

❖ CÁNCER DE ESÓFAGO

• INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Esófago constituye unas de las neoplasias con peor pronóstico, debido a que su diagnóstico suele realizarse en estadios avanzados de la enfermedad.

En la actualidad el Cáncer de Esófago es la 3ª neoplasia más frecuente del tracto digestivo y el 7º de los cánceres en el mundo.

La tasa de supervivencia a 5 años está en rango de los 5 a 20%. Más del 95% de los casos se deben a dos variedades histológicas: El Carcinoma Epidermoide y el Adenocarcinoma, el 1ª es el más frecuente, aunque el Adenocarcinoma ha experimentado un incremento en su incidencia en los últimos años, principalmente a expensas del reflujo gastroesofágico y la obesidad

• ETIOLOGÍA y FACTORES DE RIESGO

A pesar de que la etiología del Cáncer de Esófago se desconoce, múltiples evidencias sugieren una relación entre el desarrollo de esta neoplasia y diversos factores. Además distintas lesiones esofágicas pueden preceder el desarrollo de una “neoplasia, lesiones precancerosas”

Factores predisponentes: Dieta rica en nitrosaminas, nitritos, alimentos muy calientes, déficit de vitamina A-C-B, alcohol y tabaco.

Lesiones precancerosas: Esófago de Barret, Divertículos Esofágicos, Acalasia, Esofagitis Caustica.

• HISTOLOGÍA

Las variedades más frecuentes son:

Carcinoma Epidermoide: es la variedad histológica más frecuente, se origina en el epitelio pavimentoso del esófago.

Adenocarcinoma: Se origina del epitelio glandular, asociado al esófago de Barret.

Otros tipos histológicos, menos frecuentes, pero igualmente agresivos, son Carcinoma fusocelular, a células pequeñas, Adenoideoquistico, Mucoepidermoide, Adenoescamoso.

Dentro de los tumores no epiteliales que pueden verse están; el melanoma, el de células estromales (GIST), leiomioma

• ANATOMÍA DEL ESÓFAGO

El Esófago mide aproximadamente 25 cm (40 cm desde la ADS)

1) **Esófago Cervical:**

Comienza en la unión faringo-esofagica hasta los 18-20 cm de la ADS a la altura del opérculo torácico

2) **Esófago Torácico:**

- **1/3 superior.** Desde el plano del opérculo torácico hasta un plano horizontal que pasa por el borde inferior de la Vena Azigos. Desde los 20 a 24-25 cm. de la ADS
- **1/3 medio.** Desde el plano horizontal que pasa por el borde inferior de la Vena Azigos hasta el plano horizontal de la vena pulmonar inferior. Desde los 25 a 30-32 cm de la ADS.
- **1/3 inferior.** Entre el plano de la vena pulmonar inferior y la unión esófago-gástrica (incluyendo el segmento de esófago abdominal). Desde los 30 a 40 cm. de la ADS.

La pared del Esófago consta de 3 capas:

Mucosa: Epitelio

Lamina propia

Muscular mucosae

Submucosa

Muscular propia

• **PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNOSTICO**

Unos de los problemas más importantes del Cáncer de Esófago es la demora diagnóstica, siendo el tiempo de evolución medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 3 a 4 meses. El síntoma principal es la disfagia, suele ser constante y progresiva, acompañada de sialorrea, otro síntoma es la pérdida de peso, y síntomas inespecíficos como la sensación de opresión retroesternal, o molestias en la ingesta, odinofagia, afonía, hipo, fistulas, hemorragias digestivas o sintomatología por MTS a distancia.

Ante la presencia de cualquier sintomatología se debe realizar una:

1. **VEDA:** informara sobre la localización, su extensión de la lesión además permite realizar biopsias y estudio citológico.
2. **Transito baritado esófago-gástrica** con perfil estricto esofágico.

Luego del diagnóstico de enfermedad se deben realizar diagnóstico de extensión:

Ecografía: descarta MTS hepáticas y estudia ganglios cervicales

TAC taraco-abdominal: estándar para descartar MTS viscerales

Eco endoscopia : técnica más eficaz para evaluar la afectación de la pared esofágica y la invasión de las estructuras vecinas, permite además dirigir la aguja para realizar PAAF.

RNM : Útil en pacientes alérgicos al yodo

Broncoscopia : útil para evaluar el árbol bronquial, sistemática en los tumores 1/3 medio y superior

PET/TC: Para diagnóstico de extensión y para el seguimiento post

neoadyuvancia, es un predictor de la respuesta al tratamiento
Cirugía mínimamente invasiva : para detectar MTS, Carcinomatosis

Una vez estudiada la extensión se realiza la estadificación TNM

- **CLASIFICACIÓN TNM** (8º edición AJCC)

T – Tumor primario

Tis – Displasia de alto grado (Células malignas confinados al epitelio)

T0 – No hay evidencia de tumor

T1 – Tumor que invade hasta la submucosa - T1a – invade la lámina propia

- T1b – invade la submucosa

T2 – invade la muscular propia

T3 - invade la adventicia

T4 – Tumor que invade estructuras vecinas

T4a – tumor resecable que invade pleura, vena Azigos, pericardio o diafragma

T4b – tumor irreseccable

N – Ganglios linfáticos

N0 – no hay ganglios MTS

N1 – 1 a 2 ganglios regionales involucrados

N2 – 3 a 6 ganglios regionales involucrados

N3 – 7 o más ganglios regionales involucrados

M – Metástasis

M0 – no hay MTS a distancia

M1 – MTS a distancia

La clasificación presentadas se aplican para ambos tipos histológicos (carcinoma escamoso y adenocarcinoma)

Estatificación clínica (cTNM)

Estatificación patológica (pTNM) para pacientes operados sin tratamiento previo y (ypTNM) los que han recibido tratamiento preoperatorio.

ESTADIOS (pTNM)

	T1	T2	T3	T4a	T4b	M1
N0	IA	IB	IIA	IIIA	IIIC	IV
N1	IIB	IIB	IIIA	IIIC	IIIC	IV
N2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC	IV
N3	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IV

- **PRONÓSTICO**

La mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago presentan metástasis a distancia o tumores irresecables en el momento del diagnóstico. De los pacientes candidatos a cirugía, sólo un 13-20% presenta un estadio I, mientras que el 40-54% presenta un estadio III. La supervivencia global de esta neoplasia es pobre, siendo a los 5 años del 50-80% en los estadios I, y del 10-15% en los estadios III. Los pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) presentan una supervivencia media menor a un año.

- **TRATAMIENTO**

El único tratamiento potencialmente curativo es la resección tumoral, pero su complejidad y su alta morbilidad limitan su indicación a pacientes en estadios precoces, con enfermedad localizada en el esófago. La mayoría de los pacientes presentarán una enfermedad avanzada y serán subsidiarios de tratamiento paliativo con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), así como otras medidas encaminadas a aliviar la disfagia.

El tratamiento paliativo también está indicado en pacientes con tumores esofágicos considerados resecables, pero en los que el estado general y/o cardiorrespiratorio del paciente no permite la cirugía.

Así, los tumores superficiales (T1a - N0 M0) el tratamiento es el quirúrgico.

Por el contrario, los Carcinomas Escamosos localmente avanzados, es decir aquellos que afectan a la Muscular propia (T2), o que superen la pared del esófago (T4) o presentan adenopatías locorregionales, son candidatos a terapia neoadyuvante (QT-RT) así como los Adenocarcinomas, con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y, posteriormente, intentar una cirugía radical.

- **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Esofagectomía

La resección esofágica, puede ser total o parcial según la localización del tumor. La esofagectomía total está indicada en los tumores del tercio medio. Este tipo de intervención se puede realizar de dos formas.

Una es la esofagectomía transtorácica, operación de Akiyama, en la que el esófago es extirpado en su totalidad a través de una toracotomía.

O bien la esofagectomía sin toracotomía que se realiza por vía transhiatal en la que tanto la dehiscencia anastomótica como las recidivas locales parecen ser más frecuentes.

En estas dos técnicas quirúrgicas el tránsito se restablece a nivel del cuello mediante una anastomosis del estómago movilizado el cabo proximal del esófago o con la hipofaringe.

El estómago puede ser ascendido por el mediastino anterior o por el mediastino posterior y si por intervenciones anteriores no pudiera ser utilizado se puede emplear un segmento colónico. Se considera que con cualquiera de estas dos maniobras la escisión quirúrgica del tumor es el mejor método para aliviar la disfagia que presentan este tipo de paciente

Los tumores que ocupan el tercio inferior del esófago también pueden ser extirpados por esofagectomía parcial. se utiliza la operación de Ivor Lewis en la que la movilización del estómago se realiza a través de una laparotomía y resección del esófago a través de una toracotomía derecha. La anastomosis se efectúa dentro del tórax.

Otra técnica para los tumores del tercio inferior es la operación de Sweet o Biondi en la que a través de una toracotomía izquierda y sección del diafragma se reseca el esófago inferior y algo del estómago.

La esofagectomía se puede hacer con la técnica convencional abierta o la cirugía mínimamente invasiva

Todo el procedimiento se realiza con la linfadenectomía

Técnicas endoscópicas

La resección endoscópica (mucosectomía) es una opción de tratamiento potencialmente curativa para tumores de esófago superficiales intramucosos que no sobrepasan la muscular mucosae, así como una alternativa a la cirugía en los tumores que penetran hasta el tercio superior de la submucosa.

La mucosectomía consiste en la extirpación endoscópica de áreas más o menos extensas de la mucosa.

Se trata de un método que permite reseca en un sólo fragmento lesiones < 15 mm. Puede ser curativa si la lesión está totalmente incluida en la zona extirpada y afecta a la mucosa o a la submucosa superficial

Tratamiento paliativo:

El tratamiento paliativo está indicado en el cáncer de esófago irresecable y/o metastásico.

Pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el control de la enfermedad local, el alivio de la disfagia y el dolor, y la prevención de la hemorragia. Para el tratamiento paliativo pueden utilizarse técnicas invasivas o no invasivas

Técnicas paliativas no invasivas

La RT aislada ha demostrado ser una alternativa de tratamiento válido en pacientes con carcinoma escamoso de esófago no candidatos a cirugía

La principal ventaja de la RT es que evita los riesgos quirúrgicos.

Sin embargo, esta estrategia no es eficaz para reducir los síntomas (disfagia y odinofagia) y se asocia a la aparición de complicaciones locales graves, como las fístulas esofagotraqueales.

La asociación de QT a la RT es actualmente el tratamiento no quirúrgico estándar para pacientes con cáncer de esófago no resecable.

Técnicas paliativas invasivas

La técnica endoscópica pretenden mejorar la calidad de vida al aliviar la disfagia sin modificar la supervivencia ya que ésta depende del estado general del paciente, las

enfermedades asociadas y las complicaciones que condicionan el crecimiento del tumor.

Incluyen diferentes modalidades como dilatación, termo y electrocoagulación, inyección de sustancias, ablación con láser y colocación de prótesis esofágicas.

La colocación de prótesis esofágicas es la técnica más empleada y con mejores resultados. Se emplean para paliar la disfagia en caso de tumores estenosantes, así como para el tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas (habitualmente asociado a prótesis traqueales). Se utilizan prótesis metálicas autoexpandibles que pueden estar o no recubiertas

- **TRATAMIENTO ONCOLÓGICO**

En los tumores de esófago la tasa de respuesta a la quimioterapia es baja cuando se indica como único tratamiento, motivo por el cual en la mayoría de las veces se lo asocia a la radioterapia, ya sea formando parte de una estrategia trimodal cuando el paciente es candidato a una posibilidad quirúrgica o como tratamiento definitivo en pacientes sin posibilidades quirúrgicas.

Antes de decidir una conducta terapéutica es importante tener en cuenta los siguientes factores

- **Estadio de la enfermedad:** Enfermedad locorregional (E.I-III)
Enfermedad metastásica (E.IV)
- **Performance del paciente:** Aptos (PS, comorbilidades, etc) para tratamiento quirúrgico, en caso de no estar en condiciones de resección quirúrgica se planteará si son capaz de tolerar un tratamiento de quimio o quimioradioterapia
No Aptos para afrontar un tratamiento definitivo se evaluará tratamiento paliativo.
- **Institución:** Con experiencia en realizar el procedimiento.
Sin experiencia

Para pacientes con carcinoma escamosos (CE), la primera opción de tratamiento para T1b, N+ y estadios locales avanzados (T2-T4a, cualquier N) incluye la quimioradioterapia preoperatoria o cirugía, en pacientes con cáncer de esófago de tercio medio e inferior. Para pacientes con cáncer de esófago en tercio superior se recomienda tratamiento de quimioradioterapia definitiva.

Los pacientes con un tumor T4b la quimioradioterapia definitiva sería la primera elección y en casos seleccionados se podrá evaluar la opción quirúrgica. La quimioterapia sola debe ser considerada en casos con invasión de tráquea, grandes vasos y corazón.

En pacientes con histología de adenocarcinoma (AD), las opciones de tratamiento son similares al CE, consisten en quimioradioterapia preoperatoria, o definitiva, quimioterapia, quimioterapia peroperatoria y cirugía.

Los regímenes recomendados de quimioterapia son en base a fluoropirimidinas y taxanos como se explicará más adelante.

Tratamiento preoperatorio

El tratamiento de quimioradioterapia preoperatoria si bien es uno de los abordajes más frecuentes en el tratamiento de cáncer de esófago con posibilidad de resección, continúa en investigación.

Cuando se evaluó en diferentes metaanálisis el tratamiento de quimioradioterapia seguido de cirugía demostró reducir la mortalidad a los 3 años, disminuir la recurrencia local y produce downstaged en el tumor comparado con cirugía sola.

Un reciente estudio fase III (CROSS) mostro que preoperatoria quimioradioterapia con carboplatino mas paclitaxel semanal comparado con cirugía sola mejora la sobrevivida global (SG) y el periodo libre de enfermedad (PLE) en T2-3, N0-1,M0 cáncer de esófago y de la unión gastro esofágico (75% AD, 23% CE). Con una tasa de respuesta completa patológica (pRC) en CE de 40% y en AD de 23%.

En contraste con el estudio CROSS, el estudio FFCD 9901 fase III mostró que la quimioradioterapia en base a cisplatino, 5 fluorouracilo no mejoraba la tasa de R0 ni la SG y se observó un aumento de la mortalidad en el grupo de quimioradioterapia más cirugía comparada con cirugía sola (11% vs 3.4%).

En base a los trabajos mencionados anteriormente, los resultados deben ser evaluados teniendo en cuenta la heterogeneidad de la población y la diferencia en los esquemas empleados.

Por lo tanto, en pacientes:

T1-T2 N0 la cirugía es el estándar de tratamiento.

T1-2 con N1-N3 el tratamiento preoperatorio está justificado, se deberá evaluar cada caso en particular

T3-T4 N0-3 M0 el tratamiento preoperatorio es claramente indicado en pacientes con intención de tratamiento quirúrgico, ya que en un 30% de pacientes T3 y un 50% con T4 no tendrán una resección R0 con tratamiento quirúrgico solo. Estudios fase III y dos metaanálisis confirman beneficio en los resultados, con un aumento en tasa de resección completa del tumor, en control local de la enfermedad y en sobrevivida. Pero con un incremento en la tasa de mortalidad postoperatoria.

Los regímenes de quimioterapia concurrente con radioterapia son:

- ✓ Paclitaxel con carboplatino
- ✓ Cisplatino con 5 fluorouracilo (fluorouracilo puede ser reemplazado por capecitabine)
- ✓ Oxaliplatino con 5 fluorouracilo (fluorouracilo puede ser reemplazado por capecitabine)

En caso de AD, además de poder utilizar tratamiento de quimioradioterapia preoperatoria, se puede utilizar quimioterapia perioperatoria basados en el estudio fase III MAGIC que investigo en pacientes con cáncer esófago gástrico reseccable la utilización de quimioterapia pre y posoperatoria comparada con cirugía sola. Un 25%

de pacientes presentaban enfermedad en esófago y en la unión esófago gástrico, el 56% eran T3-T4 y un 71% tenían N+. Se observó un beneficio a favor de la rama de tratamiento perioperatorio en PLE y SG. Otro estudio más reciente FNCLCC/FFCD reportó que la quimioterapia perioperatoria con 5 FU más cisplatino incrementa significativamente la tasa de resección, supervivida libre de progresión (SLP) y SG. Estos dos estudios establecen que la quimioterapia perioperatoria puede ser otro standard de opción en paciente con cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica.

Los esquemas utilizados para tratamiento perioperatorio son:

Epidoxorrubicina, cisplatino y 5FU (ECF) con sus posibles modificaciones con oxaliplatino y capecitabine.

Fluorouracilo más cisplatino.

La dosis de RT preoperatoria concurrente con quimioterapia es 41.4 - 50.4 Gy con fraccionamiento diario de 1.8 Gy en región esofágica y áreas ganglionares electivas. (Cross, Van Hagen NEJM 2012)

Tratamiento postoperatorio

El tratamiento posoperatorio este guiado por los márgenes de la cirugía, status ganglionar, histología y tratamiento recibidos previamente. La eficacia de tratamiento posoperatorio no está evaluada en estudios randomizados para pacientes con cáncer de esófago.

Sólo hay evidencia que provienen de estudios randomizados, para el uso de quimioradioterapia postoperatoria y perioperatoria en pacientes con cáncer de esófago distal y de la unión esófago gástrica adenocarcinomas.

- *Pacientes con CE que no recibieron tratamiento preoperatorio:* Pacientes con R0 (independiente del status nodal) no requieren tratamiento adicional. Pacientes con enfermedad microscópica residual (R1) o macroscópica (R2) deberán ser tratados con quimioradioterapia en base a fluoropirimidinas.

Tratamiento de quimioterapia paliativo es una opción para pacientes con enfermedad macroscópica.

- *Pacientes con AD que no recibieron tratamiento preoperatorio*

Pacientes T1 N0 con R0 no requieren tratamiento adicional postoperatorio. Pero para los estadios T3-T4a y N+, basados en el INT-0116 se recomienda realizar tratamiento con leucovorina más 5 fluorouracilo antes y después de la radiación y concurrente con esta. Este estudio demostró un beneficio en SG a los tres años y en supervivida libre de recaída. Beneficio que se confirma a los 10 años de seguimiento, por lo tanto el tratamiento postoperatorio de quimioradioterapia queda considerado como un estándar en pacientes con cáncer gástrico resecada o de la unión gastroesofágica adenocarcinoma que no recibieron tratamiento previo. Por último en pacientes T2 N0 no hay suficiente evidencia para realizar tratamiento posoperatorio, por lo que se recomienda solo en pacientes de alto riesgo (pobremente diferenciado, invasión vasculolinfática y neural presente, menor de 50 años).

- *Pacientes con CE que recibieron tratamiento preoperatorio:* Paciente que no presenta enfermedad residual no requiere tratamiento adicional. Pacientes con enfermedad microscópica (R1) residual pueden ser observados hasta progresión o realizar tratamiento basados en fluoropirimidinas. Y pacientes con enfermedad macroscópica (R2) residual deben realizar tratamiento paliativo en base a fluoropirimidina, platinos y taxanos.

- *Pacientes con AD que recibieron tratamiento preoperatorio:* Si realizo quimioterapia perioperatoria, luego de la cirugía debe completar el tratamiento posoperatorio (independiente del status nodal y con márgenes negativos). Pacientes con enfermedad microscópica o macroscópica residual pueden ser tratados con quimioradioterapia si no recibieron previamente este tratamiento o realizar tratamiento de quimioterapia paliativa.

La RT-postoperatoria se indica con dosis 45-50.4 Gy con un fraccionamiento diario de 1.8 a 2 Gy. (RTOG 9405,INT 0123,Minsky JCO 2002).

Tratamiento de quimioradioterapia definitiva

La modalidad de quimioradioterapia definitiva presenta resultados en SG equivalentes a el tratamiento que incluye cirugía, aunque está asociado a una mayor tasa de recurrencia local.

Como dijimos anteriormente esta combinación de tratamiento está indicada en las siguientes situaciones:

- pacientes con cáncer de esófago superior
- pacientes que no se encuentran en condiciones de poder realizar tratamiento quirúrgico o se niegan a realizar tratamiento quirúrgico.
- pacientes con enfermedad T4b.

El tratamiento de quimioradioterapia definitivo fue estudiado en el trabajo randomizado RTOG 85-01, que evaluó en pacientes con cáncer esófago (CE y AD) estadio T1-3 N0-1 M0 recibir 4 ciclos de 5 fluorouracilo más cisplatino concurrente con radioterapia (sin resección) comparado con radioterapia sola. Los pacientes asignados a la rama de modalidad combinada presentaron un beneficio significativo en SG a los 5 años, el cual se mantuvo a los 8 y 10 años.

Otros estudios más recientes confirman la eficacia del tratamiento de quimioradioterapia definitiva en pacientes con cáncer de esófago local avanzado, utilizando esquemas basados en taxanos (docetaxel-paclitaxel) y platinos (cisplatinos-carboplatinos), presentando beneficio en SG, SLP y mejor control local y paliación con menor toxicidad.

Por último, un estudio fase III evaluó quimioradioterapia con FOLFOX 4 versus fluorouracilo mas cisplatino. La mayoría de los pacientes eran CE.

La sobrevivida libre de progresión fue similar en ambos grupos.

Esquema de preferencia para tratamiento quimioradioterapia definitiva:

- ✓ cisplatino-5fluorouracilo
- ✓ oxaliplatino.5fluorouracilo
- ✓ paclitaxel-carboplatino

El tratamiento quimio radioterapia definitiva es superior a radioterapia sola, lo estándar es RT 3D conformado con dosis que varía 50.4 – 54 Gy. (RTOG 9405, INT 0123, Minsky JCO 2002). Se suele utilizar IMRT para disminuir dosis en tejidos adyacentes

Tratamiento para enfermedad local avanzada o metastásico

Estudios fase III que incluyan pacientes local avanzados y metastásicos de cáncer de esófago, explorando nuevas modalidades de tratamiento son escasos en los últimos años.

Los pacientes que presentan recurrencia local luego de la esofagectomía pueden ser tratados con quimioradioterapia basados en fluoropirimidinas y taxanos si nunca recibieron dicho tratamiento.

Otras opciones pueden ser quimioterapia, cirugía o soporte paliativo según el permformans del paciente y localización de la recurrencia.

Si el paciente realizó tratamiento de quimioradioterapia previo y no fue operado se debe evaluar la posibilidad de operar la enfermedad recurrente si es posible. En caso de no ser viable la cirugía o el paciente ya fue operado con anterioridad, pensar en la posibilidad de quimioterapia paliativa.

El cisplatino es uno de los agentes más estudiados y que demostró tener una de los mayores porcentajes de actividad en esta patología, con una tasa de respuesta como agente simple de alrededor de un 20%.

Al igual que otras drogas oncológicas como irinotecan, docetaxel, paclitaxel, y etoposido que demostraron tener similar efectividad en pacientes metastasicos.

La combinación de cisplatino, 5fluorouracilo fue las más estudiada y también usada con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de esófago, con una tasa de respuesta de un 20% a 50%.

Cisplatino más paclitaxel/docetaxel con o son 5fluorouracilo demostró en un estudio fase III (V325) tener actividad en paciente con cáncer de esófago metastásico o de la unión esofagogástrico avanzado, mostrando un beneficio significativo en SLP y SG.

El REAL-2, (30% de pacientes con cáncer de esófago) estudio fase III multicentrico comparo capecitabine con 5fluorouracilo y oxaliplatino con cisplatino. Los resultados sugieren que el capecitabine y el oxaliplatino son igual de efectivos que 5fluorouracilo y cisplatino respectivamente en pacientes con enfermedad metastasica sin tratamiento previo.

Esquemas de tratamiento con irinotecan fueron evaluados como primera línea de tratamiento en cáncer de esófago. Mostrando una tendencia a mejorar SLP pero sin beneficio en SG, con aparente menor toxicidad. También se evaluaron en segunda línea en pacientes progresados a esquemas con platino de mostrando actividad en combinación con docetaxel o capecitabine.

Otras regímenes de quimioterapia que contiene oxaliplatino, carboplatino, mitomycina y gemcitabine están siendo investigado.

❖ TERAPIAS BLANCO

El TOGA es el primer estudio randomizado , multicentrico, fase III que evaluó la eficacia y cuidado de trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrico adenocarcinoma en combinación con cisplatino y fluoropirimidinas.

Pacientes con enfermedad localmente avanzado, recurrente o metastásico fueron randomizados a recibir trastuzumab más quimioterapia o quimioterapia sola. Los resultados evidenciaron un beneficio significativo en SG media (13.8 vs 11 meses) con el agregado de trastuzumab solo en pacientes con sobreexpresión o amplificación de Her2neu. Este estudio estableció como un nuevo estándar el tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago gástrica her2neu 3+ o 2+ FISCH+-.

Ramucirumab, un anti VEGFR-2, mostró importantes resultados en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrico metastásico adenocarcinoma progresados a una primera línea de quimioterapia. Esto fue evaluado en un estudio fase III, REGARD que demostró beneficio en sobrevivida en pacientes tratados con ramucirumab , con una SG media de 5.2 meses vs 3.8 meses.

En otro estudio más reciente fase III, RAINBOW, evaluó paclitaxel con o sin ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrico metastásico adenocarcinoma, progresados a una primera línea de quimioterapia. Los resultados demostraron un aumento significativo en SG y SLP . Basado en estos dos estudios el ramucirumab fue aprobado por la FDA

para tratamiento de pacientes con cáncer de la unión esófago-gástrico avanzado adenocarcinoma refractario o progresado a una primera línea de tratamiento con fluoropirimidina y/o platino.

Esquemas de elección en enfermedad local avanzada o metastásico

1era línea

- ✓ Cisplatino-fluorouracilo
En pacientes Her2neu+ agregar trastuzumab

- ✓ Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF) y sus diferentes combinaciones con oxaliplatino/carboplatino.
- ✓ Epidoxorrubicina, cisplatino y fluorouracilo (ECF) y sus diferentes combinaciones con oxaliplatino/capecitabine (EOX).
- ✓ Fluorouracilo-irinotecan
- ✓ Fluorouracilo-oxaliplatino
- ✓ Paclitaxel/Docetaxel-cisplatino/carboplatino
- ✓ Docetaxel
- ✓ Paclitaxel
- ✓ fluoropirimidinas (capecitabine-5fluorouracil)
- ✓ 2da línea (según tratamientos previos y performans del paciente)
- ✓ Docetaxel -Paclitaxel
- ✓ Paclitaxel-Ramucirumab
- ✓ Irinotecan-Cisplatino
- ✓ Irinotecan-fluoropirimidinas

BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2014. Atlanta, Ga; American Cancer Society; 2014.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. V.2. 2013; January 21, 2014

- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8° ed. NY ; Springer ; 2010 ; p.103.
- Samy Seneldin – Carlos Seineldin. Cáncer de Esófago. Reemplazo total de esófago. 1° ed. Rosario: Corpus ed. 2012.
- Thoracic Surgery Clinics, Therapy for Esophageal Cancer. Nov. 2013 ; Vol. 23 Num 4.