



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

**Hospital Universitario Reina Sofía**

## **PROTOCOLO CÁNCER ESOFÁGICO Y UNIÓN E-G.**

*Elaborado por los miembros de la Comisión de Tumores Digestivos del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Diciembre 2018*

Autores por orden alfabético: MA Gómez-España, Antonio J. Hervás Molina, Antonio Membrives Obrero, Luisa M<sup>a</sup> Mena Bares, Juan Mesa Quesada, Beatriz Rodríguez-Alonso, Rosa M<sup>a</sup> Rodríguez-Alonso, Milagrosa Rodríguez-Liñán, Raquel Serrano Blanch, Carlos Villar Pastor.

### **INTRODUCCIÓN**

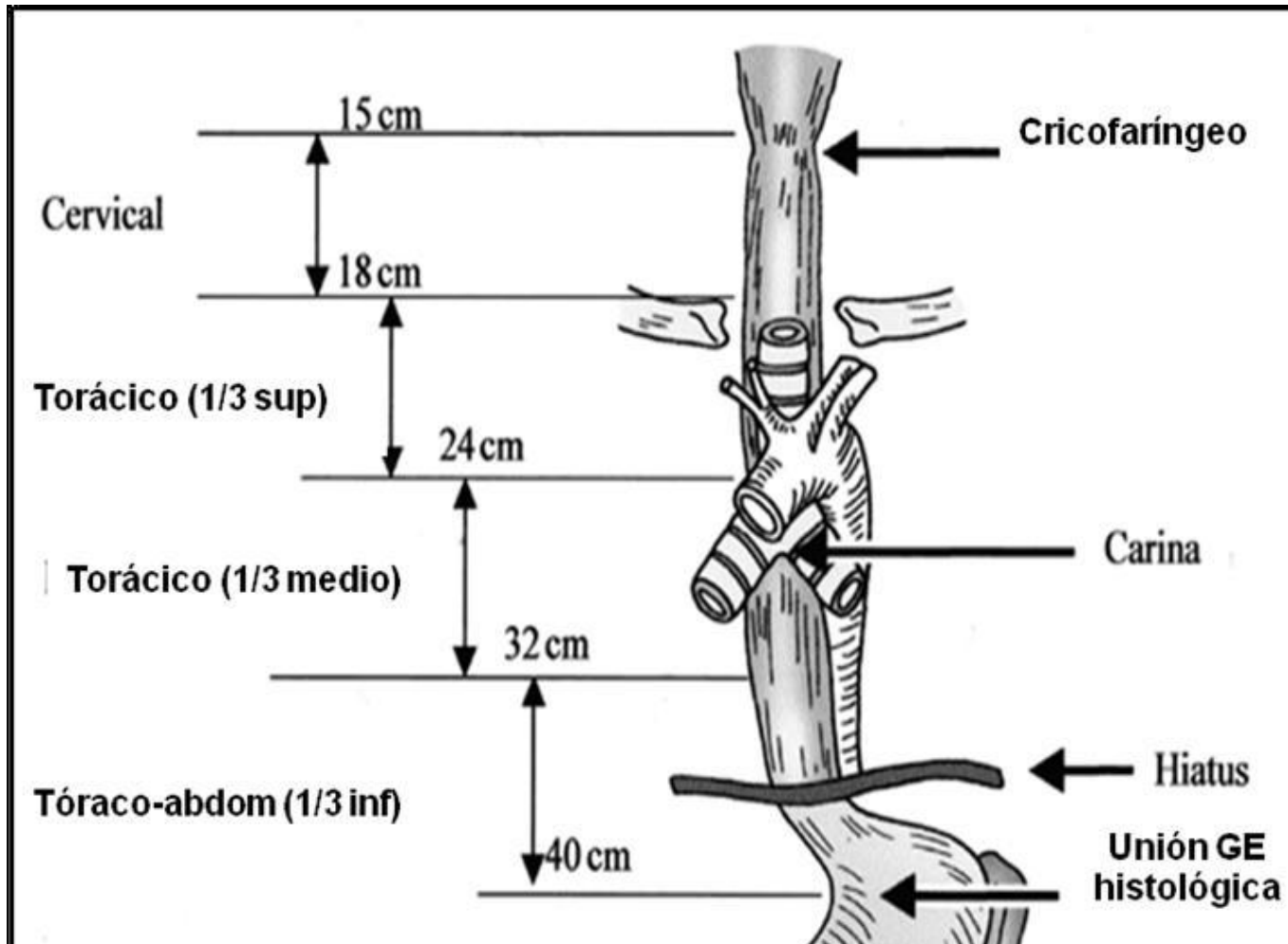
El cáncer esofágico supone el octavo tumor más frecuente a nivel mundial y representa la sexta causa de muerte por cáncer, con supervivencia a los 5 años inferiores al 20%. En España según datos de GLOBOCAN, la incidencia estimada para 2017 fue de 2.239 casos (1885 en hombres y 354 en mujeres, con mortalidad en 2016 de 1.841 casos. El 90% son carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. Los principales factores de riesgo son tabaco (sobre todo epidermoide) y alcohol (epidermoide y adenocarcinoma), de forma que la suma de ambos supone un incremento importante del riesgo con respecto a los no consumidores. Otros factores de riesgo para adenocarcinoma son la obesidad y el esófago de Barrett. Entre los síndromes hereditarios destacar: tilosis, sdme de Bloom, anemia de Fanconi y agregación Barrett familiar.

Es un tumor de comportamiento agresivo que se diagnostica en etapas avanzadas. Carece de serosa, característica que facilita una rápida diseminación a estructuras vecinas. Clínicamente se divide en cervical (desde músculo cricofaríngeo hasta escotadura esternal), esófago torácico superior (desde escotadura esternal hasta arco aórtico), esófago torácico medio (desde arco aórtico hasta ventana pulmonar inferior), esófago torácico inferior (desde ventana pulmonar inferior a unión esófago-gástrica). Dibujo 1.

En las últimas clasificaciones de TNM se incluyen los tumores de la unión EG (permitiendo mejor estratificación y pronóstico), éstos a su vez según la clasificación de Siewert modificada se dividen en 3 tipos: tipo I con epicentro en esófago distal entre 5 y 1 cm por encima de la unión EG, tipo II con epicentro entre 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la unión EG, y, tipo III con epicentro en cardias entre los 2 y 5 cm por debajo (Tabla 1). La mayoría de las guías aceptan que el tipo Siewert 3 (centro del tumor entre 2 y 5 cm por debajo de la unión esófago gástrica) debe ser considerado, a efectos de clasificación, tratamiento y pronóstico, como adenocarcinoma gástrico, aunque, en algunos casos, precisen resección esofágica añadida.

TABLA 1: Clasificación Siewert

CLASIFICACION DE SIEWERT (TUMORES DE LA UEG)	
<b>TIPO 1</b>	Centro tumoral o más de 2/3 de la masa por encima de 1 cm de la UEG
<b>TIPO 2</b>	Centro tumoral entre 1 cm por arriba o 2 cm por debajo de la UEG
<b>TIPO 3</b>	Centro tumoral o la mayoría de la masa tumoral por debajo de 2 cm de la UEG



Dibujo 1: Referencias anatómicas esófago.

Entre los síntomas que pueden aparecer destaca la disfagia lenta y progresiva (ANEXO1), otros síntomas que pueden aparecer son: pérdida de peso, dolor retroesternal, odinofagia, regurgitación, halitosis, sangrado, broncoaspiración, sdme de Claude-Bernard-Horner, etc, o derivados de las metástasis.

#### PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ.

##### 1.- Adenocarcinoma.

Los programas de prevención y diagnóstico precoz del adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett son una práctica extendida, aunque no ha sido probada su eficacia en términos de coste-beneficio. Los programas de prevención y diagnóstico precoz detectan esófago del Barrett en el 6-12% de los pacientes con síntomas de reflujo de larga evolución, más frecuentemente en varones blancos y mayores de 50 años. La presencia de displasia en el esófago de Barrett es una señal que indica un incremento del riesgo de adenocarcinoma, siendo éste de 1% anual para la displasia de bajo grado y de un 5% anual

para la displasia de alto grado. Sin embargo, el 80-90% de los adenocarcinomas de esófago se diagnostican en pacientes en los que no se conocía la existencia de un esófago de Barrett. Por tal motivo, se recomienda indicar la realización de una endoscopia para descartar/confirmar la presencia de esófago de Barrett en varones con historia de reflujo crónico (> 5 años) y/o frecuente (semanal o más frecuente) de síntomas de reflujo (pirosis o regurgitación) y dos o más factores de riesgo: edad  $\geq 50$  años, raza blanca, obesidad central (hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm de circunferencia abdominal), fumadores/exfumadores o historia familiar en primer grado de Barrett o adenocarcinoma esofágico. En aquellas personas en las que se detecte la presencia de Barrett se deberán indicar endoscopias de control o tratamiento del esófago de Barrett según el grado de displasia. En las mujeres el riesgo de adenocarcinoma de esófago es mucho más bajo que en hombres, por lo que sólo se recomienda la realización de una endoscopia en casos seleccionados y con múltiples factores de riesgo.

Se recomienda la toma de biopsias aleatorias de los cuatro cuadrantes cada dos centímetros del epitelio metaplásico, e idealmente la endoscopia debería realizarse con endoscopios de alta definición, con magnificación y sistema de luz de banda estrecha (NBI), además de garantizar la correcta tolerancia a la exploración, por lo que es recomendable el uso sistemático de sedación moderada o profunda.

De este modo, si no se objetiva esófago de Barrett no se recomienda realizar nuevos controles en el futuro, si se objetiva esófago de Barrett pero sin displasia el control endoscópico sería a los 3-5 años, si la displasia es de bajo grado (confirmada por patólogo experto) el control endoscópico sería en 6-12 meses o bien se indicaría el tratamiento endoscópico (ablación con radiofrecuencia o resección), y si la displasia es de alto grado (confirmada por patólogo experto) estaría indicado realizar tratamiento endoscópico (ablación con radiofrecuencia o resección).

## 2.- Epidermoide.

No existen estudios europeos que sugieran la necesidad de un programa de prevención y diagnóstico precoz del carcinoma epidermoide de esófago o que éste sea coste efectivo. Esto está motivado por la baja incidencia del cáncer epidermoide de esófago, por lo que tampoco existen recomendaciones para la población con factores de riesgo.

## **DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.**

### **1.- Endoscopia.**

La endoscopia digestiva alta, también denominada gastroscopia o esófago-gastro-duodenoscopia, es la técnica diagnóstica de elección cuando se sospecha un posible carcinoma de esófago. Le endoscopia permite visualizar directamente el esófago y obtener muestras tisulares para confirmar el diagnóstico. También permite caracterizar con exactitud la forma, la longitud y la localización del tumor. Ante un cáncer de esófago el endoscopista debe recoger la extensión del tumor en relación con el esfínter esofágico superior y la impronta diafragmática, midiendo lo más exactamente posible el extremo proximal y distal de la neoplasia tomando como referencia las arcadas dentarias y la transición gastro-esofágica (línea Z), indicando si está o no afectada. Igualmente, debe ofrecer información sobre el calibre de la luz esofágica comprometido por el crecimiento tumoral y si es o no franqueable con el endoscopio, especificando la dificultad de paso y el tipo y calibre del instrumento utilizado.

Normalmente, la biopsia endoscópica estándar con pinzas permite establecer el diagnóstico. Como mínimo se deben obtener 6 muestras para obtener una exactitud diagnóstica cercana al 100%. Se puede recurrir a la citología exfoliativa como técnica complementaria para ayudar a establecer el diagnóstico en tumores en los que la biopsia con pinza no logre el diagnóstico al no conseguir tomar muestras por estenosis u otras

circunstancias como en pacientes cirróticos con varices esofágicas y lesiones esofágicas sospechosas. En ocasiones, debido a la diseminación submucosa de los tumores, hay que recurrir a la punción-aspiración con aguja fina bajo control ecoendoscópico para establecer el diagnóstico histológico.

## **2.- Ecoendoscopia.**

La estadificación del cáncer esofágico mediante la ecoendoscopia ha proporcionado mejores resultados que las técnicas de imagen transversales y, actualmente se considera que es el método más exacto para la estadificación tumoral. En la mayoría de los estudios publicados se han utilizado ecoendoscopios radiales con transductores de 7,5 y 12 MHz. Se han obtenido resultados comparables en un número limitado de estudios en los que se han empleado ecoendoscopios lineales. Para la estadificación T de los tumores precoces se pueden emplear sondas ecográficas de catéter (minisondas) de frecuencia muy elevada, y que se introducen a través del canal de trabajo del endoscopio de visión frontal convencional.

La exactitud en la estadificación T es del 75-85% y para la estadificación N del 65-75%. La exactitud en la estadificación T es la misma para adenocarcinomas que para epidermoides.

La ecoendoscopia permite identificar con gran exactitud los estadios T3 o T4. La identificación del estadio T2 es la menos precisa ya que infraestadifica y sobreestadifica en el mismo número de lesiones. Los factores que con más frecuencia contribuyen a esta inexactitud en la estadificación T son la invasión microscópica del tumor, los cambios inflamatorios peritumorales, la estenosis luminal y los artefactos de barrido oblicuo. En los tumores obstructivos se puede valorar la posibilidad de dilatar para permitir el paso del ecoendoscopio y proceder a la estadificación completa, pero debe valorarse el riesgo-beneficio en los tumores muy estenosantes ya que será necesario dilatar hasta al menos 14 mm. para permitir el paso del ecoendoscopio.

La estadificación N mediante ecoendoscopia es menos exacta. Esta técnica alcanza su mayor exactitud con los ganglios linfáticos periesofágicos del mediastino, siendo su exactitud inversamente proporcional a la distancia axial entre los ganglios y el eje esofágico. Los esfuerzos para desarrollar unos criterios objetivos que nos permitan distinguir entre los ganglios linfáticos malignos y benignos han sido frustrantes. Entre los rasgos que parecen indicar malignidad cabe destacar un tamaño superior a 1 cm., la hipoecogenicidad, los márgenes diferenciados y la forma redondeada. Ninguno de estos rasgos permite por sí solo predecir la condición maligna pero cuando aparecen estos cuatro rasgos la exactitud de la predicción maligna asciende al 80% pero esto sólo sucede en el 25% de los ganglios linfáticos malignos observados.

La ecoendoscopia en la estadificación del cáncer esofágico precoz puede estar indicada para diferenciar tumores intramucosos o con invasión submucosa. Para tumores intramucosos la sensibilidad es del 82-88% con una especificidad entre 84-90% y para tumores con invasión submucosa la sensibilidad es del 82-89% con una especificidad entre 83-89%. La realización de una ecoendoscopia previa a la resección endoscópica es especialmente relevante en tumores intraluminales de gran tamaño.

La ecoendoscopia en la re-estadificación tras quimiorradioterapia neoadyuvante presenta su mayor sensibilidad diagnóstica en los estadios T3 (72-88%) pero con una baja especificidad (33-52%). La sensibilidad para los estadios T1, T2 y T4 es baja, siendo respectivamente de 16-32%, 19-41% y 31-56%, con una aceptable o buena especificidad respectivamente de 93-97%, 77-88% y 94-97%. Para el N la sensibilidad y especificidad es baja, estando entre el 58-79% y el 42-69% respectivamente.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control ecoendoscópico ha mejorado significativamente la capacidad para confirmar la presencia de adenopatías malignas. La punción de ganglios mediastínicos periesofágicos y de los ganglios celíacos es una técnica segura y eficaz. Normalmente, la PAAF bajo control ecoendoscópico no permite identificar y acceder a los ganglios linfáticos gástricos altos con tanta frecuencia. Generalmente, sí se identifican fácilmente los ganglios linfáticos celíacos (cuando existen). La PAAF de los ganglios mediastínicos periesofágicos bajo control ecoendoscópico se ve limitada por la presencia focal del tumor. Únicamente se puede acceder para PAAF a aquellos ganglios linfáticos en los que la trayectoria de la aguja evita el tumor primario, ya que el paso de la aguja a través de este último hacia los ganglios puede dar lugar a resultados falsos positivos. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la PAAF combinada con la ecoendoscopia para la evaluación de los ganglios celíacos oscila entre el 53-98%, 77-100%, 79-100% y el 82-100%, respectivamente.

Actualmente se recomienda la realización de una ecoendoscopia en el cáncer esofágico en los pacientes sin metástasis a distancia previo a la quimiorradioterapia neoadyuvante. La ecoendoscopia puede que no aporte información adicional en casos de cáncer esofágico localmente avanzado y por tanto no se recomienda su realización rutinaria en estos casos. Cuando se identifiquen nódulos linfáticos sospechosos alejados del tumor primario, la realización de una PAAF guiada por ecoendoscopia puede ayudar a definir con más precisión el campo de la radioterapia. No se recomienda su realización rutinaria en la re-estadificación tras quimiorradioterapia neoadyuvante y sólo estaría indicada en casos seleccionados para PAAF guiada de nódulos linfáticos sospechosos. En los tumores esofágicos precoces la combinación de ecoendoscopia junto con la resección endoscópica proporcionan la información suficiente para la estadificación locorregional, así como la evaluación histológica de la profundidad del tumor primario y la invasión linfovascular.

### **3.- Estudio radiológico.**

Aunque los estudios baritados (esofagograma) se empleaban en el pasado como método inicial en el diagnóstico del cáncer de esófago previo al estudio endoscópico, en la actualidad se ha abandonado su uso sistemático. Las principales indicaciones del esofagograma han quedado restringidas a evaluar la sospecha de fístula tráqueo-esofágica, o en algunos casos concretos, para definir la localización y la extensión del tumor, en especial, en neoplasias estenosantes que impiden el paso del endoscopio. No obstante, también se puede utilizar la tomografía computarizada (TC) con contraste oral, la cual, en muchos casos, proporciona más información y definición anatómica que el estudio baritado.

La TC con contraste i.v. es una técnica fundamental en la estadificación local (T), valoración de la invasión de órganos adyacentes (T4) y localización del tumor:

- Tercio superior: desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta el arco aórtico.
- Tercio medio: desde el arco aórtico hasta la vena pulmonar inferior.
- Tercio inferior: desde la vena pulmonar inferior hasta la unión esófago-gástrica.
- Un tumor de la unión esófago-gástrica es aquel cuyo epicentro afecta a menos de 2 cm del cardias gástrico.

Se aconseja la ingesta de 750 ml de agua justo antes de la TC para distender las paredes del esófago (el volumen total puede estar limitado por la presencia de disfagia). El grosor parietal normal máximo del esófago adecuadamente distendido es de 3 mm. Un grosor mayor de 5 mm debe ser considerado como anormal.

TC tiene una precisión diagnóstica limitada para evaluar y detectar la enfermedad en estadio precoz (T1-T2) en comparación con otras técnicas como la ecoendoscopia, en cuyo caso la lesión debe aparecer confinada a la pared esofágica. El estadio T3 corresponde a los casos en los que se ve afectada la grasa periesofágica pero existe plano graso de separación con estructuras adyacentes. La sensibilidad y especificidad de la TC para detectar invasión aórtica o tráqueo-bronquial es del 100% y 52-97% respectivamente. Se sugiere que existe infiltración tumoral de estructuras adyacentes (T4) si:

- El área de contacto entre el tumor y la aorta supera los 90°.
- Existe obliteración del triángulo graso entre el esófago, la aorta y el cuerpo vertebral adyacente.
- Hay desplazamiento o deformidad del contorno de la pared posterior de la tráquea o bronquio principal, fístula tráqueo-bronco-esofágica o extensión directa del tumor a la vía aérea. En estos casos hay que valorar la realización de broncoscopia.
- Si se detecta irregularidad del contorno del borde cardiaco.
- Para considerar infiltración del resto de estructuras, el criterio de imagen empleado es la pérdida de plano graso con el tumor.

TC es una técnica menos precisa que la ecoendoscopia en la valoración de la extensión ganglionar locorregional (N) (sensibilidad y especificidad del 59% y 81% respectivamente), aunque permite estudiar cadenas ganglionares no accesibles a esta última. Se considera que un ganglio es sospechoso en un estudio de TC cuando su diámetro menor es mayor de: 10 mm en las cadenas torácicas y abdominales, 5 mm en cadenas supraclaviculares, 8 mm en ganglios perigástricos, 6 mm en los retrocraurales, si existe pérdida de la morfología normal, hipercaptación (> 80 UH), densidad heterogénea o irregularidad de los contornos.

TC es la prueba de imagen más ampliamente utilizada en la valoración inicial de las metástasis a distancia en pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago (M). Los órganos más frecuentemente afectados son el hígado, los pulmonares, las glándulas suprarrenales y el hueso. En la valoración ósea la TC tiene una baja sensibilidad en comparación con técnicas como la gammagrafía ósea, PET-TC o Resonancia magnética (RM). Si existen dudas sobre una posible enfermedad metastásica, se deberá completar el estudio con otra exploración con mayor rentabilidad diagnóstica.

La TC también es la herramienta empleada para valorar la respuesta al tratamiento, aunque presenta limitaciones secundarias al aumento de densidad de los planos grasos periesofágicos como consecuencia del propio tratamiento.

La resonancia magnética (RM) no se utiliza sistemáticamente en la estadificación locorregional o en la valoración de la respuesta al tratamiento. No obstante, podría emplearse en casos concretos en los que existe discordancia entre las diferentes exploraciones o dudas sobre una posible enfermedad metastásica, sobre todo en el caso de las lesiones hepáticas.

#### **4.- Indicaciones de PET/TC con 18F-FDG en Carcinoma de esófago y unión EG.**

4.1.- Diagnóstico inicial: No está recomendado su empleo.

Existen casos de detección incidental de carcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica asintomáticos, sin embargo, no existen estudios en la literatura que avalen esta indicación, ni tampoco para guía de biopsia.

4.2.- Estadificación inicial.

- En pacientes candidatos a terapia curativa se recomienda para mejorar la exactitud diagnóstica. PET/TC es superior a la imagen convencional en la estadificación de M y en la detección de metástasis linfáticas locorregionales.

- En los tumores de la unión gastroesofágica hay que valorar con cautela la indicación en los tipos histológicos anillo de sello o tipo no sólido, debido a la baja sensibilidad que presentan en su detección.

#### 4.3.- Planificación de radioterapia.

- Mejora potencialmente la exactitud de la planificación.
- Es significativamente más precisa que la TC en la valoración de las adenopatías, excepto en las adyacentes al esófago.
- Muestra mejor la extensión longitudinal del tumor.

#### 4.4.- Valoración de respuesta.

- Tras la realización de quimioterapia/radioterapia neoadyuvante y siempre que se disponga de un estudio PET/TC inicial, con el fin de planificar una cirugía posterior.
- Se valorará su empleo en la monitorización de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

#### 4.5.- Recurrencia/recidiva.

- Estará indicada su utilización ante la presencia de elevación de marcadores tumorales y estudio TC no concluyente. Se podría valorar en estos casos la realización únicamente de un estudio PET/TC.

#### 4.6.- Otras indicaciones.

- Valoración del pronóstico. Los pacientes que responden metabólicamente al tratamiento van a presentar un mejor pronóstico que aquellos que no responden.
- Predictor de supervivencia global de los pacientes debido a la asociación que existe con la captación de FDG en el tumor primario y en las adenopatías en el estudio inicial.

### **5.- Anatomía Patológica. Protocolo**

#### **Este protocolo se aplica a:**

- Todos los carcinomas originados en el esófago.
- Carcinomas que involucran la unión esófago-gástrica (UEG), con un punto medio del tumor de  $\leq 2$  cm en el estómago proximal/cardias.
- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados, grado 1, 2 y 3 de la OMS. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados esofágicos son tan raros que no se justifica un sistema de estadificación separado.

#### **Este protocolo NO se aplica a:**

- Carcinomas que involucran la UEG, con un punto medio del tumor  $> 2$  cm en el estómago proximal (use el protocolo de cáncer gástrico).
- Carcinomas del cardias/estómago proximal sin afectación de la UEG, incluso si el punto medio del tumor está a  $\leq 2$  cm en el estómago proximal (use el protocolo de cáncer gástrico).
- Linfomas, tumores del estroma gastrointestinal y sarcomas.

#### Protocolo cáncer esofágico

##### *1. Procedimiento quirúrgico realizado*

- Resección endoscópica
- Esofagectomía
- Esofagogastrectomía
- Otro tipo de intervención (especificar)
- No especificado
- Observaciones al procedimiento quirúrgico

- Referencia de la biopsia intraoperatoria

## 2. *Especímenes recibidos*

- Esófago
- Estómago proximal
- Otros especímenes (especificar)
- Número de botes recibidos

## 3. *Integridad del espécimen*

- No evaluable
- Integro
- Con desgarro
- Fragmentado
- Recibido abierto de forma no reglada (especificar)
- Recibido abierto de forma reglada

## 4. *Características del tumor*

### 4.1. Localización

- Esófago cervical (proximal)
- Esófago medio (torácico superior)
- Esófago medio (torácico medio)
- Esófago distal (torácico inferior)
- Unión gastroesofágica
- Estómago proximal y unión gastroesofágica
- Otras localizaciones (especificar)
- No especificado

### 4.2. Relación con la unión gastroesofágica (UGE)

- Localizado íntegramente en esófago tubular sin afectación de la UGE
- Tumor centrado en esófago distal y afecta a la UGE
- Tumor centrado en UGE
- Tumor centrado en estómago proximal o cardias y afecta la UGE
- No especificado
- No puede ser valorado (especificar)
- Distancia del centro del tumor a la UGE (cm)

### 4.3. Tamaño

- Dimensión principal (cm)
- Afectación circunferencial (%)
- Espesor máximo (cm)
- No puede ser valorado (especificar)
- Observaciones al tamaño

## 5. *Tipo Histológico*

- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma verrucoso (escamoso)
- Carcinoma de célula fusiformes (escamoso)
- Adenocarcinoma
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- G1: tumor neuroendocrino bien diferenciado
- G2: tumor neuroendocrino bien diferenciado
- G3: tumor neuroendocrino bien diferenciado



- Carcinoma neuroendocrino de alto grado
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
  - Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Otros (especificar)
- Carcinoma cuyo tipo no puede ser determinado

#### 6. Grado histológico

- No aplicable (carcinoma adenoide quístico, el carcinoma mucoepidermoide, el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el carcinoma neuroendocrino de alto grado).
- GX: No puede ser valorado
- G1: Bien diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Poco diferenciado
- G4: Indiferenciado

#### 7. Estadíaje patológico (pTNM- 8ª Ed)

- Descriptor:
  - pT(m)NM: Tumor primario múltiple
  - rTNM: Tumor recurrente
  - ypTNM: Tumor post-tratamiento
- Tumor primario (pT)
  - pTx: No puede ser valorado
  - pT0: No evidencia de tumor primario
  - pTis: Displasia de alto grado
  - pT1a: Tumor invade lámina propia o muscularis mucosae
  - pT1b: Tumor invade submucosa
  - pT2: Tumor invade muscular propia
  - pT3: Tumor invade adventicia
  - pT4a: Tumor invade estructuras adyacentes (pleura, pericardio, vena de ázigos, diafragma o peritoneo)
  - pT4a: Tumor invade estructuras adyacentes (aorta, vértebra o tráquea)
- Ganglios linfáticos regionales (pN)
  - pNx: No puede ser valorado (menos de 6 ganglios examinados)
  - pN0: No metástasis (con un mínimo de 6 ganglios examinados)
  - pN1: 1 a 2 ganglios metastásicos
  - pN2: 3 a 6 ganglios metastásicos
  - pN3: 7 o más ganglios metastásicos
  - Número de ganglios aislados
  - Número de ganglios metastásicos
  - Número de ganglios no evaluados (explicar causa)
- Metástasis a distancia confirmada histológicamente (pM)
  - No aplicable
  - pM1: Metástasis a distancia

#### 8. Márgenes quirúrgicos

- Distancia del carcinoma invasivo al margen más próximo
  - Especificar

- Margen proximal
  - No puede ser valorado
  - Libre
  - Afectado por carcinoma invasivo
  - Afectado por displasia escamosa de bajo grado
  - Afectado por displasia escamosa de alto grado
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) sin displasia
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) con displasia de bajo grado
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) con displasia de alto grado
  
- Margen distal
  - No puede ser valorado
  - Libre
  - Afectado por carcinoma invasivo
  - Afectado por displasia escamosa de bajo grado
  - Afectado por displasia escamosa de alto grado
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) sin displasia
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) con displasia de bajo grado
  - Afectado por metaplasia intestinal (E. Barrett) con displasia de alto grado
  
- Margen circunferencial (adventicial en piezas quirúrgicas) o profundo (resecciones endoscópica)
  - No puede ser valorado
  - Libre
  - Afectado por carcinoma invasivo
  
- Donuts anastómosis
  - No puede ser valorado
  - Libre
  - Afectado por displasia escamosa de bajo grado
  - Afectado por displasia escamosa de alto grado
  - Afectado por carcinoma invasivo
  
- Otro(s) márgene(s) (especificar)
  - No puede ser valorado
  - Libre
  - Afectado por carcinoma invasivo

*9. Invasión linfo-vascular*

- No se observa
- Presente
- Indeterminada

*10. Invasión perineural*

- No se observa
- Presente
- Indeterminada

*11. Hallazgos patológicos adicionales*

- Metaplasia intestinal (esófago de Barrett)
- Displasia de bajo grado

- Displasia de alto grado
- Esofagitis (especificar)
- Gastritis (especificar)
- Otros (especificar)

**12. Respuesta tumoral tras terapia neoadyuvante (Ryan et al. Histopathology. 2005)**

- No tratamiento previo
- Tipo de tratamiento
  - Quimioterapia
  - Radioterapia
  - Quimio-radioterapia
  - Otros (especificar)
- Respuesta a tratamiento
  - Ausencia de tumor residual (Grado 0: Respuesta completa)
  - Marcada respuesta (Grado 1: células aisladas o pequeños grupos de células tumorales)
  - Moderada respuesta (Grado 2: Predominio de fibrosis sobre el tumor residual)
  - Pobre respuesta (Grado 3: Tumor residual extenso con mínima o nula muerte celular neoplásica)
- Historia de tratamiento no conocida

**6.- Estadificación TNM: 8ª edición AJCC 2017:** no se puede establecerse el nº de ganglios con estadiaje no prequirúrgico.

**ESCAMOSO Y ADENOCARCINOMA**

<b>T: Tumor primario</b>
Tx: no puede detectarse tumor primario
T0: No evidencia de tumor primario
Tis: Displasia de alto grado: intraepitelial sin invasión lámina propia
T1: invade lámina propia, mucosa o submucosa
T1a: Tumor invade lámina propia o mucosa
T1b: Tumor invade submucosa
T2: Tumor invade muscular propia
T3: Tumor invade adventicia
T4: Tumor infiltra estructuras adyacentes
T4a: Tumor infiltra pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma o peritoneo
T4b: Tumor invade estructuras adyacentes: aorta, cuerpo vertebral, vía aérea
<b>N: Afectación ganglionar</b>
Nx: No pueden detectarse
N0: No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1: Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2: Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3: Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
<b>M: Metástasis a distancia</b>
M0: No metástasis a distancia
M1: Metástasis a distancia

**ESCAMOSO ESTADIO cTNM (CLÍNICO)**
**ESCAMOSO ESTADIO pTNM (PATOLÓGICO)**

ESTADIO 0	cTis	cN0	M0	ESTADIO 0	pTis	pN0	M0		Cualquiera
ESTADIO I	cT1	cN0-1	M0	ESTADIO IA IB	pT1a pT1a pT1b pT1b pT2	pN0 pN0 pN0 pN0 pN0	M0 M0 M0 M0 M0	G1/GX G2/G3 G1/G3 GX G1	Cualquiera Cualquiera
Estadio IIA	cT2	cN0-1	N0	Estadio IIA	pT2 pT2 pT3 pT3	pN0 pN0 pN0 pN0	M0 M0 M0 M0	G2-3 GX Cualquiera G1	Cualquiera Cualquiera Distal Superior/Medio
ESTADIO IIB	cT3	cN0	M0	ESTADIO IIB	pT3 pT3 pT3 pT1	pN0 pN0 pN0 pN1	M0 M0 M0 M0	G2-3 GX Cualquiera Cualquiera	Superior/Medio Cualquiera Localización X Cualquiera
ESTADIO IIIA	cT3	cN1	M0	ESTADIO IIIA	pT1 pT2	pN2 pN1	M0 M0	Cualquiera	Cualquiera
ESTADIO IIIB	cT1-3	cN2	M0	ESTADIO IIIB	pT2 pT3 pT4a	pN2 pN1-2 pN0-1	M0 M0 M0	Cualquiera	Cualquiera
ESTADIO IVA	cT4 Tx	cN0-2 cN3	M0 M0	ESTADIO IVA	pT4 pT4b pTx	pN0-2 pN0-2 pN3	M0 M0 M0	Cualquiera	Cualquiera
ESTADIO IVB	Tx	Nx	M1	ESTADIO IVB	pTx	pNx	M1	Cualquiera	Cualquiera

**ADENOCARCI NOMA ESTADIO cTNM**
**ADENOCARCINOMA ESTADIO pTNM**

ESTADIO 0	cTis	cN0	M0	ESTADIO 0	pTis	pN0	M0		
ESTADIO I	cT1	cN0	M0	ESTADIO IA IB IC	pT1a pT1a pT1a pT1b pT1b pT1 pT2	pN0 pN0 pN0 pN0 pN0 pN0 pN0	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	G1 GX G2 G1-2 GX G3 G1-2	
Estadio IIA	cT1	cN1	M0	Estadio IIA	pT2 pT2	pN0 pN0	M0 M0	G3 GX	
ESTADIO IIB	cT2	cN0	M0	ESTADIO IIB	pT1 pT3	pN1 pN0	M0 M0	Cualquiera Cualquiera	
ESTADIO III	cT2 cT3 cT4a	cN1 cN0-1 cN0-1	M0 M0 M0	ESTADIO IIIA	pT1 pT2	pN2 pN1	M0 M0	Cualquiera	
				ESTADIO IIIB	pT2 pT3 pT4a	pN2 pN1-2 pN0-1	M0 M0 M0	Cualquiera	
ESTADIO IVA	cT1-T4a cT4b Tx	cN2 cN0-2 cN3	M0 M0 M0	ESTADIO IVA	pT4a pT4b Tx	pN2 pN0-2 pN3	M0 M0 M0	Cualquiera	
ESTADIO IVB	Tx	Nx	M1	ESTADIO IVB	pTx	pNx	M1	Cualquiera	

### TNM POSTNEOADYUVANCIA (ypTNM) ESCAMOSO

	ypT	ypN	M
Estadio I	T0-2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0-2	N1	M0
Estadio IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

### TNM POSTNEOADYUVANCIA (ypTNM) ADENOCARCINOMA

	ypT	ypN	M
Estadio I	T0	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0-2	N1	M0
Estadio IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

## 7.- En resumen

### 7.1.- Exploración Física e Historia clínica

- Factores de riesgo:  
Tabaquismo, alcoholismo (valorar Consejo antitabaco): escamoso.  
Reflujo gastroesofágico y obesidad: adenocarcinoma.  
Otros: compuestos nitrogenados, déficits vitaminas, dieta baja en fibra.
- Pérdida ponderal >10%, factor pronóstico negativo. Registrar peso habitual, peso actual y % pérdida en los últimos 6 meses
- Comorbilidad: operabilidad, cardiopatías que limiten cirugía, broncopatías que limiten radioterapia (valorar pruebas funcionales respiratorias)
- Tratamientos medicamentosos: anticoagulación que favorezca hemorragias (valorar riesgos- beneficios y si se mantiene durante tratamiento sistémico con HBPM). Interacciones.
- Situación funcional: ECOG.
- Soporte social (valorar contacto con Trabajo Social hospitalario/Enfermería de enlace).
- Valorar soporte nutricional: interconsulta al Endocrinología/Nutrición.

### 7.2.- Estadificación clínica (localización y clasificación TNM AJCC 8ª edición, 2017)

- Analítica: hemograma, función hepática, función renal, perfil diagnóstico nutricional
- Endoscopia digestiva alta: distancia a arcada dentaria y distancia a unión esófago-gástrica, longitud, profundidad, presencia de esófago de Barrett, número de biopsias no definido (6-8). Ecoendoscopia.

### 7.3.- Biopsia

- Clasificación histológica:  
Escamoso: Más frecuente a nivel mundial y hombres. Tercio superior-medio.  
Adenocarcinoma: Incidencia en aumento.

Grado histológico (GH): I, II, III, IV, presencia de invasión linfovascular, presencia de displasia alto grado, presencia de Barrett.

- Biomarcadores:

Uso estándar: HER2 en Adenocarcinoma enfermedad avanzada (ver protocolos Gástrico) Solicitud individual en biopsia parafina a Anatomía Patológica.

Futuribles: casos seleccionados actualmente no es práctica estándar, sólo para pacientes con enfermedad avanzada refractarios a >2 líneas con buen ECOG:

Determinación Inestabilidad microsatélites

Determinación PDL-1 (+ ≥ 1)

#### **7.4.- TAC tórax- abdomen con contraste (incluir cervical en Esófago cervical)**

#### **7.5.- Otros estudios adicionales:**

- 18F-FDG PET-CT: valoración individual. Ver indicaciones.
- Ecoendoscopia digestiva alta (tras TAC y PET) uT uN (menos sensible en unión EG)
- Tráqueo-broncoscopia cuando el tumor esté sobre bifurcación tráquea o carina (para descartar fístula). Individualizar necesidad de Tránsito esófago-gastroduodenal.
- Laparoscopia estadiaje y lavado peritoneal si no evidencia de M1 en adenocarcinoma de esófago distal y de la unión gastroesofágica cT3/T4 para descartar afectación peritoneal (aprox. 15%).
- Ecografía y PAAF cervical: en caso de sospecha de adenopatías metastásicas a dicho nivel.

#### **CIRCUITO DIAGNÓSTICO. ANEXOS 2-7**

- Solicitud de endoscopia digestiva alta a paciente con síntomas, signos o hallazgos en técnicas de imagen sugestivas de cáncer esofágico:

- Desde atención primaria: protocolo de solicitud de exploración de Aparato Digestivo.
- Desde consultas externas: solicitud de endoscopia digestiva alta.
- Desde Hospitalización: solicitud de endoscopia digestiva alta.
- Desde Urgencias: solicitud de endoscopia digestiva alta.

- Ante hallazgo en endoscopia digestiva alta de lesión sugestiva de cáncer esofágico:

- Solicitud de exploraciones complementarias para estadificación.

- Una vez diagnosticado se presentará en el Comité Multidisciplinar para valorar estrategia a seguir.

#### **TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO.**

##### **1.- Cáncer esofágico precoz.**

Las indicaciones de tratamiento endoscópico del cáncer esofágico son diferentes según se trate de un adenocarcinoma o de un epidermoide.

- Adenocarcinoma.

Las indicaciones absolutas de tratamiento endoscópico del adenocarcinoma son: cáncer limitado a la mucosa (T1 m1-m3), ya que son lesiones con muy bajo riesgo de metástasis en nódulos linfáticos (< 2%). Además, deberán ser resecaadas/tratadas las lesiones visibles sobre Barrett con sospecha de displasia de alto grado, así como las sospechosas de displasia o cáncer.

Las indicaciones relativas son tumores con invasión submucosa, pero con criterios de bajo riesgo: T1sm1, invasión submucosa  $\leq 500 \mu\text{m}$  sin otros factores de riesgo de metástasis ganglionar (bien o moderadamente diferenciado, no invasión linfovascular, ausencia de células tumorales por delante del frente tumoral y resección radical). En estas circunstancias el riesgo de metástasis ganglionar oscila entre el 0-2% y por tanto la resección endoscópica con un seguimiento posterior estricto se considera una indicación relativa válida.

La mayoría de los adenocarcinomas precoces sobre Barrett se pueden tratar endoscópicamente mediante mucosectomía en fragmentos utilizando la técnica de mucosectomía con bandas. Esta técnica es preferida a la técnica de resección con capuchón ya que es más rápida y económica. La disección endoscópica submucosa se utilizará para lesiones con sospecha de invasión submucosa profunda o en aquellas con un voluminoso crecimiento intraluminal en los que la resección basada en técnicas con capuchón o bandas no sería apropiada al no englobar la lesión dentro del dispositivo.

Tras la resección de un adenocarcinoma sobre Barrett, la mucosa remanente con Barrett tiene un riesgo de neoplasia del 30% en 3 años por lo que se debe actuar sobre ella. El tratamiento de elección es la ablación con radiofrecuencia ya que ha demostrado una alta eficacia en la eliminación de toda la mucosa de Barrett, manteniendo la integridad funcional del esófago, es técnicamente sencilla y con una tasa de estenosis esofágica mucho menor que la mucosectomía con bandas. La mucosectomía con bandas de la mucosa de Barrett es una alternativa en manos expertas. La disección endoscópica submucosa queda relegada a un segundo plano por la disponibilidad de técnicas muy efectivas y por la gran dificultad de llevarla a cabo por la intensa fibrosis que suele asociarse al Barrett debido a la inflamación crónica del epitelio, junto con las dificultades de la localización por angulación, movimientos respiratorios, latido cardíaco y motilidad.

- Epidermoide.

Las indicaciones absolutas de tratamiento endoscópico del cáncer epidermoide son: lesiones limitadas a la capa epitelial (m1) o a la lámina propia (m2). El riesgo de metástasis en nódulos linfáticos se eleva significativamente en lesiones que invaden la muscular mucosa (m3) o presenta invasión submucosa superficial (sm1), y se estima entre un 5-15%.

Las indicaciones relativas son tumores m3 y sm1, invasión submucosa  $\leq 200 \mu\text{m}$  sin otros factores de riesgo histológico de metástasis ganglionar (bien o moderadamente diferenciado, no invasión linfovascular y resección radical del margen vertical).

El cáncer epidermoide precoz esofágico es una entidad poco frecuente en nuestro medio y con una elevada probabilidad de metástasis ganglionar por lo que las indicaciones de tratamiento endoscópico deben ser discutidas y la decisión deber ser tomada con precaución. El tratamiento endoscópico preferido es la disección endoscópica submucosa, ya que al contrario de lo que sucede en el adenocarcinoma, estas neoplasias no aparecen sobre un terreno preneoplásico como es el Barrett, por lo que la relevancia de los márgenes laterales es diferente. Además, la disección endoscópica submucosa asegura la completa resección de las glándulas submucosas que pueden albergar neoplasia escamosa epitelial extendiéndose hacia abajo desde la capa epitelial luminal.

## **2.- Tratamiento endoscópico paliativo.**

### **2.1.- Prótesis esofágicas.**

El uso de endoprótesis esofágicas está indicado como tratamiento paliativo en el cáncer de esófago. Las prótesis metálicas autoexpandibles han sustituido a sus predecesoras semirrígidas de plástico debido a que son más fáciles de colocar, producen un efecto paliativo

más eficaz y causan menos complicaciones. Las prótesis metálicas autoexpandibles proporcionan mejores resultados que otros tratamientos paliativos, ya que producen un alivio inmediato y duradero de los síntomas obstructivos. Existen diversos modelos según estén o no cubiertas o su cobertura sea parcial o total, según sus extremos, con o sin mecanismos antirreflujo, su longitud y diámetro o sistema de liberación. El tipo, la longitud y el diámetro de la endoprótesis seleccionada dependerá de las condiciones de cada paciente.

Entre las posibles complicaciones tras la inserción de una prótesis metálica esofágica autoexpandible cabe destacar la penetración o crecimiento superficial del tumor a través de la prótesis o en sus extremos (5-20%), la migración (10%) y el dolor torácico. El tratamiento térmico por contacto o con láser permite suprimir la proliferación tumoral sobre las endoprótesis. Otras posibles complicaciones son las perforaciones secundarias al procedimiento o a la expansión de la prótesis, la impactación de bolo alimenticio, las hemorragias, la sensación de cuerpo extraño, el dolor torácico y la esofagitis por reflujo. La aspiración gastrorrespiratoria constituye un problema especialmente importante en aquellos pacientes en los que la endoprótesis atraviesa la unión gastroesofágica. Conviene informar a los pacientes sobre la elección de los alimentos, los hábitos alimenticios y la postura corporal para prevenir complicaciones como la impactación de alimentos y el reflujo gastrorrespiratorio, aunque no se ha podido demostrar su eficacia.

#### Recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE)

- Se recomienda la implantación de prótesis esofágicas metálicas autoexpandibles parcial o totalmente cubiertas para paliación de la disfagia en lugar de realizar terapia fotodinámica, terapia con láser o bypass esofágico.
- En pacientes con una esperanza de vida prolongada se recomienda braquiterapia como una alternativa válida bien de forma aislada o junto con la implantación de una prótesis metálica autoexpandible en pacientes con cáncer de esófago que presentan disfagia. La braquiterapia puede proporcionar una mejora de la supervivencia y posiblemente una mejora en la calidad de vida comparada con sólo la implantación de una prótesis metálica autoexpandible.
- El tratamiento recomendado para el sellado de las fístulas tráqueo-esofágicas o bronco-esofágicas es el uso de prótesis metálicas autoexpandibles.
- No se recomienda el uso concurrente de radioterapia externa y el tratamiento con prótesis esofágicas metálicas autoexpandibles. Tampoco se recomienda el uso de prótesis metálicas autoexpandibles como puente a la cirugía o antes de quimio-radioterapia preoperatoria. En estas situaciones la tasa de efectos adversos es elevada y existen a disposición alternativas como la colocación de una sonda de alimentación nasogástrica.

#### 2.2.- Dilatación.

La dilatación permite desplazar el tumor mediante la aplicación de fuerzas tangenciales laterales para distender y desgarrar la estenosis. La dilatación consigue aliviar provisionalmente la disfagia en pacientes con cáncer esofágico, pero por si sola no constituye un tratamiento paliativo satisfactorio y, generalmente se utiliza sólo como complemento de otras medidas paliativas más duraderas.

#### 2.3.- Otros tratamientos endoscópicos paliativos.

Existen diversos tratamientos endoscópicos paliativos poco utilizados o en desuso en la actualidad, ya que la generalización del uso de las prótesis esofágicas metálicas autoexpandibles ha permitido obtener similares o mejores resultados con un procedimiento más sencillo, menos costoso y con menos complicaciones. Entre éstos están la ablación



térmica por contacto, el tratamiento endoscópico con láser, la coagulación con argón plasma y el tratamiento fotodinámico.

### **3.- Accesos entéricos para nutrición.**

La nutrición enteral de apoyo puede estar indicada para intentar mejorar las condiciones funcionales antes y después de la cirugía, durante la quimiorradioterapia y como complemento de otras medidas paliativas. Dado que los buenos resultados funcionales no se corresponden siempre con unos resultados técnicos aceptables en el tratamiento paliativo de la disfagia por cáncer esofágico, el acceso entérico permite complementar eficazmente la ingesta oral. En muchos casos, el tratamiento endoscópico paliativo permite a los pacientes deglutir sus propias secreciones, pero la anorexia, la dismotilidad gástrica y el debilitamiento generalizado impiden su restablecimiento nutricional exclusivamente por vía oral.

Se puede conseguir el acceso entérico por medios endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. El acceso entérico puede realizarse mediante una sonda de nutrición colocada por vía nasal, una gastrostomía o una yeyunostomía.

La colocación de una sonda de nutrición nasogástrica o nasoyeyunal es una opción a considerar cuando es preciso un acceso nutricional por cortos periodos de tiempo con carácter preoperatorio o postoperatorio, durante el tratamiento oncológico quimio y/o radioterápico, o paliativa cuando la expectativa de vida esté muy limitada (< 3 meses). Su colocación en tumores esofágicos estenosantes puede requerir el apoyo endoscópico y/o radiológico.

### **GASTROSTOMÍA.**

La gastrostomía representa una solución segura y eficaz para aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía y ha fracasado o no se considera oportuna la implantación de una prótesis esofágica metálica autoexpandible y presentan una aceptable expectativa de vida ( $\geq 3$  meses). La elección del método para su realización seguirá la secuencia endoscópico, radiológico o quirúrgico según la posibilidad de acceso o no a través del esófago a la cavidad gástrica y las características del paciente. La gastrostomía no está indicada en los candidatos a una posterior esofagectomía con ascenso gástrico. La alimentación gástrica directa pueda estar contraindicada en los pacientes con una prótesis esofágica metálica autoexpandible que sobrepasa la unión gastroesofágica debido al mayor riesgo de reflujo gastrorespiratorio y aspiración. Y también puede no estar indicada en los pacientes con carcinoma de la unión gastroesofágica que se extiende hasta el cardias y el fundus gástrico, ya que presentan un vaciado gástrico deficiente. En tales casos, se puede colocar una extensión yeyunal para alimentación a través de la gastrostomía o bien realizar una yeyunostomía.

### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

En este protocolo nos centraremos en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago y de la unión esófago-gástrica. Con respecto a este último, la mayoría de las guías aceptan que el tipo Siewert 3 como adenocarcinoma gástrico, aunque, en algunos casos, precisen resección esofágica añadida. **Por otro lado, los tumores del esófago cervical** situados a menos de 5 cm del músculo cricofaríngeo y todos aquellos con afectación metastásica a distancia (**M1**) quedan excluidos del tratamiento quirúrgico (salvo técnicas paliativas con intención de soporte nutricional).

#### **1.- Valoración prequirúrgica.**

En este apartado nos centramos en dos aspectos fundamentales para el cirujano:

- Criterios de operabilidad del paciente

- Pruebas necesarias para valorar la resecabilidad del tumor.

### 1.1.- Criterios de operabilidad:

- **Edad:** La edad no es una contraindicación *per se* para esta cirugía. La edad mayor de 75 años aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones quirúrgicas, sobre todo pulmonares, y la mortalidad, por lo que dichos pacientes sólo son candidatos a cirugía excepcionalmente, tras una valoración individual por parte del comité de tumores. La discordancia frecuente entre edad biológica y edad cronológica, así como el peso de la posible patología asociada, prevalecen como criterio para la toma de decisión.
- **Valoración función respiratoria.** El riesgo quirúrgico puede ser incrementado por diversas enfermedades, pero se ha de tener en cuenta muy especialmente la situación respiratoria previa del paciente. Es bien sabido que, después de las fístulas anastomóticas que representan la complicación más habitual y que se objetiva entre un 4-13% de los casos, las complicaciones pulmonares constituyen la segunda causa de morbilidad. Sería muy arriesgado intervenir a pacientes que sufren EPOC con VEMS inferior a 1-1,5 litros y/o FEV1 inferior a 40%.
- **Otros.** La desnutrición grave (pérdida de peso superior al 20%), la insuficiencia hepática y/o hipertensión portal, la insuficiencia cardíaca o el ángor inestable se consideran contraindicaciones absolutas para la cirugía.
- La situación funcional, Performance Status, **ECOG** igual o mayor de 2, contraindican la cirugía.

### 2.- Tratamiento quirúrgico por estadios.

Las siguientes opciones terapéuticas exigen, por lo tanto, que el paciente sea operable y quirúrgicamente resecable.

#### 2.1.- Estadios precoces Tis/2 N0 M0

Existe evidencia para recomendar la utilización de sondas de ecoendoscopia de alta resolución con objeto de determinar si la afectación tumoral se extiende más allá de la muscularis mucosa (T1a/T1b).

- **Tis, T1a:** Se prefiere la resección endoscópica, que será seguida de ablación de la mucosa si existe displasia multifocal de alto grado o carcinoma "in situ", y no todas las lesiones han sido completamente resecadas. La esofagectomía estará indicada en pacientes con tumores T1a con carcinoma "in situ" extenso (>3/4 de la circunferencia), lesiones mayores de 2 cm, carcinomas de alto grado o con márgenes positivos y/o invasión linfovascular tras la resección endoscópica.
- **T1b:** Se recomienda esofagectomía. En los pacientes con adenocarcinoma superficial, puede ser una opción la resección endoscópica salvo en aquellos casos de enfermedad nodular en los que no se pueda completar la ablación del resto de mucosa displásica o con epitelio de Barrett. La quimio-radioterapia definitiva puede ser una alternativa en los pacientes que rechacen la cirugía.
- **T2:** El tratamiento de elección es la esofagectomía.

## **2.2.- Enfermedad localmente avanzada (T3-4 o N1-3 M0)**

La cirugía como único tratamiento no se considera el estándar para estos tumores ya que las tasas de resección completa oscilan entre el 70% (T3) y el 50% (T4). Añadir QT o QT-RT preoperatoria aumenta la tasa de resecciones R0 y la supervivencia. Por lo tanto, existe evidencia suficiente para recomendar el uso de QT (quimioterapia) o RT-QT (radioquimioterapia) preoperatoria en los cánceres esofágicos localmente avanzados, incluidos los de la UGE.

### **Comentario especial merecen los tumores T4.**

- **T4a:** Invasión de pleura, pericardio o diafragma. Se considera resecable, con las consideraciones previamente establecidas.
- **T4b:** Invasión de otras estructuras adyacentes (aorta, tráquea, cuerpos vertebrales). Se considera irresecable, por lo que el paciente debe ser tratado con QR-RT definitiva (o solo QT si existe invasión traqueal o de grandes vasos).

**En referencia a la afectación ganglionar**, esta se refiere a la diseminación tumoral a ganglios regionales. A este respecto, cabe aclarar que no se consideran ganglios regionales y, por lo tanto, son metástasis a distancia (M1):

- **Esófago torácico superior:** Metástasis en ganglios cervicales.
- **Esófago torácico inferior:** Metástasis en ganglios celiacos.
- **Unión esófago-gástrica:** Metástasis en ganglios supraclaviculares.
- La mayoría de los pacientes con afectación de múltiples estaciones ganglionares o adenopatías voluminosas se deben considerar irresecables.

La existencia de **citología peritoneal positiva** se considera M1.

**Con respecto al tratamiento quirúrgico tras RT-QT preoperatoria**, debemos hacer las siguientes consideraciones:

- En ausencia de progresión, es decir, en caso de respuesta parcial o completa, la cirugía debe realizarse idealmente entre 4 y 8 semanas después.
- El valor del TAC en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante es limitado: aunque valora adecuadamente el volumen tumoral, éste no se correlaciona con la regresión histológica ni con la supervivencia, al no diferenciar los cambios fibróticos del tejido tumoral.
- En la valoración de la respuesta terapéutica, el PET-TAC permite diferenciar entre los respondedores y los no respondedores; igualmente, distingue los cambios posterapéuticos del posible tumor residual viable.
- En los pacientes tratados con QT-RT con esquemas convencionales, la cirugía aumenta el control local pero no la supervivencia global. En pacientes que alcancen respuesta completa con la QT-RT es aceptable valorar el seguimiento sin cirugía.

## **3.- Consideraciones sobre técnica quirúrgica**

### **3.1.- Resección esofágica.**

Existen diferentes opciones en la resección quirúrgica del cáncer de esófago. La elección de la técnica debe ajustarse a cada caso y dependerá de la localización del tumor, de la extensión de la linfadenectomía y de la vía de abordaje. Los procedimientos más comunes en Occidente son: la esofagectomía por vía transhiatal con anastomosis cervical (técnica de

Orringer), el acceso combinado por vía abdominal y torácica derecha con anastomosis intratorácica (técnica de Ivor Lewis) y la resección por una triple vía (abdominal, torácica derecha y cervical izquierda) con anastomosis cervical (técnica de McKeown).

- **Técnica transhiatal:** Las fístulas anastomóticas y las estenosis son mucho más frecuentes a nivel cervical que en anastomosis intratorácicas y la linfadenectomía asociada es mucho más limitada que la realizada por vía transtorácica. Esta técnica debería reservarse para tumores de cardias, de esófago distal en estadios precoces (T1) con indicación quirúrgica y en pacientes con una importante morbilidad asociada.
- **Técnica de Ivor-Lewis:** Esta técnica permite una linfadenectomía más completa que utilizando el acceso transhiatal y una anastomosis más segura y mejor vascularizada que cuando hay que ascender la plastia gástrica hasta la región cervical. Son factores negativos la esofagitis postoperatoria asociada y la mortalidad debida a una dehiscencia en la anastomosis mediastínica. Está indicada en los tumores esofágicos ubicados por debajo del nivel de la carina traqueal y en los tumores de cardias.
- **Técnica de McKeown:** Está especialmente indicada en los tumores del esófago torácico medio o alto, por encima del nivel de la carina traqueal, y en los tumores esofágicos distales asociados a una extensa metaplasia intestinal.

### 3.2.- Linfadenectomía.

El 60 % de pacientes con tumores esofágicos resecables con intención curativa presentan afectación ganglionar regional en el momento de la intervención. La linfadenectomía comporta un aumento del tiempo operatorio e incrementa la morbilidad del procedimiento. No obstante, su utilidad es evidente en aquellos pacientes con una afectación linfática limitada, ya que incrementa su supervivencia y disminuye las recidivas regionales. En cambio, su papel es limitado en los tumores incipientes (solo el 6 % de tumores en estadio T1a presentan afectación ganglionar) y su utilidad en los muy avanzados (más de 8-10 ganglios positivos o más de un 50 % afectados) se limita a mejorar su clasificación.

**La linfadenectomía estándar** es la más limitada, debe efectuarse por vía transtorácica y comprende la exéresis de los ganglios paraesofágicos altos, medios y bajos, los infracarinales y los supradiafragmáticos en el tórax. A nivel abdominal se resecan los grupos paracardiales derecho e izquierdo, ganglios de la curvatura menor, de la arteria gástrica izquierda, tronco celiaco y ganglios de la arteria hepática común. Las linfadenectomías extensas mejoran la estadificación del tumor, disminuyen las recidivas ganglionares locales y aumentan la supervivencia solo en un grupo específico de pacientes; a cambio, incrementan la morbilidad de la técnica.

Para una estadificación adecuada, se considera necesario analizar 15 o más ganglios linfáticos, si bien se desconoce el número idóneo en pacientes con RT-QT neoadyuvante.

### 3.3.- Reconstrucción tras esofagectomía

Existe tendencia a la utilización del estómago para la sustitución del esófago resecado por tumores malignos (las otras opciones pasarían por la sustitución del esófago por una coloplastia o la sustitución segmentaria del esófago distal por un segmento de yeyuno). En caso de gastroplastia, se tiende a realizar una tubulización estrecha de 3 a 5 cm. No son buenos candidatos a esta reconstrucción los pacientes portadores de esófago de Barrett, gastrostomías previas o hipertensión portal.

**Vías de ascenso de la plastia:** El mediastino posterior es la ruta más corta a través de la que se puede realizar el ascenso de la plastia para una reconstrucción esofágica y por lo tanto es sin duda la vía de elección. La vía retroesternal debe reservarse para los casos en los que el mediastino posterior no pueda ser utilizado debido a una cirugía previa a ese nivel. La vía subcutánea debe utilizarse en los casos en que las dos anteriores no puedan ser usadas o cuando la reconstrucción se haga con un injerto yeyunal. Esta vía requiere una mayor longitud de la plastia y supone un importante problema estético para el paciente.

#### **4.- Morbi-mortalidad post-esofagectomía.**

Aunque la mortalidad tras la esofagectomía ha disminuido en las últimas décadas, la resección esofágica por cáncer se asocia con un riesgo de mortalidad más elevado que otras operaciones oncológicas. Datos recientes de registros y auditorías muestran que la mortalidad intrahospitalaria de la esofagectomía en series occidentales varía entre el 7 y el 9 %. **Se “acepta” que la mortalidad debe ser inferior al 10%.** Por lo general, se han descrito tasas de complicaciones superiores al 50% en series de esofagectomías tanto abiertas como mínimamente invasivas, con incidencias que varían entre el 17 y 74 %.

Dentro de las complicaciones más importantes, y, por lo tanto, más relacionadas con la mortalidad se encuentran las complicaciones respiratorias y las fugas anastomóticas.

##### **- Complicaciones respiratorias:**

Neumonía, atelectasias, tromboembolismo o distrés respiratorio son las más frecuentes y, a menudo, las responsables de la mayoría de las muertes postoperatorias (50-65%). La lesión pulmonar aguda y el síndrome de distrés respiratorio tras la esofagectomía tienen una incidencia del 23,8 y 14,5%, respectivamente; este último se asocia con una mortalidad del 50%.

##### **- Dehiscencia anastomótica:**

Es otra de las causas responsables de mortalidad tras la cirugía. Existe una gran variación en su incidencia (3,5-21%) y en la mortalidad relacionada (0-35 %), debido a la ausencia de un formato estandarizado a la hora de definir las fugas y estratificar su gravedad. Las variaciones en el tipo de anastomosis realizada, lugar de la anastomosis (cervical o torácica), presentación clínica, estrategia terapéutica y la experiencia del equipo quirúrgico hacen que sea un tema complejo a la hora analizarlo.

## **TRATAMIENTO ONCOLOGÍA MÉDICA Y ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA**

### **1.- Tratamiento preoperatorio o perioperatorio**

La limitada supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado (20% a 5 años, aún con terapia trimodal), la dificultad para conseguir resección completa (R0) y los esperables postoperatorios complejos de la cirugía esófago-gástrica, justifican las estrategias neoadyuvantes, que vienen implementándose en los últimos años. La cirugía sola no es un tratamiento estándar en la enfermedad localmente avanzada, pues se consiguen tasas de R0 en aproximadamente 50% de los T3 y 30% de los T4.

El tratamiento preoperatorio con QT o QT-RT ha demostrado en estudios randomizados aumentar las tasas de resección y supervivencia, seguido de cirugía en centros con experiencia, para disminuir la tasa de complicaciones y morbimortalidad postquirúrgica.

Actualmente no se puede definir basándonos en la evidencia científica cuál es la mejor opción de tratamiento en estos pacientes, por lo que es obligada la valoración individualizada de los casos en el comité multidisciplinar de tumores digestivos. Por desgracia, el estudio alemán diseñado para comparar en UEG Neo-adyuvancia con quimioterapia versus QT-RT (POET) se cerró de forma prematura, y no podemos asimilar sus resultados. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento un estudio NCT1726452 que va a comparar dos aproximaciones habituales en práctica clínica como son el esquema de QT-RT preoperatoria (CROSS) y la quimioterapia peri-operatoria (MAGIC).

**- Candidatos a tratamiento con QT-RT pre-operatoria o QT pre-operatoria con intención de cirugía**

- Desde cT1b cN positivo hasta cT4a, cualquier N
- No enfermedad metastásica
- ECOG 0-1
- Edad < 75 años
- Función renal, hepática, medular y cardiaca dentro de la normalidad
- No comorbilidades limitantes
- No riesgo de perforación ni hemorragia
- Adecuado soporte nutricional con pérdida ponderal < 10%

**1.1.- QT-RT preoperatoria:**

De elección en **esófago medio y distal** y **valorar en unión EG**. Opción preferida para escamosos estadios III y valorar desde estadio II en adenocarcinoma.

Los estudios de QT-RT preoperatoria describen tasas de respuestas completas entre 20-40% con una mediana de supervivencia entre los 10-20 meses y supervivencia global a 2 años en torno al 20-30%.

En 1996 un estudio irlandés fase III, Walsh et al. , con 113 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de esófago, mostró un incremento en la supervivencia a favor de los pacientes que recibieron tratamiento QT-RT preoperatorio. Los pacientes recibieron aleatoriamente QT-RT preoperatoria con cisplatino y 5-fluorouracilo + 40 Gy seguida de cirugía o cirugía de entrada. La supervivencia a 3 años fue del 32% para el tratamiento multimodal y del 6% para la rama control con cirugía, con supervivencias de 16 y 11 meses respectivamente; avalando la estrategia de elección que se establece como estándar en estudios posteriores.

Los resultados más recientes de QT-RT en localmente avanzado seguida de cirugía se basan en el estudio CROSS. La administración semanal de Carboplatino (AUC 2 mg/ml/min) y Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 semanas concomitante a Radioterapia, seguido de cirugía, con reclutamiento de 366 pacientes con adenocarcinoma de esófago (75%), escamosos (23%), de los cuales aproximadamente un 25 % correspondían a tumores de la unión esófago gástrica. Se aleatorizó a cirugía o QT-RT preoperatoria seguida de cirugía. La morbimortalidad peri-operatoria fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron del grupo de quimio-radioterapia preoperatoria presentaron un 34% de incremento en la supervivencia con supervivencia global a 5 años de 47% vs 34% respectivamente. Ante estos resultados, puede ser recomendado como un estándar de tratamiento para estadios T1N1 o T2-3 N0-1.

Desde Subcomisión T. Digestivos se remite de inicio a Cirugía Esofagogástrica y a Oncología Radioterápica para planificación, desde Oncología RT se remite IC a Oncología Médica con fecha probable de inicio. Tras finalización de tratamiento QT-RT se realizará re-evaluación de la enfermedad mediante TC (individualizar PET y EDA) que solicita Oncología

Radioterápica, se presentará de nuevo en comité y se planificará cirugía a las 4-6 semanas de fin de tratamiento.

- Esquemas de tratamiento.

**Esquema CDDP+5-FU: 1 ciclo cada 28 días x 2-4 ciclos (2 concomitantes)**

**CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5-FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup>/día IC D1 a D4**

**Radioterapia a 50.4 Gy en 25 fracciones.**

Consensuar fecha de inicio concomitancia. Desde C1 y como máximo C2, a los 28 días de C1, y se completa hasta C4 en función de tolerancia. Precisa colocación de reservorio central.

**Esquema FOLFOX: 1 ciclo cada 14 días x 6 ciclos (3 concomitantes)**

**Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 en 2h y Leucovorin: 200 mg/m<sup>2</sup> D1 en 2h**

**5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. en bolo (10 minutos) D1**

**5-FU dosis total 1600 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua 48 horas**

**Radioterapia a 50.4 Gy/50 Gy en 25 fracciones.**

Consensuar inicio para concomitar desde C1.

**Esquema CROSS**

**Carboplatino: AUC 2 i.v. semanal (Días 1-8-15-22-29)**

**Paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal (Días 1-8-15-22-29)**

**Radioterapia: 41.4 Gy en 23 fracciones de 1.8 Gy cada una 5 días por semana.**

Consensuar inicio para concomitar desde día 1.

**1.2.- QT pre-operatoria:**

La quimioterapia neo-adyuvante puede ser administrada con la intención de reducir el volumen tumoral en los tumores localmente avanzados previo a un intento de resección curativa y con el objetivo de disminuir el alto riesgo a desarrollar metástasis a distancia, sobretodo en adenocarcinoma y en casos seleccionados.

Desde Subcomisión T. Digestivos se remite de inicio a Cirugía Esófago-Gástrica y a Oncología Médica. Tras dos ciclos se realizará evaluación de la respuesta mediante TC y si presenta enfermedad estable o respuesta parcial se realizará cirugía previa presentación en comité multidisciplinar.

- Esquema de tratamiento.

**Esquema CDDP + 5-FU cada 21 días por 2 ciclos**

**CDDP: 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5-FU: 800 mg/m<sup>2</sup> IC cada 24 horas D1-D5**

**1.3.-Tratamiento peri-operatorio:**

Los esquemas de tratamiento peri-operatorios, tienen su indicación sobre todo en adenocarcinoma de esófago distal y de la UEG, por los pacientes incluidos en los estudios diseñados para cáncer gástrico que engloban a la UEG. Hoy en día no son la alternativa preferida en este contexto salvo contraindicación de radioterapia; quedando esta opción relegada a pacientes con importante carga tumoral que precisen de inicio de tratamiento lo antes posible o no aptos a esquemas combinados de QT-RT por perfil de comorbilidad y toxicidades.

En **escamosos** no está justificado el uso de quimioterapia peri-operatoria.

En **adenocarcinomas**, los estudios MAGIC (Reino Unido, incluía 11% adenocarcinoma de esófago distal y 15% UEG) y FNLC ACCORD07-FFCD970 (Francia, incluía 144 pacientes de la UEG y 25 de esófago distal de los 224 totales) justifican el uso de estos esquemas. Son estudios fase III con aleatorización a cirugía vs quimioterapia seguida de cirugía y nuevamente quimioterapia, que demostraron un aumento del beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad sin aumento de morbilidad quirúrgica. Cabe reseñar en el estudio MAGIC que sólo el 42% de los pacientes completó el tratamiento protocolizado con los 3 ciclos de quimioterapia postoperatoria y el variable número de ciclos de quimioterapia (de 2 a 3 preoperatorios y de 3 a 4 postoperatorios) que recibían en el estudio francés.

Existe un meta-análisis que engloba estos dos estudio y otro (EORTC 40954) que se cerró por bajo reclutamiento que concluye que el uso de la quimioterapia preoperatoria frente a cirugía sola está asociada a un beneficio en supervivencia de 1.32 y de supervivencia libre de progresión 1.85, asociando mayores tasas de R0 sin empeorar de forma significativa las complicaciones quirúrgicas ni la mortalidad perioperatoria.

Recientemente, el estudio alemán FLOT4-AIO (NCT01216644), fase III, multicéntrico, aleatorizado que compara el triplete basado en Docetaxel FLOT (cuatro ciclos pre y postoperatorios) con el triplete ECF/ECX (tres ciclos pre y postoperatorios) para pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión EG resecable, con una mediana de seguimiento de 43 meses, demostró que FLOT mejoró la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, sin aumento en la morbilidad quirúrgica. Este estudio aleatoriza a 716 pacientes, incluyendo 56% UEG considerados resecables. El esquema FLOT, fue significativamente mejor en respuestas patológicas completas (16% vs 8%) y con un seguimiento de 43 meses, la mediana de supervivencia global fue de 50 meses frente 35 meses, mostrando los mejores resultados obtenidos hasta la fecha en este contexto.

Tras quimioterapia preoperatoria se realizará TAC (individualizar PET y EDA) de evaluación de respuesta, si el paciente presenta enfermedad estable o respuesta parcial se presenta el caso por Oncología Médica para cirugía en comité multidisciplinar. Posteriormente se completará con tres-cuatro ciclos de mismo esquema de quimioterapia precirugía siempre que el paciente no haya presentado toxicidad grave y/o progresión de la enfermedad.

- Esquemas de tratamiento peri-operatorio.

**ECF 3 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/21d (MAGIC)**

**Epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1.**

**CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1.**

**5FU 200 mg/m<sup>2</sup> infusión continua, días 1-21**

**ECX 3 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/21d.**

**Epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1.**

**CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1.**

**Capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup>/12 horas v.o., días 1-21.**

**EOF 3 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/21d**

**Epirrubicina 50mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**5FU 200 mg/m<sup>2</sup> infusión continua, días 1-21**



**EOX 3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorio: 1 ciclo c/21 d**

**Epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup>/12 horas v.o., días 1-21**

**FLOT 4 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/14d**

**Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**5FU 2600 mg/m<sup>2</sup>/24 horas infusión continua.**

**XELOX 3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorio: 1 ciclo c/21 d**

**Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1**

**Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>/12 horas v.o., días 1-21**

**2.- Tratamiento adyuvante**

El tratamiento adyuvante en el cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica es controvertido. Existen otras opciones de tratamiento con mayor evidencia en cuanto a supervivencia global como QT-RT preoperatoria y QT pre o perioperatoria, de manera que el subgrupo de pacientes que van a recibir tratamiento complementario tras una cirugía con resección completa es escaso y no ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia.

Esta opción se considera en aquellos pacientes en los que se ha realizado cirugía sin tratamiento preoperatorio y existen hallazgos patológicos de alto riesgo.

En los carcinomas escamosos si la resección fue completa, no se realiza tratamiento adyuvante.

En pacientes con adenocarcinomas que no han recibido tratamiento neoadyuvante se considera si la resección ha sido incompleta. Si la resección es completa pero es un tumor T3-4, tiene afectación ganglionar, es pobremente diferenciado, tiene invasión linfovascular o perineural o nos encontramos con un paciente < 50 años se puede valorar quimio-radioterapia adyuvante con esquema basado en fluoropirimidinas.

En unión gastroesofágica se acepta el esquema propuesto por el estudio Intergroup 0116, aleatorizado, realizado en Estados Unidos, que contaba con 556 pacientes, siendo el 20% UGE, R0. La mayoría de los tumores eran T3/T4 y había afectación ganglionar en el 85% de los pacientes. Hoy en día, a casi 20 años del estudio, se critica por cirugía no estándar: hasta el 54% de los casos no llegaron a D1 (siendo hoy D2 lo recomendable), por lo que sus resultados son difícilmente extrapolables a la práctica habitual. Además, el tratamiento de 5FU en bolo se considera superado por la infusión continua de 5FU, similar al tratamiento que se administra en cáncer de recto o Capecitabina, lo que lleva a su uso en algunos centros aunque no está avalado por ensayo clínico dirigido a esta patología; si en gástricos (estudio ARTIST).

En nuestro medio, no se han establecido hasta la fecha otros esquemas de QT-RT adyuvante en este contexto y no se suele considerar el esquema propuesto por el estudio CALGB 80101, que comparaba el esquema del Intergroup 0116 con un esquema de ECF antes y después de 5FU concomitante con radioterapia, incluyendo también un porcentaje similar (22%) de UGE.

Los estudios diseñados de quimioterapia adyuvante para cáncer gástrico, y en su mayoría realizados en población asiática (ACTS-GC, CLASSIC), no incluían cáncer de esófago ni

UEG, por lo que no se debe establecer su uso en este contexto.

No hay un consenso sobre cuándo debe iniciarse el tratamiento adyuvante después de la cirugía. Se asume que se debería iniciar antes de las 8 semanas, relacionando con los periodos permitidos en los estudios; pero en la práctica habitual (y también se ha corroborado en los estudios con bajas tasas de adherencia al esquema propuesto), muchos de nuestros pacientes no presentan un estado óptimo de recuperación y la mayoría de los clínicos asumen su indicación antes de las 12 semanas; aún desconociendo si este retraso puede tener un impacto en la supervivencia de los pacientes.

En resumen de adyuvancia:

**2.-1.- Escamoso R0 pN0 ó N positivo y tipo Adenocarcinoma con R0 pTis/T1 pN0:** no se considera tratamiento adyuvante

**2.2.- Adenocarcinoma R0 y pT3/pT4a pN0 ó pN positivo:** casos seleccionados: QT-RT adyuvante.

Ante la falta de datos concluyentes en diferentes estudios, no se puede recomendar el tratamiento adyuvante postoperatorio como práctica estándar en nuestro medio.

- Esquemas de QT-RT adyuvante

**Esquema INT 0116**

**Ciclo 1:** 5-FU: 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. y Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. 5 días.

**Ciclo 2 (a las 4 semanas del primer ciclo), concomitante con RT:** 5-FU: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. y Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 días.

**Ciclo 3 (a las 4 semanas del segundo ciclo) se hace coincidir con los tres últimos días de RT:** esquema igual Ciclo 2 pero durante 3 días.

**Técnica de Radioterapia:** IMRT o RTC3D. DT: 45 Gy (1,8 Gy /fracción)

**Ciclos 4 y 5 (a las 4 semanas de finalizar RT):** iguales a Ciclo 1.

**3.- Tratamiento enfermedad localmente avanzada: inoperables/irresecables/sin metástasis a distancia.**

El cáncer de esófago avanzado comprende una serie de situaciones clínicas complejas que requerirán una aproximación multidisciplinar, por lo que resulta imprescindible la valoración individualizada de todos los casos en el comité de tumores digestivos. Las opciones de tratamiento se establecerán dependiendo de la situación clínica y comorbilidades.

Por una parte, estarían los casos irresecables/inoperables sin metástasis a distancia. Comprenden un subgrupo heterogéneo en los que el objetivo del tratamiento rara vez será aumentar la supervivencia; más bien implementar actitudes con objetivo de mejorar la calidad de vida: mantener la deglución, control analgésico y prevención de la hemorragia. No existe consenso de tratamiento en este subgrupo por lo que habrá que individualizar en función de la extensión, comorbilidad, contexto social y clínico de cada paciente.

**Las estrategias terapéuticas para este supuesto serán:**

- De elección en candidatos adecuados si no existe contraindicación: QT-RT definitiva.
- Radioterapia paliativa.
- Quimioterapia paliativa.
- Mejor tratamiento de soporte. Valorar siempre abordaje de la disfagia y si no es candidato a tratamiento oncológico activo interconsulta a Unidad de Paliativos.

La combinación óptima no está estandarizada. La tendencia actual es tratar en función de la histología. El tratamiento combinado aporta mejores resultados en supervivencia frente a radioterapia sola en estudios randomizados con diferencias significativas en supervivencia global, por ejemplo 14 meses frente a 9 meses para Cisplatino-5 Fluorouracilo (5FU). Sin embargo, los estudios tienen sesgos de interpretación. Se utilizaban dosis consideradas en la actualidad subóptimas, algunos esquemas en desuso y abordaje secuencial en lugar de concomitante, reconocido ahora como superior en los tratamientos combinados. Además, en ocasiones se extrapolan esquemas con intención preoperatoria para pacientes que en su gran mayoría nunca serán candidatos a rescate quirúrgico, como el esquema CROSS. No existe justificación basada en la evidencia de la quimioterapia de inducción previa a quimiorradioterapia.

La quimio-radioterapia definitiva se considera de elección para todas las localizaciones esofágicas **inoperables sin metástasis a distancia y en esófago cervical desde cT1b**. Los pacientes con estadificación inicial cT4 no están suficientemente representados en los estudios por lo que si consideramos esta opción en lugar de la quimioterapia paliativa deberemos hacerlo con cautela dado el alto porcentaje de complicaciones graves en este subgrupo de peor pronóstico. La toxicidad no es desdeñable requiriendo este abordaje una valoración clínica estrecha por Oncología Médica siempre antes de cada ciclo con analítica y de forma conjunta durante el tratamiento por Oncología Radioterápica. Contemplaremos esta opción sólo en pacientes con compromiso de adherencia y soporte psicosocial óptimo.

Es necesario adoptar medidas de soporte nutricional que aseguren la ingesta adecuada antes del inicio y deberíamos garantizar el seguimiento y valoración por equipo de Nutrición/Endocrinología de estos pacientes. Se prefiere evitar en estos casos la endoprótesis esofágica por el incremento de riesgo de fístula tras radioterapia.

- Esquemas de tratamiento

De elección (sobre todo en escamosos):

**Esquema CDDP+5-FU: 1 ciclo cada 28 días x 2-4 ciclos**

**CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5-FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup>/día IC D1 a D4**

(2 ciclos concomitantes)

**Radioterapia 50.4 Gy en 25 fracciones.**

Alternativa para no candidatos a cisplatino, estadios I-IVA, ECOG 0-1, pérdida ≤20% 3 meses, sin invasión vía aérea:

**Esquema FOLFOX: 1 ciclo cada 14 días x 6 ciclos (3 concomitantes)**

**Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> D1 i.v. en 2h y Leucovorin: 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 en 2h**

**5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. en bolo (10 minutos) D1**

**5-FU dosis total 1600 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua 48 horas**

**Radioterapia 50.4 Gy/50 Gy en 25 fracciones.**

Alternativa en adenocarcinoma, extrapolando de esquema con intención preoperatoria:

**Esquema CROSS:**

**Carboplatino: AUC 2 i.v. semanal (Días 1-8-15-22-29)**

**Paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal (Días 1-8-15-22-29)**

**Radioterapia: 41.4 Gy en 23 fracciones de 1.8 Gy cada una 5 días por semana concomitando desde inicio**

#### **4. Tratamiento sistémico enfermedad avanzada con metástasis a distancia o no candidatos a QT-RT.**

Otro grupo de pacientes, son los que debutan **CON METÁSTASIS A DISTANCIA**. Cabe reseñar, que en la última clasificación TNM (octava edición, 2017) los ganglios del área celiaca, independientemente de la histología o localización del primario, no se consideran metástasis.

Actualmente la cirugía y el abordaje radical trimodal, no son de elección en estos pacientes:

- Hasta ECOG 2, con expectativa vida de más 3 meses, en ausencia de comorbilidades limitantes: tratamiento sistémico paliativo y valorar siempre inclusión en ensayo clínico si está disponible.
- Desde ECOG 3: Mejor tratamiento de soporte. Valorar siempre abordaje de la DISFAGIA y si no es candidato a tratamiento oncológico activo interconsulta a Unidad de Paliativos.

##### **4.1.- Primera línea tratamiento sistémico paliativo.**

Habría que valorar la inclusión en ensayo clínico de los pacientes siempre que sea posible dado que tanto el beneficio de las terapias disponibles como la evidencia científica en esófago metastásico son bajos.

Existe mayor evidencia de uso de quimioterapia en **adenocarcinoma de esófago distal y de la unión esófago-gástrica** y en general, se acepta manejo terapéutico similar a adenocarcinoma gástrico.

En metastásicos, actualmente se prefieren combinaciones con 2 fármacos (dobletes) frente a 3 (tripletes) por menor toxicidad y beneficio discreto en supervivencia de los tripletes, al igual que sucede con las antraciclinas. Aunque su uso es controvertido, pueden relegarse a pacientes seleccionados con buen performance status y alta carga tumoral que condicione importante sintomatología, sobre todo en UGE, incluidos aunque en menor porcentaje en los estudios de adenocarcinoma gástrico.

Extrapolando los resultados de adenocarcinoma gástrico metastásico, se acepta la posibilidad de sustituir 5-FU por Capecitabina si la vía oral está indemne y la sustitución de Cisplatino por Oxaliplatino para minimizar la toxicidad.

Los esquemas basados en Irinotecan han sido comparados en estudios prospectivos en adenocarcinoma de la UEG, demostrando no inferioridad frente a la combinación clásica de Cisplatino-5FU en términos de intervalo libre de progresión pero no en supervivencia global con mejor perfil de toxicidad que lo convierte en alternativa para los no candidatos a fluoropirimidinas.

En metastásico, sobretudo en UEG, está indicada la determinación del receptor del factor de crecimiento 2 (HER2) mediante la expresión de la proteína por inmunohistoquímica o mediante técnicas de amplificación génica con hibridación in situ, que se realiza bajo petición individual por Oncología Médica a Anatomía Patológica sobre parafina en todos los adenocarcinomas candidatos a primera línea. Hasta la fecha, solo el anticuerpo Trastuzumab añadido a quimioterapia ha demostrado beneficio del 10-15% en supervivencia global para pacientes HER2 positivos.

En **esófago avanzado ESCAMOSO** la quimioterapia dispone de menor evidencia. Las combinaciones con cisplatino muestran aumento de la tasa de respuestas sin ganancia en supervivencia frente a la monoterapia. Los resultados en escamosos son inferiores a los

obtenidos en adenocarcinomas. Al igual que en adenocarcinomas cabe considerar la posibilidad de sustituir 5FU por Capecitabina si la vía oral es posible. En escamosos también se acepta la sustitución Cisplatino por Oxaliplatino para minimizar toxicidad en pacientes cardíopatas, con nefropatías y pacientes añosos aunque el cisplatino es uno de los agentes más activos y la combinación de elección de Cisplatino con 5FU es el régimen más investigado en cáncer de esófago con tasas de respuesta esperables del 20 al 50%.

- Esquemas de tratamiento.

De elección en escamosos y adenocarcinoma HER2 negativo. Basados en cisplatino/ oxaliplatino-fluoropirimidinas

**Esquema CDDP/5FU: 1 ciclo cada 28 días**

**CDDP 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. D1-4 en infusión continua**

**Esquema CDDP/5FU: 1 ciclo cada 14 días**

**CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. D1 en infusión continua**

**Esquema CX: 1 ciclo cada 21 días**

**CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Capecitabina 1000 mg/ m<sup>2</sup> v.o. cada 12 horas durante 14 días**

**Esquema mFOLFOX: 1 ciclo cada 14 días**

**Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Leucovorin 400 mg/ m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5-FU bolus 400 mg/ m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 46 horas desde D1**

**Esquema XELOX: 1 ciclo cada 21 días**

**Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> v.o. cada 12 horas durante 14 días**

**Esquema FUOX: 1 ciclo cada 14 días**

**Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5FU 2600 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua 24 horas desde D1**

**Esquema Capecitabina monoterapia**

**Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> v.o. cada 12 horas D1-D14 cada 21 días**

**Esquema FUIRI 1 ciclo cada 14 días: otra posibilidad en adenocarcinoma**

**Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**5FU 400 mg/m<sup>2</sup> D1 i.v. bolus**

**5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua D1 y D2**

De elección adenocarcinomas HER2 positivo. Esquemas basados en cisplatino+ fluoropirimidinas+ Trastuzumab

**Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1**

**Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> v.o. cada 12 horas D1-D14 ó**

**5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua D1-D5 cada 21 días y**

**Trastuzumab 8 mg/kg (C1D1) i.v. seguido de 6 mg/kg cada 21 días desde C2**

Tripletes para adenocarcinomas con buen PS y alta carga tumoral, casos seleccionados, como en cáncer gástrico.

Otras alternativas en escamosos. Esquemas con cisplatino/Carboplatino-Taxanos o Taxanos en monoterapia.

**Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> D1 i.v.+ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 cada 21 días**

**Carboplatino AUC5 D1 i.v.+ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 21 días**

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> D1 i.v. cada 21 días**

**Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1, D8, D15 cada 28 días**

#### **4.2.- Segunda línea y sucesivas.**

Ante la ausencia de resultados de estudios randomizados y carencia de estándar se debe individualizar y valorar riesgos-beneficios del tratamiento sistémico activo más allá de la primera línea. Dada la corta expectativa de supervivencia de estos pacientes se prefiere monoterapia frente a poliquimioterapia para minimizar la toxicidad y se debería valorar la opción de ensayo clínico si estuviera disponible.

Existe mayor evidencia de uso de quimioterapia en **Adenocarcinoma** distal y de la unión esófago-gástrica por extrapolación de resultados de estudios en cáncer gástrico. En **Escamoso** existe controversia en cuanto a su uso, ya que no disponemos de resultados basados en ensayos clínicos fase III. No existe claro estándar de quimioterapia en segunda línea ni posteriores, por lo que la elección del esquema se realiza en base a la situación clínica del paciente, la histología y por la eficacia y tolerancia del régimen utilizado en primera línea.

Como terapias dirigidas en segunda línea para adenocarcinomas de la UEG disponemos de la combinación con Ramucirumab para adenocarcinoma, en pacientes sin contraindicación para antiangiogénicos, avalada por estudio randomizado fase III que demuestra ganancia en supervivencia global frente a Paclitaxel en monoterapia. En nuestro centro este esquema se administra bajo petición individualizada seleccionando a los pacientes según criterios acordados con Farmacia de Reina Sofía. No hay evidencia de uso de terapias dirigidas en escamosos.

Hasta el momento, no se individualiza el tratamiento en función de HER2 en segunda línea y no está estandarizado en nuestro medio en uso de inmunoterapia (Pembrolizumab en monoterapia) en esta indicación, aprobado en USA, y no por la EMA en cáncer de esófago refractario con MSI high o dMMR, PDL1 positivos.

- De elección ECOG 0-1 (adenocarcinoma de UEG) cada 28 días.

**Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1, 8, 15**

**Ramucirumab 8 mg/ kg D1 y D15**

- De elección en el resto. Monoterapia

**Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1, D8, D15 cada 28 días (semanal si buena tolerancia).**

**Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 cada 14 días.**

- Otras alternativas en escamoso.

**Esquemas con Cisplatino/Carboplatino-Taxanos**

- En pacientes no candidatos a tratamiento oncológico activo.

**Mejor tratamiento de soporte, interconsulta a Unidad de Cuidados Paliativos y abordaje multidisciplinar de la disfagia.**

## **SEGUIMIENTO**

No disponemos de estudios aleatorizados que valoren una estrategia de seguimiento en pacientes operados o sometidos a QT-RT con intención radical.

En líneas generales, en las guías de consenso NCCN o ESMO, se contempla la monitorización nutricional, la endoscopia si estuviera indicado clínicamente, y sobre todo, en pacientes con preservación de órgano y técnicas de imagen cada año, a valorar semestrales en adenocarcinomas o pacientes de alto riesgo, como líneas de marcadores.

El uso de marcadores tumorales, aunque frecuente en la práctica clínica, no está justificado en el seguimiento ni diagnóstico; tan sólo en monitorización de la respuesta en pacientes con tratamiento sistémico paliativo.

En líneas generales:

- 1.- En resecciones ablativas o endoscópica, el seguimiento se realizará en digestivo: endoscopia cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente a partir del tercero.
- 2.- Sometidos a cirugía (esofagectomía) el seguimiento se realizará en cirugía. TAC anual los primeros 3 años. No precisa endoscopia, salvo que presenten síntomas o queden áreas de E. Barrett entonces se realizará endoscopia cada 3 meses el primer año, cada 4-6 meses el segundo año y anualmente a partir del tercero.
- 3.- Se valorará el seguimiento en Endocrino/Nutrición en función de las necesidades del paciente por tipo de intervención (CIA, QR-RT radical) y secuelas, síntomas que presente, requerimientos nutricionales que precise.
- 4.- Sometidos a QT-RT con intención radical: Oncología Médica y Oncología Radioterápica. Ver tabla 2.
- 5.- En tratamiento oncológico activo paliativo: Oncología Médica, se realizará controles analíticos previos a administración de tratamiento y prueba de imagen en función del esquema de tratamiento, localización enfermedad y actitud terapéutica a seguir cada 3 meses.
- 6.- En soporte: Cuidados Paliativos.

Tabla 2: seguimiento OM (Oncología Médica) y ORT (Oncología Radioterápica).

Las EDA se solicitarían cada 6 meses durante los primeros 18 m

*Se señalan las pruebas que deben evaluarse en cada revisión que serán solicitadas en la consulta previa por OM u ORT*

	3m	6m	9m	12m (1ªa)	18m	24m (2ªa)	30m	36m (3ªa)	42m	48m (4ªa)	54m	60m (5ªa)
Exploración física, analítica con CEA y SCC	OM	ORT	OM	ORT	OM	ORT	OM	ORT	OM	ORT	OM	ORT
EDA		ORT		ORT	OM	ORT		ORT		ORT		ORT
TAC		ORT		ORT		ORT		ORT	OM	ORT	OM	ORT
PET		Opcional										



## BIBLIOGRAFÍA

- Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7933-43.
- Tumores del esófago. Ginsberg GG, Fleischer DE. En *Enfermedades digestivas y hepáticas*. Sleisenger y Fordtran. 8ª edición 2008. Capítulo 44. 949-78.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 30-50.
- Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015; 149: 302-17.
- Li Z, Rice TW. Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Surg Clin North Am.* 2012; 92: 1105-26.
- DaVee T, Ajani JA, Lee JH. Is endoscopic ultrasound examination necessary in the management of esophageal cancer?. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 751-62.
- Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology.* 2018; 154: 1887-900.
- Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, Boger P, Bhandari P, de Caestecker J, Griffiths H, Haidry R, Laasch HU, Patel P, Paterson S, Ragunath K, Watson P, Siersema PD, Attwood SE. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut.* 2018; 67: 1000-23.
- Griffin Y. Esophageal Cancer: Role of Imaging in Primary Staging and Response Assessment Post Neoadjuvant Therapy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2016;37:339–51. doi:10.1053/j.sult.2016.02.003.
- Malagelada J-R, Bazzoli F, Boeckxstaens G, Looze DD, Fried M, Kahrilas P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: dysphagia-global guidelines and cascades update September 2014. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2015; 49: 370–8. doi:10.1097/mcg.0000000000000307
- Chandna P, B. SM, U. JM, Kochar PKT. CT imaging and staging of carcinoma oesophagus. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2017; 5: 2021-29. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20171836.
- Hayakawa Y, Sethi N, Sepulveda AR, Bass AJ, Wang TC. Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap? *Nat Rev Cancer.* 2016; 16: 305–318.
- Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013; 96: 346–56. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.02.069.
- Iglesia JEDL, Calle MCDL, Pérez GF, Pérez RR, Delgado AA. Esophageal cancer: Anatomic particularities, staging, and imaging techniques. *Radiology* 2016; 58: 352–65. doi:10.1016/j.rxeng.2016.06.002.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: v50–v57. doi:10.1093/annonc/mdw329.
- Cremonesi M, Garibaldi C, Timmerman R, Ferrari M, Ronchi S, Grana CM, et al. Interim <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT during chemo-radiotherapy in the management of oesophageal cancer patients. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2017; 125: 200-212.
- Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, Ruurda JP, et al. Diagnostic Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT for the Detection of

- Recurrent Esophageal Cancer after Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2015; 56: 995-1002.
- Lin J, Kligerman S, Goel R, Sajedi P, Suntharalingam M, Chuong MD. State-of-the-art molecular imaging in esophageal cancer management: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6: 3-19.
  - Fuster D, Mayoral M, Rubello D, Pineda E, Fernández-Esparrach G, Pagès M, et al. Is there a role for PET/CT with esophagogastric junction adenocarcinoma?. *Clin Nucl Med*. 2015; 40: e201-7.
  - Zhu W, Xing L, Yue J, Sun X, Zhao H, et al. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2012; 85: e694-701.
  - Kato H<sup>1</sup>, Nakajima M. The efficacy of FDG-PET for the management of esophageal cancer: review article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 18: 412-9.
  - Muijs CT, Beukema JC, Pruim J, Mul VE, Groen H, Plukker JT, et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2010; 97: 165-71.
  - Rebollo Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Tabares AR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Ann Surg*. 2009; 250: 247-54.
  - Chowdhury FU, Bradley KM, Gleeson FV. The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol*. 2008; 63: 1297-309.
  - Kitikawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0641-9>.
  - Kitikawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 2. *Esophagus* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0642-8>
  - Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Esofagológica. (2ª edición). Ortiz A, Martínez L, Parrilla P (eds.). Editorial ARÁN 2017.
  - 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. 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.
  - Walsh TN, Noonan M, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467
  - 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
  - Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160–1168
  - 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: 851–856
  - Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016; 27: 660–667

- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062–5067
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 305–314
- Pauligk C, Tannapfel A, Meiler J et al. 36LBA: Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/ esophagogastric junction (EGJ) cancer: data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. *Eur J Cancer* 2015; 51(Suppl. S3): 756
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
- Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2018 on behalf of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans, Obermannova R, Arnold D on behalf of the Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Anns Oncol* 2016; Suppl 5: 50-57.
- Martin-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, Alsina M, Galán M, Custodio AB et al. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). *Clin Trans Oncol* 2016; 18: 1179-1186.
- Muro K, Lordick F, Tsushima T., Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z et al. Pan- Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer; a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS: *Anns Oncol* 2018; 22. doi:10.1093/annonc/mdy498. [Epub ahead of print]
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Eng J Med* 1992; 326 (24): 1593-1598.
- Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:277.
- Van Hagen P, Hulshof M, Lanschot J, Steyberg E, Henegouwen M, Wijnhoven B et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2074-84.
- Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H et al. Chemotherapy with Cisplatin and 5- Fluoracilo versus preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012; 19:68-74
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 305–14
- Wobbes T, Baron B, Paillet B, et al. Prospective randomised study of splitcourse radiotherapy versus cisplatin plus splitcourse radiotherapy in inoperable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 2001; 37:470.
- Penniment MG, De leso PB, Harvey JA, Stephens S, Aus HJ, O’Callaghan CJ et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advances oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03-01). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3 (2): 114-124.

- 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.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36–46
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastro-oesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435–42
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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: 687–697.
- Petrarch S, Welt A, Refinisher A et al. Chemotherapy with cisplatin and Paclitaxel in patients with locally advanced recurrent or metastatic esophageal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:511-514.
- Ford H, Marshall A, Bridgewater H, Janowitz T, Coxon F, Wadsley J et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:78-86
- Ilson D, Wadleigh G, Leichman L, Kelsen D. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 898-902.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1224–35.
- Fuchs CS, Do, Jang RW-J et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:4003-4003
- Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD005048

## ANEXOS

### ANEXO 1: GRADOS Y MANEJO DE LA DISFAGIA

En todos los pacientes se deben valorar medidas dirigidas al alivio del síntoma principal: disfagia. La disfagia es un término subjetivo que comprende cualquier dificultad al tragar comida, líquidos o secreciones orales.

- **Grados de disfagia.**

Grado 0: capaz de comer sólido sin dificultad.

Grado 1: capaz de tragar sólido con alguna dificultad.

Grado 2: capaz de tragar sólo semisólido.

Grado 3: capaz de tragar sólo líquido.

Grado 4: incapaz de tragar líquidos o saliva.

- **Valoración nutricional:** Interconsulta a Endocrinología/Nutrición

- En tratamientos con intención radical: Valorar nutrición por sonda naso gástrica (Interconsulta a Digestivo) valorar yeyunostomía o gastrostomía percutánea endoscópica para nutrición enteral (Interconsulta a Digestivo o Cirugía Gastroesofágica); o para disfagias esperables de más 6 meses

- En paliativos: para el abordaje de la disfagia en metastásicos se prefiere la suplementación oral, que en nuestro centro se realiza mediante interconsulta a Endocrinología/Nutrición a la nutrición enteral o parenteral. Valorar nutrición por sonda naso gástrica (Interconsulta a Digestivo); se prefiere evitar en paliativos y suplementación oral (Interconsulta a Endocrinología). Valorar prótesis endoluminal en pacientes seleccionados (se prefiere en cT4b), no en reseccables (Interconsulta a Digestivo) ni candidatos a radioterapia con corta expectativa de vida.

En pacientes con enfermedad avanzado y ECOG <3 se debe contemplar Radioterapia externa paliativa (dosis 30-35 Gy) y si fuera posible braquiterapia. Existen estudios randomizados que muestran un modesto beneficio no significativo de la quimiorradioterapia frente a la radioterapia sola en este contexto a costa de un incremento en toxicidad; por lo que se prefiere un curso corto de radioterapia sola en situaciones de abordaje paliativo, siendo también la opción preferida frente la endoprótesis metálica.

En casos seleccionados se debe valorar por parte de Digestivo terapias endoscópicas para paliar la disfagia: endoprótesis esofágicas, dilataciones con bujías o gastrostomías/yeyunostomías por Digestivo, Radiología Intervencionista o Cirugía Esófago gástrica en función de las posibilidades de abordaje de la luz gástrica/intestinal.

## **ANEXO 2**

### **PROCEDIMIENTO ESTUDIO AMBULATORIO DE NEOPLASIAS DEL TUBO DIGESTIVO**

En este procedimiento se define la secuencia de actuaciones encaminadas al diagnóstico, estadificación y evaluación del riesgo anestésico, en pacientes a los que se les ha realizado un estudio endoscópico del tubo digestivo y se ha apreciado una lesión neoplásica no resecable endoscópicamente, y previas a la toma de decisión terapéutica en la Subcomisión de Tumores de Aparato Digestivo.

#### Criterios de Inclusión en Estudio Ambulatorio

- Lesión neoplásica visualizada en estudio endoscópico de pacientes ambulatorios, no resecable endoscópicamente, independientemente de la especialidad que haya solicitado la exploración.
- Lesión neoplásica visualizada en estudio endoscópico de pacientes ingresados, no resecable endoscópicamente, en los que es posible el alta y finalización del estudio con carácter ambulatorio.
- Lesión resecada endoscópicamente, pero que, tras estudio anatomopatológico, cumple criterios que indiquen que la resección endoscópica debe ser completada con una actuación quirúrgica.

#### Situaciones especiales

- En los pacientes en los que el hallazgo ha sido en una técnica radiológica se procederá a realización de endoscopia con carácter preferente y no iniciará este procedimiento hasta la confirmación endoscópica.
- En los pacientes con lesiones de aspecto dudoso o sin criterios endoscópicos de malignidad se tomará la decisión de iniciar este procedimiento una vez se disponga del estudio anatomopatológico que confirme el carácter neoplásico de la lesión.

#### Criterios de No Inclusión y realización de estudio en régimen de Hospitalización

- Todo paciente cuya condición no permita el desplazamiento o la movilización por sí mismo o en silla de ruedas o presente un sangrado significativo.
- Imposibilidad para una alimentación oral.

#### Descripción de las actuaciones en las sucesivas fases del procedimiento

- Unidad exploraciones, por facultativo que ha realizado la exploración
  - Solicitud de Anatomía Patológica con carácter urgente.
  - Información Protocolizada a Paciente y Familiares
  - Confirmar teléfonos de contacto.
  - Notificación a enfermera de consultas de aparato digestivo.
  - Obtención de día y hora de cita en consulta de enfermería de aparato digestivo.
  - Indicar al paciente y familiares día y hora de cita en consulta de enfermería.
- Consulta enfermería de aparato digestivo
  - Asignación de facultativo responsable.
  - Aplicación del Protocolo de estudio esofágico.
  - Hoja de seguimiento de neoplasias esofágicas
  - Detección de problemas. Según se especifica en hoja seguimiento
  - Información a facultativo responsable de problemas detectados
  - Hoja informatizada indicadores IPO.
  - Obtención de citas para preanestesia, analítica y exploraciones complementarias, si fuera posible a realizar en un único día o el menor número posible de días.
  - Información al paciente y familiares de la secuencia de estudio.
  - Hoja de ruta

- Valoración inicial de enfermería.
- Apoyo psicológico.
- Toma de constantes, Peso y talla.
- Registro medicación concomitante.
- Obtención de informes y/o registros de patologías asociadas.
- Obtención informes previos de preanestesia y/o exploraciones complementarias.
- Recepción de preanestesia y exploraciones complementarias solicitadas
- Coordinación terapia con Hierro intravenoso o Transfusión
- Hoja Subcomisión tumores digestivos
- Coordinación de derivación a la especialidad correspondiente, tras decisión terapéutica en reunión de la Subcomisión de Tumores de Aparato Digestivo.
- Registro de actividades en hoja de enfermería.
- Consulta médica, por facultativo responsable
  - Supervisión de las actuaciones realizadas por la enfermera de aparato digestivo.
  - Realización de la Historia Clínica.
  - Valoración de resultados de las exploraciones complementarias.
  - Valoración del informe de preanestesia.
  - Valoración de necesidad de otras exploraciones complementarias.
  - Información al Paciente y Familiares.
  - Presentación y discusión en reunión de la Subcomisión de Tumores de Aparato Digestivo.

**ANEXO 3**  
**INFORMACIÓN PARA PACIENTES Y FAMILIARES**  
**PROCEDIMIENTO AMBULATORIO DE ESOFÁGICO**

En la endoscopia que le acaban de realizar le han detectado una lesión en el esófago de la que se ha tomado una muestra para analizar la naturaleza de la misma (biopsia). Esta no ha podido ser extirpada en este momento y es preciso realizar estudios complementarios para valorar la mejor opción de tratamiento. Entre estas está la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Se le va a facilitar una cita con nuestra enfermera de consulta externa que le gestionará, indicará y explicará las exploraciones complementarias necesarias para estudiar su problema. Estas se llevarán a cabo, preferiblemente, a lo largo de toda una mañana y una tarde y consistirán en: registro de enfermería y consulta con digestivo, analítica de sangre, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía abdominal, consulta con anestesista, TC tóraco-abdominal, así como otras que se consideren necesarias. Con estas exploraciones se obtendrá información sobre el problema que se le ha detectado, una valoración de su estado general y el riesgo de una posible anestesia general.

Una vez realizadas estas exploraciones, y esté disponible el resultado de la biopsia, se estudiará su caso en una comisión hospitalaria donde se tomará la decisión de la mejor opción de tratamiento. Ésta se le comunicará y a continuación se gestionarán las citas necesarias con el especialista correspondiente y, si usted está de acuerdo, comenzar el tratamiento propuesto.

**NO OLVIDE, EL DÍA DE LAS EXPLORACIONES**

- 1.- Acudir en ayunas
  - 2.- Venir acompañado
  - 3.- Traer informe de endoscopia
  - 4.- Traer copias de informes de enfermedades que tenga o haya tenido
  - 5.- Traer copias de informes de ingresos en el hospital
  - 6.- Traer relación de la medicación que toma con sus prospectos
  - 7.- Si se toma la tensión y/o el azúcar traer el cartón o libreta donde se apuntan
  - 8.- Traer las medicinas que tenga que tomarse este día
  - 9.- Nuestra enfermera le recibirá en la Consulta de Enfermería de Digestivo, situada en el Edificio de Consultas Externas de Reina Sofía, en la planta primera ala izquierda, junto a la secretaría de aparato digestivo, el día y hora que se le notifique.
- Si precisa más información no dude en llamarnos al teléfono 957 736 528 en horario de mañana



**ANEXO 4**

**HOJA DE SEGUIMIENTO PROCEDIMIENTO ESTADIFICACIÓN y PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA  
AMBULATORIA DE NEOPLASIAS ESOFÁGICAS**

Fecha Inclusión \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Confirmar teléfonos de contacto       Anatomía patológica urgente

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Consulta enfermería, Exploraciones complementarias básicas y Preanestesia

Contactar con paciente       Anular citas pendientes

Notificar a médico peticionario       Copias de informes

Hoja de ruta

Problemas detectados

Necesidades de cuidados de enfermería

Toma de antiagregantes o anticoagulantes

Ecografía/Rx tórax/TC: metástasis (hepáticas, pulmonares u otras)

Necesidad de estudios complementarios por parte de preanestesia

Necesidad de otras exploraciones complementarias para el estadiaje

Biopsia no concordante

Anemia: Hb 12,0-11,5 (hierro oral) Hb 11,4-7,0 (hierro I.V.) Hb <7,0 (transfusión)

Médico responsable Dr.: \_\_\_\_\_

Fecha de consulta \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  Información de problemas

Sol. Rec.

Sol. Rec.

Hematimetría

Anatomía patológica

Bioquímica

Ecografía abdominal

Coagulación

Ecoendoscopia

Marcadores

TAC tóraco-abdominal

Tórax

Hojas de consulta:

ECG

Preanestesia

Fecha derivación \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Cirugía       Oncología       Ingreso exploraciones

## **ANEXO 5**

### **HOJA DE RUTA PARA REALIZAR EXPLORACIONES PROGRAMADAS DE ESOFÁGICO**

**1º Consulta Enfermería.**

Consulta de Enfermería de Digestivo. Planta primera ala izquierda. Edificio de consultas.

**2º Consulta Médica.**

Consulta de Enfermería de Digestivo. Planta primera, ala izquierda. Edificio de consultas.

**3º Extracción analítica.**

Consulta de preanestesia. Planta segunda ala derecha. Edificio de consultas.

Entregar petición de analítica que se adjunta.

**4º Radiografía de tórax (opcional)**

Servicio de Radiodiagnóstico. Planta sótano de Reina Sofía.

**5º Ecografía abdominal (opcional) y Ecoendoscopia digestiva alta.**

Exploraciones Digestivo.1º planta de Reina Sofía. Vestíbulo Principal.

**6º Desayuno.**

Cafetería del Edificio de consultas.

**7º Electrocardiograma**

Consulta de preanestesia. Planta segunda ala derecha. Edificio de consultas.

**8º Consulta Preanestesia. Valoración médico anestesista.**

Consulta Preanestesia. Planta segunda ala derecha. Edificio de consultas.

**9º Consulta Enfermería**

Consulta de Enfermería de Digestivo. Planta primera ala izquierda. Edificio de consultas.

Entregar preanestesia realizada.

**10º Tomografía computarizada (TC)**

Servicio de Radiodiagnóstico. Planta sótano de Reina Sofía.

Ver hoja adjunta de preparación y cita.

## **ANEXO 6**

### **TRATAMIENTO CON HIERRO IV (VENOFER)**

Unidad de Tratamiento Ambulatorio

Diagnóstico:

Indicación de tratamiento

Hb:

HTO:

Peso: \_\_\_\_\_ Kg

#### **PAUTA DE TRATAMIENTO**

Perfusión intravenosa de 2 amp. de Venofer (200 mg) diluidos en 250 de suero fisiológico.

Los primeros 15 minutos lento y el resto a pasar en 60 minutos

- Pauta de tratamiento

Se administrarán 3 dosis en días alternos (total 600 mg).

Cálculo dosis: Fórmula Ganzoni

Dosis total de Hierro = [Peso corporal (kg) x (Hb objetivo - Hb real) (g/dl)] x 2,4 + depósito de hierro (mg)

Control de constantes:

Tensión arterial y frecuencia cardiaca al comienzo y antes del alta así como si presenta algún síntoma.

Firma médico responsable:

Lugar de procedencia:

## ANEXO 7

### TRATAMIENTO CON HIERRO IV (FERINJECT)

Unidad de Tratamiento Ambulatorio

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Indicación de tratamiento

Hb: \_\_\_\_\_ HTO: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Kg

#### PAUTA DE TRATAMIENTO

Pauta de tratamiento

Una dosis

Dos dosis con un intervalo de 1 semana entre ellas.

1º dosis: Perfusión intravenosa de \_\_\_\_\_ viales de Ferinject (500 mg) diluidos en 250 de suero fisiológico a pasar en 15 minutos.

2º dosis: Perfusión intravenosa de \_\_\_\_\_ viales de Ferinject (500 mg) diluidos en 250 de suero fisiológico a pasar en 15 minutos.

#### Cálculo de dosis

Peso < 35 Kg: dosis máxima 500 mg.

Dosis semanal máxima: 1.000 mg o 20 mg/Kg

Ferropenia con Hb  $\geq 14$  sólo 500 mg

Hb	Peso < 70 Kg	Peso $\geq 70$ Kg
----	--------------	-------------------

$\geq 10$	1.000 mg	1.500 mg
-----------	----------	----------

7-10	1.500 mg	2.000 mg
------	----------	----------

Control de constantes:

Tensión arterial y frecuencia cardiaca al comienzo y antes del alta, así como si presenta algún síntoma.

Firma médico responsable:

Lugar de procedencia: