



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Garcinoma precoz de esófago. Una perspectiva occidental

Early esophageal cancer. A western perspective

En los países occidentales, el diagnóstico del «adenocarcinoma precoz de esófago» (ACPE) se está incrementado de manera exponencial debido al control de los pacientes con esófago de Barrett, como ha sido recomendado por la mayoría de las sociedades científicas¹ para el mejoramiento de las técnicas diagnósticas que permitan la identificación precisa de pequeñas lesiones que eventualmente, pudiesen haber pasado desapercibidas². Una definición aceptada de «carcinoma precoz» es la presencia de células neoplásicas confinadas a nivel de la capa mucosa y submucosa, en la ausencia de metástasis ganglionar³. Esto corresponde al estadio 0-1 de la clasificación AJCC-UICC TNM y comprende las lesiones Tis, T1 y T1b, clasificadas como estadio 1, siempre que no haya afectación ganglionar (N0). Los tumores confinados a la capa mucosa (Tis) son también denominados displasias de alto grado. Con la difusión de terapias endoscópicas locales que permiten la extirpación específica y efectiva del tejido neoplásico, se ha hecho necesaria la estratificación suplementaria de tumores T1 en lesiones T1a y T1b, de acuerdo a su grado de riesgo de afectación ganglionar.

Los tumores T1 se definen como tumores que se extienden más allá de la mucosa, invadiendo la lámina propia hasta la mucosa muscularis. Una subdivisión complementaria según la Clasificación de París⁴, dividió las lesiones superficiales en m1 (limitada a la mucosa y correspondiendo al Tis- HGD), y la apropiada T1a, a lesiones en m2 (limitadas a la lámina propia) y la m3 (limitada a la mucosa muscularis). Las lesiones T1b, son tumores que invaden la capa submucosa hasta la muscularis propia, y se clasificaron en 3 subtipos: sm1, sm2, y sm3 según la profundidad de la invasión, usando un criterio convencional basado en dividir a la submucosa en 3 partes de 500 μ m cada una: de este modo el riesgo de invasión ganglionar está mejor definido, asumiendo que las lesiones más superficiales (Tis, T1a) tenían un riesgo mínimo o nulo de metástasis ganglionar, T1b sm1 tiene un riesgo bajo y T1b sm2/3 tiene un riesgo consistente de implicación ganglionar. De acuerdo a lo establecido por Fotis et al. el riesgo de

afectación ganglionar es del 29% para sm1, 71% para sm2 y del 42% para el sm3, y el grado de diferenciación del tumor (G) juega un papel modulador de gran importancia⁵.

El factor más importante en la detección del ACPE es el endoscopista: las imágenes de banda estrecha y la endoscopia magnificada permiten la identificación de cualquier área irregular; la cromoendoscopia con lugol y/o el manchado con azul de metileno facilita la identificación del epitelio escamoso y revela cualquier área de metaplasia intestinal². Las biopsias deberían estar dirigidas a hallazgos anormales aparte de al protocolo de biopsias, según Seattle⁶. Si la patología muestra presencia de tejido neoplásico, los procedimientos adicionales deben ser dirigidos a obtener el estadio preciso en el que se encuentra el tumor. La función del EUS es cuestionable cuando se dirige a definir el T preciso de un tumor temprano, ya que se ha comprobado su incapacidad para distinguir de modo consistente y preciso la invasión tumoral intramucosa de la invasión tumoral submucosa⁷, aunque puede detectar de manera precisa ganglios locorreionales. Otros ganglios sospechosos pueden ser investigados más a fondo a través de biopsias de aguja fina. CT Scan y PET pueden ser utilizados para detectar metástasis o ganglios distantes, pero no son rutinariamente recomendados en el tratamiento del ACPE, dada la rareza de estos hallazgos⁸. La muestra de la biopsia debería ser ubicada y fijada para una sección permanente más que para una congelada y, se recomienda conseguir una segunda opinión de algún patólogo⁹.

La esofagectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más demandantes y está asociada a una mortalidad nada insignificante: entre el 2% y el 5%, una morbilidad considerable (50%), un sustancial impacto en la calidad de vida, especialmente en los primeros años posteriores a la operación. Por tanto, está claro que un tratamiento de órganos podría permitir la extirpación del cáncer con reducidos riesgos asociados al procedimiento, además que dejar el esófago, es una idea atractiva.

Según la base de datos del Centro Nacional de Cáncer de EE. UU., desde el año 2004 al 2010, los tratamientos endoscópicos

para tumores T1a, se incrementaron del 19 al 53% y del 6,6 al 23% en tumores T1b¹⁰.

Las modalidades de terapias endoscópicas constantemente evolucionan, pero se les puede clasificar simplemente en terapias ablativas y terapias resectivas, que pueden usarse por sí solas o combinándolas.

Las terapias ablativas buscan destruir el epitelio por medios químicos (porphyrine) o mediante el uso de medios térmicos, como por ejemplo rayos de argón, crioablación y radiofrecuencia (RFA)¹¹. Este último tipo de terapia es ahora el más popular, tanto por ablacionar lesiones Tis difusas (HGD), donde una lesión no es evidente, como por ser complemento de la resección endoscópica para eliminar cualquier remanente del epitelio de Barret¹². Mediante la técnica combinada, Phoa et al. reportaron un 90% de índice de remisión a 5 años, en una muestra de 54 pacientes¹³. Los mayores inconvenientes de la terapia ablativa es que no existe un diagnóstico acerca de la extensión, en cuanto a la profundidad del tumor, por parte del patólogo.

La resección aislada del tejido normalmente se realiza mediante la resección endoscópica de la mucosa (REM), método más popular en países occidentales. La lesión mucosa es elevada inyectando solución salina, y luego resecándola mediante el uso de un dispositivo de ligadura de banda y un asa de diatermia. La disección endoscópica submucosa (DES) se realiza con un bisturí específico para endoscopias: la lesión es marcada circunferencialmente con un cauterizador, progresivamente elevada mediante la inyección de solución salina y resecada junto al tejido submucoso¹⁴. Ambas terapias permiten obtener la muestra del tejido neoplásico para lograr la estadificación y examen patológico preciso del tumor. Pech et al. reportaron un excelente resultado (93,6% de remisión total, en un seguimiento a largo plazo de 56,6 meses) en una muestra de 1.061 pacientes con carcinoma¹⁵ intramucoso y 83,6% de remisión total en una muestra de 61 pacientes con «bajo riesgo» de tumor T1b en un seguimiento a 47 meses¹⁶. Según los lineamientos del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales)¹⁷, cualquier tumor submucoso (T1b) o más profundo debería ser resecado quirúrgicamente, dado el riesgo de implicación ganglionar. Una entrevista reciente realizada a 7.000 pacientes, reportó que las metástasis ganglionares están presentes entre el 27 y 54% de los pacientes T1b¹⁸.

Hasta la fecha no hay registro de ensayos clínicos no randomizados que permitan comparar ambas opciones. Un amplio estudio basado en una muestra de más de 2.000 pacientes con ACPE (Tis, T1a, T1b) cirugía comparativa (1.586 pacientes), terapia endoscópica (430 pacientes) y 2 controles sistemáticos¹⁹⁻²¹ fracasaron en demostrar alguna diferencia entre la supervivencia de ambas terapias para el tratamiento del ACPE. Sin embargo, los pacientes con terapias endoscópicas tuvieron una mayor incidencia de recidiva y una mayor mortalidad por causas no neoplásicas¹⁹. De cualquier modo, la opción quirúrgica tuvo un mayor costo, complicaciones e índice de mortalidad que la vía endoscópica²¹.

Existe muy poca información sobre cómo manejar el «fracaso» del tratamiento endoscópico local. En general, el escenario de dicho fracaso mantiene uno de los siguientes patrones:

1. Radicalidad insuficiente, demostrado por la implicación del margen. En este caso, si el margen lateral está involucrado, en la mayoría de los casos requerirá posterior tratamiento endoscópico. Si el margen profundo está implicado, el riesgo de invasión ganglionar debería conducir al paciente a la resección quirúrgica.

2. Persistencia neoplásica en otras áreas que las ya resecadas: se podría recurrir a la realización de una nueva resección local o, en el caso de lesiones no visibles, a la radiofrecuencia. Si el alcance del BE es largo y el (ACPE) multifocal, no susceptible a terapias limitadas y, si el paciente se encuentra en muy buen estado físico, la resección quirúrgica podría ser considerada.

3. La recurrencia de la neoplasia durante el período de seguimiento: todos los pacientes con ACPE, tratados mediante terapias endoscópicas deberían ser mantenidos bajo supervisión endoscópica en cortos intervalos de tiempo. En caso de tumores recurrentes, deberían ser nuevamente estadificados y la terapia endoscópica pudiera ser nuevamente realizada, siempre y cuando el tumor esté confinado a T1a y que no haya signos de metástasis en ganglios locales o distantes. Cuando el tumor recurrente se extiende en profundidad, la resección quirúrgica ± terapia neoadyuvante, la radioquimioterapia o la radioterapia local, serán consideradas, teniendo siempre en cuenta el estado físico del paciente y la estadificación del tumor.

A pesar de la excelente supervivencia de los pacientes resecados tras el fracaso del tratamiento endoscópico²², reportado por grupos de centros específicos de alto volumen, datos alarmantes provienen del grupo de Colonia²³: ellos compararon el resultado clínico de 62 pacientes con esofagectomías tras resecciones endoscópicas a un grupo de pacientes similar con cáncer de esófago precoz quienes recurrieron a la resección quirúrgica como primera terapia.

Pacientes con terapia endoscópica previa mostraron una reducción significativa del índice de supervivencia a 5 años, comparado con aquellos que tuvieron una cirugía primaria (91 vs. 98% $p < 0,05$). El 11% de los pacientes con terapias endoscópicas previas revelaron tumores T2/T3 durante la cirugía; el intervalo entre la terapia endoscópica y la cirugía de más de 3 meses y, la cirugía dentro del primer año postoperatorio, estuvieron asociadas a peores resultados. Una razón para la obtención de peores resultados de la esofagectomía tras la resección endoscópica, se debe quizás a la difusión del manejo endoscópico del ACPE fuera de los centros de referencia: en EE. UU. más del 20% de las resecciones endoscópicas de esófago son realizadas en hospitales comunitarios¹⁰. Ciertamente, la terapia endoscópica del ACPE requiere endoscopistas altamente calificados pero, a diferencia de cirugías complejas de cáncer que requieren algún tipo de pericia como por ejemplo anestesiólogos, especialistas en cuidados intensivos, radiólogos, oncólogos, nutricionistas, patólogos, esta puede ser realizada incluso en hospitales en los que se cuente con estas destrezas. Asimismo, el concepto reductivo de que la resección endoscópica de ACPE sea una maniobra sin consecuencias aparentes, llevó a muchos endoscopistas a realizarla como el primer procedimiento, considerando EMR-ESD como «macrobiopsias», más que como resecciones e iniciando el proceso terapéutico de un paciente de cáncer esofágico antes de

discutir el caso del paciente ante consejos de grupos multidisciplinares sobre el tratamiento del cáncer y sin tener una planificación detallada de todo el tratamiento.

En conclusión, el ACPE se está haciendo más frecuente y las terapias endoscópicas locales más comúnmente utilizadas, una tendencia que busca tratar pacientes sin referirlos a centros especializados está siendo igualmente adoptada, especialmente si los médicos predicen que solo los procedimientos endoscópicos son válidos. Sin embargo, a pesar de que la terapia endoscópica involucrara menos riesgo que la cirugía, el manejo de pacientes con ACPE no es menos complejo que el de cánceres más avanzados y requiere una pericia adecuada y el uso de cierta tecnología. Un exhaustivo y preciso diagnóstico y estadificación del cáncer son fundamentales para la adopción de cualquier decisión terapéutica. Asimismo, estos pacientes deben ser referidos a centros especializados en cáncer de vías digestivas altas.

BIBLIOGRAFÍA

- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;64:7-42.
- Mannath J, Ragnath K. Role of endoscopy in early esophageal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:720-30.
- Stein HJ, Feith M, Bruecher BLD, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer. Pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. 2005;242:566-75.
- The Participants in Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58: S3-43.
- Fotis D, Doukas M, Wijnhoven BPL, Didden P, Bierman K, Bruno MJ, et al. Submucosal invasion and risk of lymph node invasion in early Barrett's cancer: potential impact of different classification on patient management. *UEG Journal*. 2015;3:505-13.
- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40-50.
- Bergeron EJ, Lin J, Chang AC, Orringer MB, Reddy RM. Endoscopic ultrasound inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:765-73.
- Hermanson M, DeMeester SR. Management of stage 1 esophageal cancer. *Surg Clin N Am*. 2012;92:1155-67.
- Jennifer R, Scudiere M. New treatments, new challenges: pathology's perspective on esophageal carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am*. 2009;38:121-31.
- Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju133>. pii: dju133..
- Hammoud GM, Hammad H, Ibdah JA. Endoscopic assessment and management of early esophageal adenocarcinoma *World J Gastrointest Oncol*. 2014;15:275-88.
- Guarnere-Argente C, Buoncristiano T, Furth EE, Falk GW, Ginsberg GG. Long-term outcomes of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or early cancer treated with endoluminal therapies with intention of complete eradication. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:190-9.
- Phoa NK, Pouw RE, van Vekkeren FGI, et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection. A Netherlands cohort study. *Gastroenterology*. 145:96-104.
- Ning B, Abdelfatab MM, Othman MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:88-98.
- Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Braun K, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014;146:652-60.
- Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, et al. Efficacy and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:630-5.
- National Comprehensive Cancer Network (2017) Esophageal cancer and esophagogastric junction cancers Version 2-2017 [consultado 21 Ago 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/esophageal.pdf
- Gockel I, Sgourakis G, Lyros O, Polotzek U, Schimanski CC, Lang H, et al. Risk of lymphnode metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:371-84.
- Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansai A, Yen R, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population based study. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:224-32.
- Wu J, Pan Y, Wang T, Gao D, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:233-41.
- Bennett C, Green S, DeCaestecker J, Almond M, Barr H, Bhandari P, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high grade dysplasia (Review). *Cochrane database of systematic review*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007334.PUB4>. Art. No: CD007334.
- Hunt BM, Louie BE, Schembre DB, Bohorfush AG, Farivar AS, Aye RW. Outcomes in patients who have failed endoscopic therapy for dysplastic Barrett's metaplasia or early esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1734-40.
- Plum PS, Pacheco K, Bollschweiler E, Berlth F, Holscher AF. Prognosis of patients with early esophageal cancer who underwent endoscopic resection before esophagectomy. Presented at the 23 meeting of the European Surgical Association ESA abstract book. 2016;67.

Giovanni Zaninotto* y Sheraz Markar

Departamento de Cáncer y Cirugía, Imperial College, Londres, Reino Unido

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: g.zaninotto@imperial.ac.uk (G. Zaninotto).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.08.014>

0009-739X/

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.