

# Cáncer de esófago

## Análisis de la sobrevida de acuerdo al estadio y tratamiento

### Hospital de Clínicas 1990–1996

Dres. Sergio Aguiar<sup>1</sup>, Beatriz Iade<sup>2</sup>, Juan Isasa<sup>3</sup>, Mario Echenique<sup>4</sup>,  
Gabriela Gualco<sup>5</sup>, María Amelia Rocha<sup>6</sup>, Silvana Signorelli<sup>7</sup>,  
Gabriela Parallada<sup>3</sup>, Benedicta Caserta<sup>4</sup>, Roberto Estrugo<sup>8</sup>,  
Mariana Gómez<sup>9</sup>, Helena Fosman<sup>10</sup>

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la terapéutica empleada y la sobrevida para el cáncer de esófago en el medio hospitalario.

**Material:** Fueron evaluados todos los enfermos registrados por el Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales, el Registro del Hospital y el Servicio de Anatomía Patológica. La estadificación se realizó de acuerdo a la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). La evaluación inicial incluyó historia clínica, radiografía de tórax, tomografía computada de tórax y abdomen superior, hemograma, proteinograma, funcional y enzimograma hepático.

Se incluyeron en el grupo de radioterapia (RT) o radioquimioterapia (RQT) aquellos pacientes que completaron 40 cGy de RT o una serie de

quimioterapia.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el test de log-rank y para sobrevida actuarial el de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Fueron evaluados 61 pacientes, 14 eran estadio II, 33 estadio III y 14 el estadio IV por metástasis en ganglios supraclaviculares. El tumor se localizó en esófago cervical cinco casos, torácico superior cinco casos, torácico medio 43 casos y tercio inferior de esófago ocho casos.

La histología fue en 58 pacientes carcinoma epidermoide, en dos carcinoma indiferenciado y en uno adenocarcinoma

Se realizó tratamiento quirúrgico (CR) en 18 pacientes y tratamiento de RT o RQT en 23 pacientes. No recibieron tratamiento oncoespecífico 20 pacientes.

La tasa de letalidad según estadio clínico fue 4,78 por 100 meses-persona de seguimiento para el estadio II; 10,48 para el estadio III y 12,35 para el estadio IV.

La sobrevida media en los pacientes tratados con cirugía fue de 15,8 meses, en los que se realizó RT o RQT 9,6 meses y en los que no se realizó tratamiento oncoespecífico 2,7 meses.

**Conclusiones:** La casi totalidad de los pacientes tenían carcinomas epidermoides. La cirugía permitió sobrevidas prolongadas aún en pacientes con metástasis regionales, lo que no se asocia al estadio.

1. Profesor Adjunto Oncología Radioterapéutica.

2. Profesor Adjunto Nutrición y Digestivo.

3. Posgrado Nutrición y Digestivo.

4. Asistente Anatomía Patológica.

5. Residente de Anatomía Patológica

6. Asistente Nutrición y Digestivo.

7. Jefe Clínica Oncología Médica.

8. Profesor Agregado Cirugía.

9. Profesor Adjunto Medicina Preventiva y Social.

10. Profesor Agregado Nutrición y Digestivo.

Trabajo del Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales (GETG). Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

**Correspondencia:** Dr. R. Estrugo. Rambla Armenia 3857 (302). Presentado como trabajo libre en el 48 Congreso Uruguayo de Cirugía. Punta del Este, 7 al 11 de diciembre de 1997.

*El soporte nutricional se realizó solamente en 20% de los pacientes.*

*Los tratamientos de RQT obtuvieron una paliación sintomática con toxicidad aceptable. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni para el estadio, ni para la terapéutica, con respecto a la sobrevida en el cáncer de esófago.*

**Palabras clave:** Esófago-terapia  
Neoplasmas de esófago

## Summary

**Aim:** *Evaluation of therapy and survival for cancer of the esophagus at hospital.*

**Method:** *All patients registered by the Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales, Hospital Records and the Pathology Service were evaluated.*

*Staging was done according to UICC. Initial evaluation included clinical history, thorax and superior abdomen X-rays, complete blood count, total proteins, hepatic function and enzymes.*

*Those patients who completed 40 cGy of radiotherapy or a radiochemotherapy series were included in the radiotherapy (RT) or radiochemotherapy (RCT) groups.*

*Log-rank test was used for statistical analysis and Kaplan-Meier for survival.*

**Results:** *61 patients were evaluated; 14 belonged to stage II, 33 to stage III and 14 to stage IV due to supraclavicular node metastasis. Tumor was situated in cervical esophagus in 5 cases, upper thorax in 5 cases, middle thorax in 43 cases and inferior third of the esophagus in 8 cases. Histology corresponded to epidermoid carcinoma in 58 patients, undifferentiated carcinoma in 2 cases and adenocarcinoma in 1 case.*

*Surgical treatment was carried out in 18 patients and RT or RCT in 23 patients. 20 patients did not receive any oncospecific treatment. Mortality rate according to clinical staging was 4,78 for 100-months-person follow-up for stage II, 10,48 for stage III and 12,35 for stage IV. Median survival for surgical patients was of 15,8 months; for RT or RCT patients it was 9,6 months and 2,7 months for those with no oncospecific treatment.*

**Conclusions:** *Most patients had epidermoid*

*carcinomas. Surgery allowed long survival even in patients with local metastasis, which does not associate to the stadium. Nutritional support was performed only in 20% of patients. RCT treatments obtained a symptomatic palliation with acceptable toxicity. There was not statistically significant difference for stadium, nor therapeutic, about survival to esophagus cancer.*

## Introducción

El cáncer de esófago es una enfermedad muy frecuente en nuestro país, que ocurre entre 50 y 70 años, con una fuerte asociación con factores exógenos.

Ocupa el segundo lugar en incidencia dentro de los tumores digestivos, luego del cáncer colorrectal.

La mortalidad en Uruguay alcanza a cifras aproximadas a los 350 enfermos anuales, cifra que ha permanecido estable en los últimos 30 años.

Esta alta tasa de mortalidad está vinculada fundamentalmente al diagnóstico tardío de la enfermedad, ya que el síntoma que lleva a la consulta, la disfagia, es revelador de la enfermedad en etapa avanzada.

Como consecuencia, los tratamientos, ya sean éstos sólo quirúrgicos o combinados con radioterapia (RT), o la quimioterapia (QT), habitualmente tienen un carácter paliativo.

## Antecedentes

Período 1991–1996, buscando determinar:

- Estadio de diagnóstico de la enfermedad.
- Modalidades terapéuticas empleadas.
- Evolución según la modalidad terapéutica y el estadio inicial.

## Material y método

### Pacientes

Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de esófago (epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado) que figuran en el Archivo Central del Hospital, registro del Grupo de Estudio de los Tumores Gastrointestinales y de Servicio de Anatomía Patológica.

Fueron excluidos los pacientes que no contaban con anatomía patológica.

### Método

Se confeccionó un protocolo donde fueron consignados los siguientes datos:

- Edad y sexo
- Clínica
  - Anamnesis: sólo se consignó si la disfagia había sido el síntoma inicial.
  - Examen

Se evaluó el manejo terapéutico del carcinoma de esófago en estadio avanzado (II, III y IV según el TNM) es aún un tema controversial.

La cirugía en estos estadios cumple dos objetivos: curación y paliación sintomática.

Lamentablemente, el cirujano no conoce con exactitud la extensión lesional en el preoperatorio. La ecografía endoluminal <sup>(1)</sup>, ha mejorado la precisión diagnóstica respecto a la tomografía computada en la penetración tumoral de la pared esofágica (sensibilidad mayor de 90%), pero tiene baja especificidad en determinar el estadio ganglionar (50–60%).

Los hechos clínicos, tales como la duración y severidad de la disfagia y la extensión longitudinal, no son útiles en predecir la gravedad de la enfermedad, a pesar de lo cual una historia de pérdida de peso marcado, dolores óseos y tos irritativa es sugestiva de enfermedad avanzada o irreseccable.

La superación de las técnicas quirúrgicas y del manejo perioperatorio ha mejorado la tasa de resección y reducido la mortalidad operatoria, a pesar de lo cual la supervivencia a cinco años es de 10% si se utiliza cirugía exclusiva <sup>(2)</sup>.

En los últimos años, diferentes regímenes de radioquimioterapia han mejorado la evolución de los pacientes con tumores avanzados.

El objetivo de los tratamientos preoperatorios es intentar destruir las micrometástasis y facilitar la resección completa del tumor, que es indispensable para mejorar la supervivencia.

Diferentes trabajos en fase II, muestran que la radioquimioterapia puede ser aplicable con una toxicidad aguda y tardía tolerable, y que constituye una posibilidad de tratamiento conservador, con supervivencia a los cinco años de 20–25%, permitiendo en algunos casos una cirugía

en pacientes que no eran operables inicialmente <sup>(3)</sup>.

La mayoría de los pacientes que se presentan con cáncer de esófago son añosos y con enfermedades crónicas asociadas, ya sea pulmonares, cardíacas o hepáticas, sumada a la malnutrición dada en parte por la propia enfermedad.

En estos pacientes, el soporte nutricional debe ser en lo posible simultáneo con el inicio de la terapia oncológica, ya que el grado de malnutrición tiene una relación inversa con el tiempo de supervivencia, afectando la morbilidad operatoria y la respuesta del tumor a la RT, la quimioterapia o ambas.

La participación desde el inicio de un equipo multidisciplinario en la planificación de un tratamiento individualizado, es la forma de obtener los mejores resultados terapéuticos.

### Objetivo

Realizar un análisis retrospectivo, descriptivo, no aleatorizado de los pacientes portadores de neoplasma de esófago que concurren al Hospital de Clínicas en el paciente al momento del diagnóstico y se consideró como:

- malo cuando se presentaron con adelgazamiento mayor de 10% del peso habitual, albúmina de 3 g/dl o anemia con valores de hemoglobina de 9 g/dl, o en caso de coexistir patologías médicas que imposibiliten un tratamiento quirúrgico o cuando el compromiso nutricional fue menor;
- bueno en ausencia de todos los factores considerados anteriormente.

La topografía de la lesión fue evaluada por: endoscopia, radiografía contrastada o ambos.

La histología fue establecida por la biopsia o la pieza quirúrgica.

La estadificación se realizó de acuerdo a la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer).

Valoración general y extensión lesional según: clínica y examen físico, radiografía de tórax, tomografía computada de tórax y abdomen superior, hemograma completo, proteinograma funcional y enzimograma hepático.

### Tratamiento

Se tomaron en cuenta cinco opciones:

- tratamiento sintomático medicamentoso;
- radioterapia exclusiva;
- cirugía exclusiva;
- radioterapia y quimioterapia;
- radioterapia y quimioterapia seguido de cirugía.

Se incluyeron en radioterapia aquellos pacientes que completaron un mínimo de 40 cGy en cuatro semanas de RT o su equivalente radiobiológico, y en el grupo de quimioterapia los que recibieron una serie completa o más de QT.

Se considerarán a la fecha de cierre del estudio (diciembre 1996) los pacientes que estén vivos, sin considerar si están libres de enfermedad.

### *Mortalidad*

Se consideró vinculada a la cirugía si ocurrió dentro de los 30 días del acto quirúrgico.

Vinculada a la radioterapia o quimioterapia si se debió a las complicaciones que se esperan de estos tratamientos y en el período de tiempo que éstos la producen.

### *Seguimiento*

Fue realizado hasta mayo de 1997 mediante entrevista personal por los integrantes del equipo o contacto telefónico.

Se registró sólo vivo o muerto, con fecha correspondiente al mes.

La mediana del período de seguimiento fue de cuatro meses, con un rango de uno a 78 meses. Se realizó el test de log-rank para ver las diferencias en la supervivencia por estadio terapéutica.

### *Resultados*

Fueron evaluados 42 hombres (69%) y 19 mujeres (31%) con edades en el rango de 40 a 86 años (media = 65 años). El diagnóstico histológico correspondió a carcinoma epidermoide en 58 pacientes.

El grado de diferenciación fue en 11 casos bien diferenciado, 32 medianamente diferenciado, 10 pobremente diferenciado y en cinco casos no se estableció grado de diferenciación.

En un paciente la histología fue adenocarcinoma y en dos pacientes carcinoma indiferenciado.

El síntoma inicial fue disfagia en 54 pacien-

tes, en un caso odinofagia y en seis casos eran pacientes asintomáticos.

La duración de la disfagia en todos los casos fue mayor de tres meses en el momento de la primera consulta.

La localización tumoral fue en cinco casos (8%) esófago cervical, en cinco torácico superior (8%) en 43 torácico medio (71%) y en ocho tercio inferior de esófago (13%).

El terreno fue evaluado como malo en 55 pacientes (90%) y bueno en un paciente (1,6%). No consta su evaluación en cinco pacientes (8%).

En doce pacientes se realizó evaluación nutricional y posterior alimentación enteral por vía oral previa, durante o posterior al tratamiento oncoespecífico recibido. En tres pacientes se realizó gastrostomía de alimentación.

Fueron estadificados 61 pacientes, de los cuales 14 (23%) eran estadio II (T3-N0) 33 (54%) estadio III (T3-4 N1) y 14 (23%) estadio IV con metástasis en ganglios supraclaviculares.

*Tratamiento nutricional:* en doce pacientes se realizó evaluación nutricional y posterior soporte enteral por vía oral previa, durante o posterior al tratamiento oncoespecífico recibido, en tres pacientes se realizó gastrostomía y en dos pacientes nutrición parenteral total.

Se realizó RT en nueve pacientes (14,8%), radioquimioterapia (RQT) exclusiva en 14 (22,9%), RQT y cirugía (CR) en siete (11,5%), CR exclusiva en 11 (18%) y no recibieron tratamiento oncológico específico 20 pacientes (32,8%).

*Radioterapia:* Los tratamientos de radioterapia fueron realizados con un equipo de alta energía de cobalto 60, siendo el volumen blanco el mediastino y las regiones supraclaviculares.

La región mediastinal se irradió por campos paralelos y opuestos que incluyeron toda la extensión del órgano, llegando a una dosis media de 4.680 cGy en seis semanas en los casos en que se realizó cirugía y de 5.450 cGy cuando se realizó radioterapia exclusiva.

Las regiones supraclaviculares se irradiaron por un campo directo recibiendo una dosis media de 4.700 cGy (rango 4.140-5.000 cGy) en 5,5 semanas.

En tres pacientes que no recibieron cirugía, luego de finalizar la radioterapia externa se re-

alizó "boost de sobreimpresión" sobre la zona tumoral con implante endoluminal de iridium 192, liberándose una dosis de 1.500 cGy a 1,5 cm de la fuente en una o dos aplicaciones.

**Quimioterapia:** La quimioterapia consistió en un total de 31 ciclos de platinos y 5-fluoracilo.

El cisplatino se utilizó en 16 pacientes con una dosis promedio de 100 mg y e-carboplatino en tres pacientes, con una dosis promedio de 500 mg.

El 5-fluoracilo se indicó a una dosis de 370 mg/m<sup>2</sup> día durante cinco días la primera y la quinta semana de la radioterapia o 750 mg/m<sup>2</sup> semanal durante cinco semanas.

Durante la radioquimioterapia se realizó en ocho pacientes alimentación enteral con un aporte hipercalórico e hiperproteico por boca o sonda nasogástrica según tolerancia.

**Cirugía:** 29% de los pacientes (18) recibieron cirugía. En todos los casos consistió en una esofagectomía con toracotomía. En siete pacientes se realizó RQT previa coordinándose la cirugía para las 6–8 semanas, luego de la RQT.

En cuatro pacientes se realizó alimentación enteral previo a la cirugía.

La mortalidad perioperatoria fue de 16%.

Las complicaciones perioperatorias fueron: absceso pulmonar, neumonía aguda, atelectasia pulmonar, falla de sutura y fístula de cuello.

### Sobrevida

Si analizamos la sobrevida por estadio, los pacientes que fueron estadificados clínicamente y por tomografía como estadio II (n = 14) (sin compromiso ganglionar de inicio) tuvieron una sobrevida promedio de 18,3 meses; los estadificados como estadio III (n = 33) (con compromiso ganglionar o de estructuras vecinas) una sobrevida de 6,6 meses y los que fueron estadificados en el momento del diagnóstico como estadio IV (n = 14) una sobrevida de 6,3 meses. Es de destacar que, en este último grupo, ningún paciente presentó metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Si analizamos la sobrevida según la mortalidad terapéutica empleada, los pacientes tratados con RT o RQT, cualquiera sea el estadio (n = 23), tuvieron una sobrevida de 9,6 meses.

En los pacientes en que se realizó cirugía (sin considerar estadio), ya sea sola o con RQT pre-

via (n = 18) la sobrevida promedio fue de 15,8 meses.

Si analizamos por estadio, fueron quirúrgicos siete pacientes en estadio II, nueve pacientes en estadio III y dos pacientes en estadio IV.

En los pacientes en los que no se realizó tratamiento oncoespecífico 20 (32,8%), la sobrevida media fue de 2,7 meses.

La tasa de letalidad por 100 meses persona de seguimiento fue para el estadio II de 4,78 para el estadio III de 10,48 y para el estadio IV 12,35.

El test de log-rank por estadio no fue estadísticamente significativo (p = 0,1277).

### Discusión

En nuestro medio hospitalario, la mayoría de los pacientes con neoplasma de esófago se presentan con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

En estos estadios, no hay un tratamiento definido como estándar. Aunque en el momento de presentación, la enfermedad esté localizada, el pronóstico de estos pacientes con cirugía exclusiva es pobre.

La revisión de los resultados internacionales en estadio II en EE.UU. y Europa, muestra sobrevidas libres de enfermedad de 10–15% a los tres años <sup>(4,5)</sup>.

La recurrencia local después de la esofagectomía varía en el rango de 20 a 65% <sup>(6,7)</sup>.

Existen pocos datos en la literatura del tratamiento multidisciplinario del cáncer localmente avanzado, dado que la mayoría de los estudios incluyen los tumores T1–2 o todos los estadios localizados juntos.

Los resultados de nuestra revisión muestran una diferencia significativa en la sobrevida entre los pacientes en los que se realizó la cirugía y los tratados con RT o RQT exclusiva, pero dado el tamaño de la muestra no podemos sacar conclusiones con valor estadístico.

El tratamiento combinado de QT y RT en pacientes con enfermedad avanzada, es superior según la bibliografía en control local y sobrevida comparada con la RT exclusiva <sup>(8,9)</sup>, y con los resultados de esofagectomía exclusiva <sup>(6,7)</sup>.

Una de las preguntas a responder con trabajos aleatorizados, es cuándo la cirugía es nece-

saría y cuánto mejora los resultados después de los tratamientos RQT.

Forastière y colaboradores <sup>(3)</sup>, en la Universidad de Michigan, incluyendo pacientes localizados en todos los estadios, obtuvieron una supervivencia a los cinco años de 60% en aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta completa (RC) patológica con la RQT.

En la Universidad de Carolina del Norte, Bates <sup>(10)</sup>, obtuvo similares resultados, con supervivencias de 61% y 25% en los pacientes operados con respuesta completa y respuesta parcial a la RQT previa.

En este estudio, 41% de los pacientes con biopsias negativas luego de la RQT tenían enfermedad residual en la pieza operatoria. Estas observaciones, según los autores, justificarían la cirugía, luego de la cual la tasa de falla local fue de 5%.

Si bien de los trabajos internacionales parece desprenderse que la cirugía es una de las etapas en el tratamiento del cáncer avanzado de esófago (CAE), podría plantearse la hipótesis de no operar a aquellos pacientes con respuesta completa luego de la QT preoperatoria que podrían ser candidatos a RQT exclusiva porque la recaída ulterior no tiene posibilidad de resección.

Las dosis promedio de RT sobre el tumor primario (5.450 cGy) resultan insuficientes cuando se realiza RT exclusiva. En estos casos, la RT externa con dosis día más elevada sólo sobre el tumor o la utilización de braquiterapia han mejorado los resultados sobre el control local <sup>(11)</sup>.

Seguramente a corto plazo, los trabajos prospectivos aleatorizados nos den la respuesta.

Más allá de estas interrogantes, en nuestro medio es indispensable poder realizar en adecuadas condiciones estos tratamientos multidisciplinarios, lo cual requiere en primer término su protocolización y luego acceso a las condiciones de "soporte" indispensables para su correcta realización.

## Conclusiones

- La consulta de los pacientes portadores de tumores de esófago en el hospital continúa siendo tardía, con una prolongada sintomatología previa (3 a 12 meses).
- La casi totalidad de los pacientes de esta

serie tenían carcinomas epidermoides, constatándose una muy baja frecuencia de adenocarcinoma.

- No se constató una evaluación nutricional sistemática. El soporte nutricional se realizó solamente en 20% de los pacientes.
- La cirugía permitió sobrevivencias prolongadas aún en pacientes con metástasis regionales.
- Los tratamientos de radioquimioterapia, en las dosis en que se administraron, obtuvieron una paliación sintomática con una toxicidad aceptable.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas ni para el estadio y para la terapéutica con respecto a la supervivencia.

## Bibliografía

1. Botet JF, Lightdale C, Zauber A, et al. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181: 419-25.
2. Muller J, Erasmi H, Stelzner M et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 845-57.
3. Forastière A, Lee D, Zahurak M et al. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 144-52.
4. Roder JD, Busch R, Stein H et al. Ratio of invaded to removed lymph nodes a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1994; 81: 410-3.
5. Stahl M, Wilke H, Fink U et al. Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patient with locally advanced esophageal cancer: interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 829-37.
6. Earlam R, Cunha Melo J. Oesophageal squamous cell carcinoma: a critical review of surgery. *Br Surg* 1980; 67: 387-90.
7. Hankins J, Attar S, Coughlin T et al. Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 700-5.
8. Hershkovic 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: 1593-8.
9. Ahmad N, Goosenberg E, Coia L et al. Palliative treatment of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4(3): 202-14.
10. Bates B, Detterbeck F, Bernard S et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 156-63.
11. Skinner D, Altieri N, Minsky B, Kelsen D. Neoplasms of the esophagus. *Cancer Medicine* 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997.