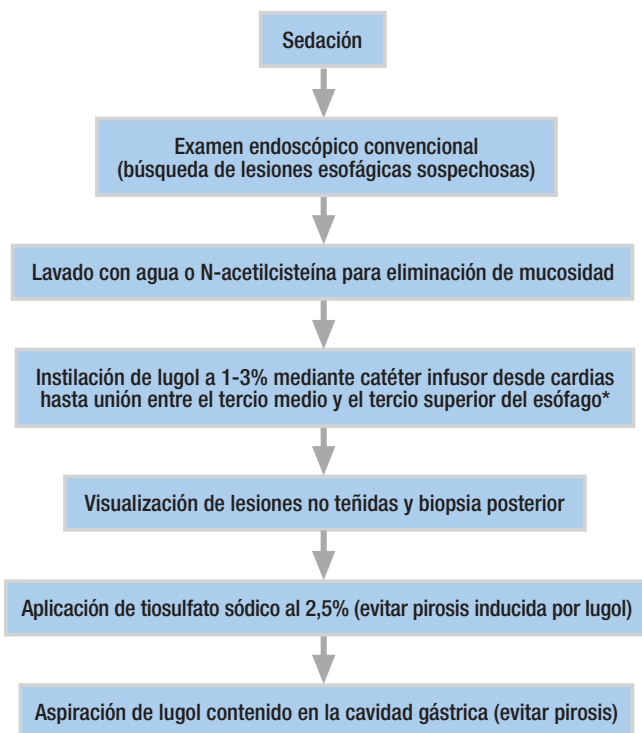


Figura 1. Técnica de cromoendoscopia con lugol para la detección de lesiones neoplásicas escamosas de esófago.

*No instilar cerca del esfínter esofágico superior por riesgo de aspiración y edema de glotis.

to de la mucosa esofágica. Al finalizar la observación se aplica tiosulfato sódico al 5%, que en un estudio controlado demostró disminuir las molestias producidas por el lugol (pirosis y dolor)⁴. La cromoendoscopia con lugol tiene las ventajas de ser una técnica endoscópica sencilla, fácil de aplicar, que añade unos 3-4 min de duración a la endoscopia convencional⁵ (fig. 1), con baja morbilidad (pirosis tras instilación del lugol) y con una sensibilidad superior al 90% (las lesiones muy queratósicas pueden no teñirse con el lugol por baja penetración). Además, permite delimitar claramente los márgenes de la lesión, lo que puede ser importante a la hora de planear una resección mucosa endoscópica. No obstante, la cromoendoscopia con lugol tiene como inconveniente una baja especificidad (en torno al 50%) si se consideran todas las lesiones hipocaptantes, ya que la inflamación, atrofia mucosa, placas de hiperqueratosis o epitelio glandular (gástrico) tampoco captan el lugol. Se han diferenciado varios patrones de tinción en un intento de seleccionar las lesiones hipocaptantes con mayor riesgo de ser neoplásicas (fig. 2). Mori et al⁶ estudiaron piezas de esofagectomía que tiñeron con lugol y determinaron cuatro patrones de tinción con su correspondiente correlación anatomopatológica: I (hipercaptación, marrón muy oscuro), II (captación de mucosa normal, marrón), III (hipocaptación, amarillento), IV (hipocaptación, blanquecino). Las lesiones tipo I correspondían a acantosis glucogénica, mientras que la gran mayoría de lesiones con patrones II o III se trataba de lesiones inflamatorias o displasia leve. Sin embargo, más del 90% de lesiones con displasia grave o cáncer mostró un patrón tipo IV. Las que mostraron patrón III tenían una transición con la mucosa normal (tipo II) muy patente, a diferencia de las lesiones tipo III de otra naturaleza, con una transición menos definida.

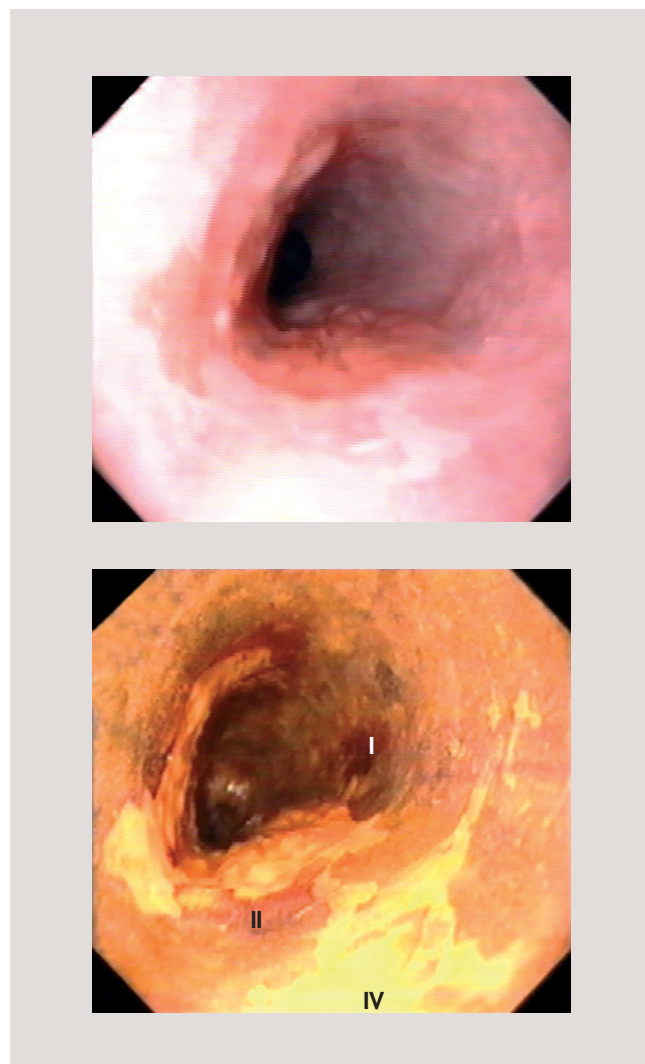


Figura 2. Placa eritematosa localizada en esófago medio en un paciente de 70 años con historia previa de enolismo. Tras tinción con lugol, se puede apreciar varios patrones de tinción mostrados en números romanos (véase texto). Se observa que la placa no capta lugol (color blanquecino) y permite la tinción una mejor delimitación de la lesión. El estudio histológico demostró la presencia de un carcinoma epidermoide.

Evidencia de la utilidad de la cromoendoscopia con lugol en el cribado del cáncer de esófago en población de alto riesgo

La tinción con lugol persigue idealmente la identificación de cánceres esofágicos intramucosos, ya que su pronóstico es excelente⁷. La tasa de supervivencia a los 5 años es superior al 90% en cánceres intramucosos, mientras que en tumores con afectación de la submucosa la supervivencia es inferior al 50%¹. La incidencia de invasión linfática en cánceres intramucosos frente a submucosos es del 2 frente al 42%, respectivamente, mientras que la incidencia de invasión vascular es del 8 frente al 79%⁸. Desgraciadamente, según una encuesta europea, menos del 1% de las lesiones de cáncer esofágico diagnosticadas era de tipo superficial⁹.

La aplicación del cribado endoscópico con lugol se ha recomendado en grupos de riesgo (tabla 1) para el desarrollo de cáncer esofágico, fundamentalmente: *a)* varones alcohólicos; *b)* personas con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello, y *c)* en programas de cribado por citología exfoliativa, cuando el resultado sea positivo (displasia o cáncer). Otros grupos de riesgo serían la acalasia y la esofagitis por cáusticos, pero en ellos no se ha podido establecer la utilidad del cribado endoscópico^{8,10-12}.

El trabajo más amplio de cribado con lugol en alcohólicos incluyó a 629 pacientes asintomáticos desde el punto de vista digestivo¹³. Se evidenciaron lesiones no teñidas en 162 pacientes (25,8%). En 21 pacientes se detectó la presencia de carcinoma epidermoide superficial, lo que suponía una prevalencia del 3,3%. En este estudio, todos los cánceres eran de tipo superficial y el 66% no se habría diagnosticado si no se hubiera empleado la tinción con lugol. Los factores de riesgo asociados a la presencia de cáncer superficial fueron el consumo de bebidas con mayor gradación alcohólica (*odds ratio* [OR] = 2,9) y el consumo de más de 30 cigarrillos/día (OR = 3,8).

En un estudio francés¹⁴ se investigó la influencia del empleo de lugol en el cribado de cáncer esofágico en 158 pacientes

(151 varones), entre los cuales se incluían fumadores y consumidores de alcohol; sólo el 16% estaba asintomático. En este estudio el empleo del lugol durante la endoscopia contribuyó sólo moderadamente a incrementar el diagnóstico de lesiones cancerosas precoces: únicamente el 18% de las lesiones se detectaron gracias al lugol, frente al 38-67% en otros estudios (tabla 2). No obstante, esta técnica permitió identificar el margen de las lesiones con mayor claridad. La extensión de las lesiones tras la aplicación de lugol fue diez veces mayor que la aparente con la exploración endoscópica convencional. El bajo rendimiento de la tinción de lugol en la detección de lesiones intramucosas podría estar relacionado con el hecho de que se incluyó a muchos pacientes sintomáticos, en contraste con otros estudios de cribado.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la cromoendoscopia con lugol en una serie significativa de pacientes¹⁵⁻²¹. En la serie más amplia (389 pacientes con cáncer de cabeza y cuello), Muto et al encontraron que un 14% de pacientes tenía un cáncer esofágico, que fue detectado mediante tinción con lugol. En este estudio se observó que el riesgo de presentar un cáncer esofágico se asociaba a la presencia de numerosas lesiones no teñidas con lugol¹⁵. La tinción de lugol fue útil, ya que aproximadamente la mitad de las lesiones se detectó sólo después de su aplicación. Aunque la localización de las lesiones primarias (cabeza y cuello) fue variable en los diversos estudios, la laríngea fue infrecuente en todos ellos.

En un estudio realizado en un área de China con elevada incidencia de cáncer esofágico⁵, se aplicó tinción con lugol (1,2%) a 225 individuos sometidos previamente a citología exfoliativa con balón y con diagnóstico citológico de displasia o cáncer. El empleo de lugol elevó significativamente la sensibilidad para la detección de displasia o cáncer (96%), en comparación con la observación endoscópica convencional (62%). Sin embargo, la especificidad se redujo (el 63 y el 79%, respectivamente), por la detección de lesiones no neoplásicas (inflamación, atrofia, hiperqueratosis). Aunque todas las lesiones invasivas (penetración más allá de la lámina propia) se detectaron con endoscopia convencional, aproximadamente la mitad de casos con displasia moderada y la cuarta parte de aquellos con displasia grave se identificaron sólo tras la aplicación de lugol. Además, en el 80% de lesiones de displasia grave o cáncer, el lugol permitió una mejor delimitación de su extensión o margen.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a carcinoma epidermoide de esófago

Enolismo
Tabaquismo
Neoplasia de cabeza y cuello
Agentes infecciosos (virus del papiloma humano)
Radioterapia
Esofagitis cáustica
Escleroterapia
Resección gástrica
Síndrome de Plummer-Vinson
Tilosis
Enfermedad celíaca

Tabla 2. Eficacia de la cromoendoscopia con lugol en la detección del cáncer esofágico epidermoide

	Yokoyama ¹³ , 1995	Meyer ¹⁴ , 1997	Ban ¹⁸ , 1998	Fagundes ¹⁷ , 1999	Shiozaki ²¹ , 1990	Okumura ²⁰ , 1993	Ina ¹⁹ , 1994	Tanabe ¹⁶ , 2001
Pacientes (n)	629	158	255	190	178	150	127	109
Factor de riesgo	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	NCC	NCC	NCC	NCC
Prevalencia de carcinoma (%)	3,3	8,2	3,9	6,8	5	7,3	6,3	12,7
Intraepitelial/invasivo	53/47	29/71	23/77	100/0	40/60	-	0/100	29/71
Diagnóstico tras tinción con lugol (%)	67	18	38	50	55	-	62	-

NCC: neoplasia de cabeza y cuello.

Conclusión

El carcinoma epidermoide de esófago continúa siendo una enfermedad de pronóstico ominoso a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años. Si se desea lograr una mejoría en la supervivencia, tiene que optarse por una estrategia de prevención basada en un cribado del cáncer esofágico. Para que este cribado sea rentable de acuerdo con los requisitos establecidos para estos programas (tabla 3), debe centrarse en los individuos con riesgo elevado de desarrollar esta neoplasia (enolismo, historia previa de neoplasia de cabeza o cuello) y emplear una técnica con escasa morbilidad que permita identificar las lesiones precancerosas, que pueden tener una historia prolongada²². En la actualidad, la cromosocopia con lugol permite identificar estas lesiones, complementado con el estudio histológico. Asimismo, posibilita una mejor identificación de sus dimensiones y favorece la aplicación de tratamientos endoscópicos locales que pueden suponer la curación con una menor morbilidad²³, la identificación de sujetos de riesgo que requieren un tratamiento complementario (lesiones con afectación submucosa) y, presumiblemente, una mayor supervivencia a largo plazo.

Tabla 3. Requisitos de un programa de cribado

Detección de la enfermedad en fase premaligna (asintomática o latente)
Enfermedad con una historia natural prolongada (fase latente prolongada)
La detección precoz debe suponer un incremento en la supervivencia
Elevada prevalencia de la enfermedad a cribar
La técnica de cribado debe tener una baja morbilidad y nula mortalidad
Existencia de un tratamiento aplicable en fases precoces
La técnica diagnóstica debe ser coste-efectiva

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología

- Chen LQ, Hu CY, Gharidian P, Durancieu A. Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: an overview. *Dis Esophagus* 1999;12:161-7.
- Jung M, Kiesslich R. Chromoendoscopy and intravital staining techniques. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 1999;13:11-9.
- Papazian A, Descombes P, Capron JP, Lorriaux A. Incidence of esophageal cancer synchronous with upper aerodigestive tract cancers (100 cases): value of vital staining with lugol and toluidine blue. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:16-22.
- Kondo H, Fukuda H, Ono H, Gotoda T, Saito D, Takahiro K, et al. Sodium thio-sulfate solution spray for relief of irritation caused by Lugol's stain in chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:199-202.
- Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu M, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 1998;83:220-31.
- Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 1993;88:701-5.
- Takeshita K, Tani M, Inoue H, Sacki I, Hayashi S, Honda T, et al. Endoscopic treatment of early esophageal or gastric cancer. *Gut* 1997;40:123-7.
- Endo M, Kawano T. Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1997;10:155-8.
- Froelicher P, Miller G. The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. *Gastrointest Endosc* 1986;32:88-90.
- Messmann H. Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2001;15:249-65.
- Castellsagué X, Muñoz N, de Estefani E, Victoria CG, Castelletto R, Rolon PA, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer* 1999;82:654-7.
- Yamamoto EM, Cecconello I, Iriya K, Tomishigue T, Oliveira MA, Pinotti HW. Lugol dye endoscopy for analysis of esophageal mucosa in achalasia. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1687-91.
- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995;76:928-34.
- Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 1997;45:480-4.
- Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-21.
- Tanabe H, Yokota K, Shibata N, Sato T, Watari J, Kohgo Y. Alcohol consumption as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Internal Medicine* 2001;40:692-6.
- Fagundes RB, de Barros SGS, Pütten ACK, Wello ES, Wagner M, Bassi LA, et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999;31:281-5.
- Ban S, Toyonaga A, Harada H, Ikejiri N, Tanikawa K. Iodine staining for early endoscopic detection of esophageal cancer in alcoholics. *Endoscopy* 1998;30:253-7.
- Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using lugol dye endoscopy. *Cancer* 1994;73:2038-41.
- Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;501:103-6.
- Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 1990;66:2068-71.
- Guanrei Y, Songliang Q, He H, Guizen F. Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China. *Endoscopy* 1988;20:95-8.
- Narahara N, Iishi H, Tatsuta M, Uedo N, Sakai N, Yano H, et al. Effectiveness of endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection technique for superficial squamous carcinomas of the esophagus. *Gastrointest Endoscopy* 2000;52:730-4.