

# CÁNCER DE ESÓFAGO

**Lucía Tueros Farfán, José David González Gómez, Sara Vázquez González, Marta Bonet, Moisés Mira.**

*Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) es el séptimo tumor maligno y la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo. Guarda clásicamente relación con el consumo de alcohol y tabaco y la mayoría de los pacientes con cáncer de esófago siguen todavía presentándose con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de CE en 2020 fue 3.3% en todo el mundo y siendo la causa de muerte en 5.5% de los pacientes.

La incidencia aumenta con la edad, siendo el pico máximo a los 70 años, y más frecuente en varones. Aunque en pacientes jóvenes el diagnóstico suele realizarse en estadios más avanzados.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento la supervivencia global es del 20-30% a los 5 años. Ello es debido a que en la mayor parte de los casos se diagnostica en estadios avanzados, por lo que tiene una elevada mortalidad (Napier 2014).

En un análisis global de supervivencia en España de pacientes diagnosticados entre 2008-2013, se observó para CE una supervivencia neta a 5 años en torno al 13% en hombres y 15% en mujeres.

## FACTORES DE RIESGO

El tabaco y el alcohol son los principales factores de riesgo en el desarrollo de carcinomas escamosos, especialmente en los países desarrollados. Otros factores de riesgo son: el reflujo gastroesofágico, la enfermedad de Barret (para adenocarcinoma), la acalasia, un déficit en la ingesta de frutas y verduras, el consumo de bebidas a alta temperatura, quemaduras por cáusticos, un bajo estatus socioeconómico, la obesidad (para adenocarcinoma), y enfermedades genéticas como la enfermedad de Plummer-Vinson, la queratodermia y la anemia de Fanconi, y también la infección por el virus del papiloma humano. (Napier 2014).

## HISTOLOGÍA

Existen dos tipos fundamentales que son el carcinoma epidermoide (o escamoso), el más frecuente, y el adenocarcinoma. El carcinoma epidermoide

se localiza con la misma frecuencia en el tercio medio y distal, mientras que el adenocarcinoma se localiza mayoritariamente en el tercio distal.

Los adenocarcinomas normalmente están asociados al esófago de Barrett, obesidad o metaplasia intestinal esofágica.

Aunque la histología escamosa representa más de la mayoría de casos, actualmente la incidencia de adenocarcinoma está aumentando en muchas regiones de Europa, Estados Unidos y Asia.

A pesar de que la mayor parte de los estudios no han diferenciado ambas histologías, existe evidencia creciente que apoya que tienen una patogenia, epidemiología, biología tumoral y pronóstico diferentes. Es por ello que la clasificación TNM es diferente entre carcinomas escamosos, adenocarcinomas y tumores de la unión gastroesofágica.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

El cáncer de esófago en su fase incipiente es generalmente asintomático. Además, el adenocarcinoma de esófago distal en estadios iniciales puede superponerse con la sintomatología del reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación, disfagia por estenosis benignas o hemorragia digestiva por ulceraciones). Cuando aparecen síntomas, generalmente la enfermedad está muy evolucionada.

El síntoma principal es la disfagia, que suele ser constante y progresiva, comenzando por disfagia a sólidos y progresando a líquidos e incluso para la propia saliva, lo que da lugar a sialorrea. Otros síntomas que pueden aparecer son: odinofagia, dolor retroesternal, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva, pérdida de peso y anorexia y síntomas respiratorios relacionados con la broncoaspiración entre otros.

## **DIAGNÓSTICO**

El método de elección para la estadificación locorregional es la endoscopia digestiva alta. Tiene una sensibilidad del 90% que asociada a citología aumenta hasta el 100%. La eco-endoscopia podría estar indicada en pacientes candidatos a cirugía para determinar la extensión tumoral local y/o la existencia de afectación ganglionar (permite realizar una biopsia ganglionar guiada).

Sería aconsejable la realización de una broncoscopia preoperatoria en pacientes con tumores no metastásicos localmente avanzados que se localizan en o por encima del nivel de la carina, así como una laringoscopia flexible para los carcinomas de células escamosas cervicales (CCE).

La evaluación de metástasis a distancia se puede realizar mediante tomografía computarizada (TC) con contraste del cuello, tórax y abdomen, o tomografía por emisión de positrones (PET) / TC.

## ESTADIFICACIÓN

La ubicación del tumor se define a partir de la posición del epicentro del tumor de esófago (fig 1.).

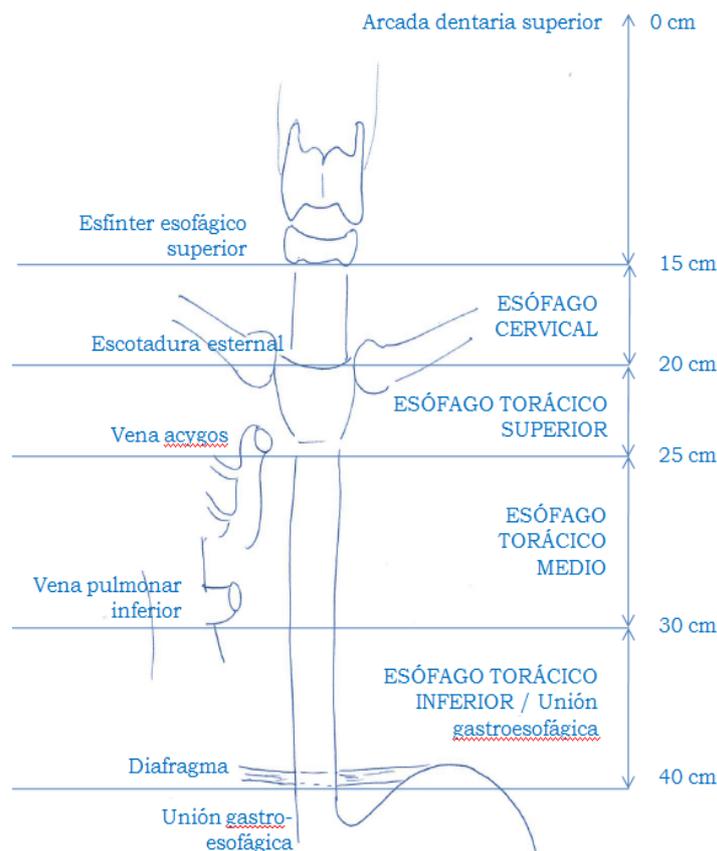


Fig 1. Esquema ubicación anatómica del cáncer de esófago

En la versión más reciente del TNM-UICC los tumores que afectan a la unión esofagogástrica con el epicentro del tumor a no más de 2 cm del estómago proximal se clasifican como cánceres de esófago. En cambio, los tumores de la unión esofagogástrica con su epicentro ubicado a más de 2 cm en el estómago proximal se clasifican como cánceres de estómago, al igual que todos los cánceres de cardias que no involucran al EGJ, incluso si están a 2 cm de la EGJ.

Es muy importante la correcta estadificación del cáncer de esófago para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada. Los cánceres de la unión gastroesofágica se definen como aquellos originados dentro de los 5 cm del cardias anatómico.

### Clasificación AJCC-TNM:

Tumor (T):

T1 = tumor con invasión de la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa.

T1a = tumor con invasión de la lámina propia o la capa muscular de la mucosa.

T1b = tumor con invasión de la submucosa.

T2 = tumor con invasión de la capa muscular propia.

T3 = tumor con invasión de la capa adventicia.

T4 = tumor con invasión de las estructuras adyacentes.

T4a = tumor con invasión de la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo.

T4b = tumor con invasión de otras estructuras adyacentes, como la aorta, el cuerpo vertebral o la vía aérea.

Ganglios (N):

N0 = sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 = metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales.

N2 = metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.

N3 = metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis (M):

M0 = sin metástasis a distancia.

M1 = metástasis a distancia.

La 8ª edición del AJCC Cancer Staging Manual (Amin 2017) diferencia entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma. Además, para la clasificación por estadios, se tiene en cuenta el grado histológico y la localización (carcinoma escamoso).

Para el adenocarcinoma:

Estadio	TNM	Grado
IA	T1a, N0, M0	G1
	T1a, N0, M0	GX
IB	T1a, N0, M0	G2
	T1b, N0, M0	G1-2
	T1b, N0, M0	GX
IC	T1, N0, M0	G3
	T2, N0, M0	G1-2
IIA	T2, N0, M0	G3
	T2, N0, M0	GX
IIB	T1, N1, M0	Cualquier a
	T3, N0, M0	Cualquier a

IIIA	T1, N2, M0	Cualquier a
	T2, N1, M0	Cualquier a
IIIB	T2, N2, M0	Cualquier a
	T3, N1-2, M0	Cualquier a
	T4a, N0-1, M0	Cualquier a
IVA	T4a, N2, M0	Cualquier a
	T4b, N0-2, M0	Cualquier a
IVB	Cualquier T, N3, M0	Cualquier a
	Cualquier T, cualquier N, M1	Cualquier a

Para el carcinoma escamoso:

Estadio	TNM	Grado	Localización
IA	T1a, N0, M0	G1	Cualquiera
	T1a, N0, M0	GX	Cualquiera
IB	T1a, N0, M0	G2-3	Cualquiera
	T1b, N0, M0	G1-3	Cualquiera
	T1b, N0, M0	GX	Cualquiera
IIA	T2, N0, M0	G1	Cualquiera
	T2, N0, M0	G2-3	Cualquiera
	T2, N0, M0	GX	Cualquiera
IIB	T3, N0, M0	Cualquier a	Inferior
	T3, N0, M0	G1	Superior / medio
	T3, N0, M0	G2-3	Superior / medio
	T3, N0, M0	GX	Cualquiera
	T3, N0, M0	Cualquier a	Localización X
IIIA	T1, N1, M0	Cualquier a	Cualquiera
	T1, N2, M0	Cualquier a	Cualquiera
IIIB	T2, N1, M0	Cualquier a	Cualquiera
	T2, N2, M0	Cualquier a	Cualquiera
	T3, N1-2, M0	Cualquier a	Cualquiera

	T4a, N0-1, M0	Cualquier a	Cualquiera
IVA	T4a, N2, M0	Cualquier a	Cualquiera
	T4b, N0-2, M0	Cualquier a	Cualquiera
	Cualquier T, N3, M0	Cualquier a	Cualquiera
IVB	Cualquier T, Cualquier N, M1	Cualquier a	Cualquiera

## TRATAMIENTO

El tratamiento estándar del carcinoma de esófago localizado sigue siendo la esofagectomía.

A pesar del diferente significado pronóstico de la histología del tumor de esófago, el manejo terapéutico hace una mínima distinción entre carcinoma escamoso o adenocarcinoma, puesto que el tratamiento con quimioterapia perioperatoria (como ocurre en el cáncer gástrico) es una opción para el adenocarcinoma de esófago.

En pacientes con enfermedad avanzada potencialmente operable, el manejo terapéutico depende de la localización:

- Región cervical: Radioquimioterapia radical
- Resto de localizaciones esofágicas e unión gastroesofágica: Radioquimioterapia preoperatoria

En pacientes con enfermedad T4b las opciones de tratamiento son la quimiorradioterapia o quimioterapia exclusiva.

Finalmente, los pacientes con enfermedad metastásica pueden beneficiarse de un tratamiento sistémico paliativo.

### Tratamiento en localmente avanzados potencialmente resecables

#### A) QT-RT preoperatoria

El estudio fase III más relevante comparando quimiorradioterapia seguida de cirugía con cirugía sola en el cáncer de esófago y de la UGE fue el Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study (CROSS) (Shapiro 2015). Se analizaron 366 pacientes (188 cirugía sola; 178 quimiorradioterapia seguida de cirugía), a destacar un 75% de adenocarcinomas. La RT-QT consistió en de 41,4 Gy en 23 fracciones 5 días a la semana concomitante a 5 semanas de carboplatino y paclitaxel, realizándose la esofagectomía a las 4-6 semanas. En el grupo de RT-QT se consiguió mayor tasa de R0 (92 vs a 69%,  $P < 0,001$ ) y menor afectación ganglionar (31% vs 75%;

$P < 0,001$ ). La supervivencia global fue significativamente mayor (49,4 meses) en los pacientes que recibieron la terapia trimodal que en los pacientes que se sometieron a cirugía sola, con una supervivencia estimada a los 5 años del 47% versus un 34% a los pacientes tratados de entrada con cirugía (CR, 0,65; IC al 95%, 0,49 a 0,87;  $P = 0,003$ ).

La respuesta tumoral histopatológica después de la terapia neoadyuvante es un factor predictivo de supervivencia en los pacientes con cáncer de esófago (Francis 2013). Además, se han sido publicados los resultados de una cohorte comparativa del estudio CROSS (Toxopeus 2018) con una serie de pacientes no incluidos en el estudio, estos últimos tratados entre 2008 y 2013, con más comorbilidades y peores estadios tumorales que los pacientes que los que fueron incluidos en el CROSS. Este estudio no ha demostrado diferencias significativas en las complicaciones quirúrgicas ni tampoco en la supervivencia, con lo que concluye que los resultados de la RT-QT preoperatoria se pueden extrapolar a la práctica clínica diaria.

Sin embargo, estos resultados contrastan con los del estudio fase III FFCD 9901 (Mariette 2014) con pacientes en estadios I-II, tratados con 45 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas con quimioterapia concomitante con CDDP-5FU. El tratamiento combinado no demostró mejorar la tasa de resección de R0, sugirió un beneficio no significativo en la supervivencia a 4 años, y observó un aumento de la mortalidad postoperatoria. No obstante, un subanálisis publicado en 2015 (Shapiro 2015) atribuye esta mayor mortalidad como el efecto de un bajo volumen de casos en los centros inscritos en este ensayo (195 pacientes en 30 centros en 9 años), así como a la calidad de los regímenes de RT-QT.

Sin embargo, los expertos refieren que al integrar estos datos y aplicarlos a pacientes bien seleccionados, la terapia combinada proporciona un beneficio en la supervivencia, lo que resulta en una estrategia de tratamiento adecuada principalmente para los pacientes en estadio II. Asimismo indican que el ensayo CROSS sigue siendo el principal estudio de referencia en cuanto a sus métodos y resultados.

El ensayo fase III NEOCRTEC5010 (Yang 2018) con 451 pacientes afectos de una neoplasia de esófago torácico potencialmente resecable T1-4, N1, M0 o T4, N0, M0, fueron randomizados a RT-QT neoadyuvantes versus cirugía directa. La tasa de respuesta patológica completa fue del 43,2% en el grupo de RT-QT. Además la tasa de resección R0 fue del 98,4% frente al 91,2% en el grupo de cirugía directa ( $p = 0,002$ ), la supervivencia global media de 100,1 frente a 66,5 meses en el grupo de cirugía ( $HR = 0,71$ ,  $p = 0,025$ ), así como la supervivencia global fue del 69,1% frente al 58,9% a los 3 años. Destacar que entre los 389 pacientes con resección R0, la supervivencia media libre de enfermedad fue de 100,1 meses con RT-QT frente a 41,7 meses con cirugía directa ( $HR = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ).

Actualmente se están realizando estudios para valorar el papel de la inmunoterapia dentro del tratamiento neoadyuvante. Uno de ellos es el estudio multicéntrico fase II/III de ECOG-ACRIN Cancer Research Group (EA2174), donde los pacientes con adenocarcinoma de esófago/uni6n-gastroesof6gica (cT1N1-3 o cT2-3N0-2) han sido randomizados a QT-RT + nivolumab vs QT-RT. Posteriormente, aquellos sin enfermedad postoperatoria est6n siendo randomizados nuevamente a recibir nivolumab +/- ipilimumab. Los resultados provisionales de la randomizaci6n en la neoadyuvancia (QT-RT+nivolumab) muestran que esta combinaci6n parece ser segura (sin toxicidad desproporcionada entre ambos grupos), pero estos resultados han sido obtenidos solamente con 31 pacientes randomizados en la primera fase, por lo que estos datos son todav6a tempranos.

Otro estudio fase III a destacar es el KEYNOTE-975 con pacientes diagnosticados de c6ncer de es6fago irresecable, randomizados 1:1 a QT-RT+pembrolizumab vs QT-RT+placebo. En el momento de la redacci6n de la presente revisi6n, est6n pendientes de resultados.

## B) Quimioterapia

Los reg6menes quimioterap6uticos actuales se basan en compuestos de platino (cisplatino y carboplatino) combinados con 5-fluorouracilo o taxanos como un doblete. Uno de los estudios aleatorizados de mayor inter6s comparando quimioterapia y cirug6a frente a la cirug6a exclusiva fue el North American Intergroup Trial (INT 0113) (Kelsen 2007) no demostr6 beneficio con la adici6n de QT. Sin embargo, otro estudio fase 3 realizado por el Medical Research Council (MRC) s6 demostr6 un aumento de la supervivencia con quimioterapia (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group 2002). Asimismo, el subgrupo de pacientes con c6ncer de es6fago del estudio MAGIC mostr6 un beneficio en supervivencia y una mejor tasa de resecci6n R0 (Cunningham 2006).

Respecto a la neoadyuvancia exclusiva con QT preoperatoria vs QT-RT, existen datos m6s favorables para QT-RT

Seg6n un ensayo fase III (Stahl 2009) en pacientes con adenocarcinoma de es6fago inferior y cardias localmente avanzado (uT3-4NXM0) que fue cerrado de forma temprana, se sugiri6 una mejor supervivencia no significativa a 3 a6os con quimioterapia seguida de RT-QT, en comparaci6n con quimioterapia exclusiva preoperatoria (27,7% vs 47,4%; P = .07). Por otra parte, un estudio fase II de 75 pacientes tampoco mostr6 diferencias significativas en t6rminos de supervivencia (29m con QT sola comparado con 32m con RT-QT, p = 0.83), pero s6 demostr6 conseguir significativamente una cifra mayor de m6rgenes negativos con RT-QT que con quimioterapia sola (31% versus CT 8%, p = 0.01) (Burmeister 2011).

Los expertos aconsejan que la elecci6n de la estrategia m6s adecuada se gu6e por la experiencia cl6nica y la presencia de comorbilidades. La extensi6n del

tumor, especialmente en la dirección cráneo-caudal, puede exponer a una parte significativa de los pulmones y del corazón a dosis elevadas de radiación. En esos casos, la quimioterapia preoperatoria sin radioterapia puede ser preferible cuando la afectación ganglionar es voluminosa o el tumor primario tiene una gran extensión en longitud.

### C) Cirugía

Como concepto general es importante conocer sobre la cirugía que a nivel proximal, la esofagectomía puede realizarse en tumores que estén situados a más de 5cm de la cricofaringe. A nivel de la unión gastroesofágica se debe considerar la clasificación de Siewert. Los tumores Siewert tipo I son los que tienen su centro localizado entre 5 y 1 cm proximal al cardias anatómico. Los tumores tipo II de Siewert surgen en el verdadero cardias, 1cm por encima y 2cm por debajo de la unión gastroesofágica y los tumores tipo III se originan en el área subcardial (entre 2 y 5 cm por debajo de la unión gastroesofágica) e infiltran la unión gastroesofágica proximalmente. Los tumores Siewert tipo III se consideran como neoplasias gástricas.

Algunos autores han cuestionado el valor de la cirugía después de la terapia bimodal, por lo que una estrategia sería la resección esofágica selectiva, sólo en el contexto de persistencia o recurrencia de la enfermedad después de la RT-QT definitiva.

Este paradigma de tratamiento fue el tema central del estudio de fase 2 RTOG 0246, de Swisher cols. (Swisher 2017) Más del 70% de los pacientes que participaron presentaban enfermedad en estadio T3 o N1. 41 pacientes fueron incluidos en el análisis, de los cuales 21 (51%) se sometieron a esofagectomía de rescate por enfermedad residual o recurrente. Los pacientes con respuesta clínica completa después tras la RT-QT definitiva tuvieron una supervivencia global del 53%, para los que presentaron respuesta incompleta clínica fue del 33% y los pacientes con respuesta clínica incompleta rescatada con cirugía del 41%. Concluyeron que la esofagectomía de rescate tras la RT-QT definitiva es una estrategia de tratamiento viable y parece proporcionar un beneficio adicional para la supervivencia en pacientes con respuesta clínica incompleta después de la RT-QT definitiva.

### D) Inmunoterapia adyuvante

Los resultados del estudio fase III CheckMate 577 con el uso de nivolumab adyuvante después de terapia trimodal, han modificado la práctica clínica en la adyuvancia de la neoplasia de esófago.

Este estudio ha incluido pacientes con cáncer de esófago (también unión gastroesofágica) localmente avanzados, tanto histología escamosa como adenocarcinoma, que recibieron tratamiento neoadyuvante con QT-RT y

posterior cirugía. En los casos de persistencia de enfermedad en la anatomía patológica ( $\geq$  ypT1 y/o  $\geq$ ypN1), los pacientes fueron randomizados randomizados 2:1 a nivolumab (N 532) vs placebo (N 262) durante un año. Después de un seguimiento de 24.4 meses, los resultados obtenidos demostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en aquellos pacientes tratados con nivolumab (22.4 meses) en comparación con placebo (11 meses; HR 0.69 P<0.001). Este beneficio se observó independientemente de los niveles de PDL1. Respecto a la toxicidad grado 3-4, fue mayor en el grupo de nivolumab (13%) frente placebo (6%).

Estos resultados han modificado el paradigma del tratamiento postoperatorio en cáncer de esófago, sentando las bases de la adyuvancia con nivolumab (independientemente del estado PDL1) en guías europeas (ESMO) y americanas (NCCN) con nivel de evidencia IA.

### **Tratamiento QT-RT radical**

Es el tratamiento de elección para los tumores situados en el esófago cervical. No obstante, es una opción terapéutica radical válida para pacientes afectos de cáncer de esófago cT1b-T4a N0-N+ (NCCN guidelines 2018).

En los años 80, la RT-QT se demostró como un tratamiento superior a la RT sola en cáncer de esófago (Cooper 1999) en términos de supervivencia global a 5 años (0% vs 26%, IC 95%, 15% -37%), para pacientes con carcinoma escamoso y adenocarcinoma T1-3 N0-1 tratados con QT-RT (50 Gy en 25 sesiones durante 5 semanas, en combinación a CDDP-5FU ev) o RT sola (64 Gy en 32 sesiones en 6.4 semanas). Para mejorar los resultados favorables observados en el estudio RTOG 85-01, los investigadores trataron de aumentar las tasas de control de la enfermedad locorregional en el estudio posterior Intergroup 0123/RTOG 94-05 aumentando la dosis total de RT a 64,8 Gy junto con quimioterapia. No obstante, dicho estudio fue negativo y tras un seguimiento mediano de 16 meses, la supervivencia y la tasa de control locorregional con esta dosis más alta no difirió significativamente de las del estudio RTOG 85-01, en cambio la toxicidad y las muertes relacionadas con el tratamiento fueron mayores en el grupo de radioterapia a altas dosis. Este fue el estudio que estableció la dosis de 50,4 Gy como óptima en concomitancia a quimioterapia.

### **¿RT-QT preoperatoria o RT-QT radical?**

Es también un tema controvertido. Los ensayos comparando RT-QT preoperatoria seguida de cirugía versus RT-QT definitiva se han realizado principalmente en pacientes con carcinoma escamoso. Destacan dos estudios que mencionamos a continuación.

El primero, publicado por Stahl y cols. usó un régimen de inducción con quimioterapia más CRT más cirugía más RT (dosis total de 65 Gy) (Stahl 2005).

En el segundo, publicado por Bedenne y cols. (89% de escamosos) los pacientes que respondieron a quimioterapia de inducción se aleatorizaron en dos grupos: QT-RT en un grupo y cirugía en el otro (Bedenne 2007). Estos 2 ensayos tuvieron diseño equivalente. En el estudio de Stahl se obtuvo una supervivencia global a los 2 años del 33.6% para RT-QT preoperatoria y 39.8% para la RT-QT radical y la tasa de control local a los 2 años fue mejor en el brazo de cirugía (64,3% frente a 40,7%). En el estudio de Baden la supervivencia global a los 2 años fue del 39.9% para la RT-QT preoperatoria y del 35.4% para la RT-QT radical; la tasa de control local a los 2 años fue aún mejor en el brazo de cirugía (66.7% vs 57.0%). La cirugía tuvo, sin embargo, más complicaciones.

Se necesitan análisis adicionales, ya que todos estos estudios utilizaron diferentes regímenes y esquemas de los que se usan comúnmente.

### ESQUEMA DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO:

		cT1b/T2 N0	cT1b-T4a N0-N+	cT4b
Ca. Escamoso	Cervical	RT-QT radical (50-50.4Gy)	RT-QT radical (50-50.4Gy)	Paliación
	No cervical	Esofaguectomía si <2cm, bien diferenciado	RT-QT radical (50-50.4Gy)	RT-QT radical (50-50.4Gy)
Adenocarcinoma		Esofaguectomía si <2cm, bien diferenciado	RT-QT radical (50-50.4Gy) Ó RT-QT radical (50-50.4Gy) Ó QT preoperatoria Ó QT perioperatoria	RT-QT radical (50-50.4Gy) Ó QT sola si infiltración traqueal, grandes vasos y/o corazón.

Algoritmo de tratamiento (ESMO 2022) en enfermedad locorregional resecable

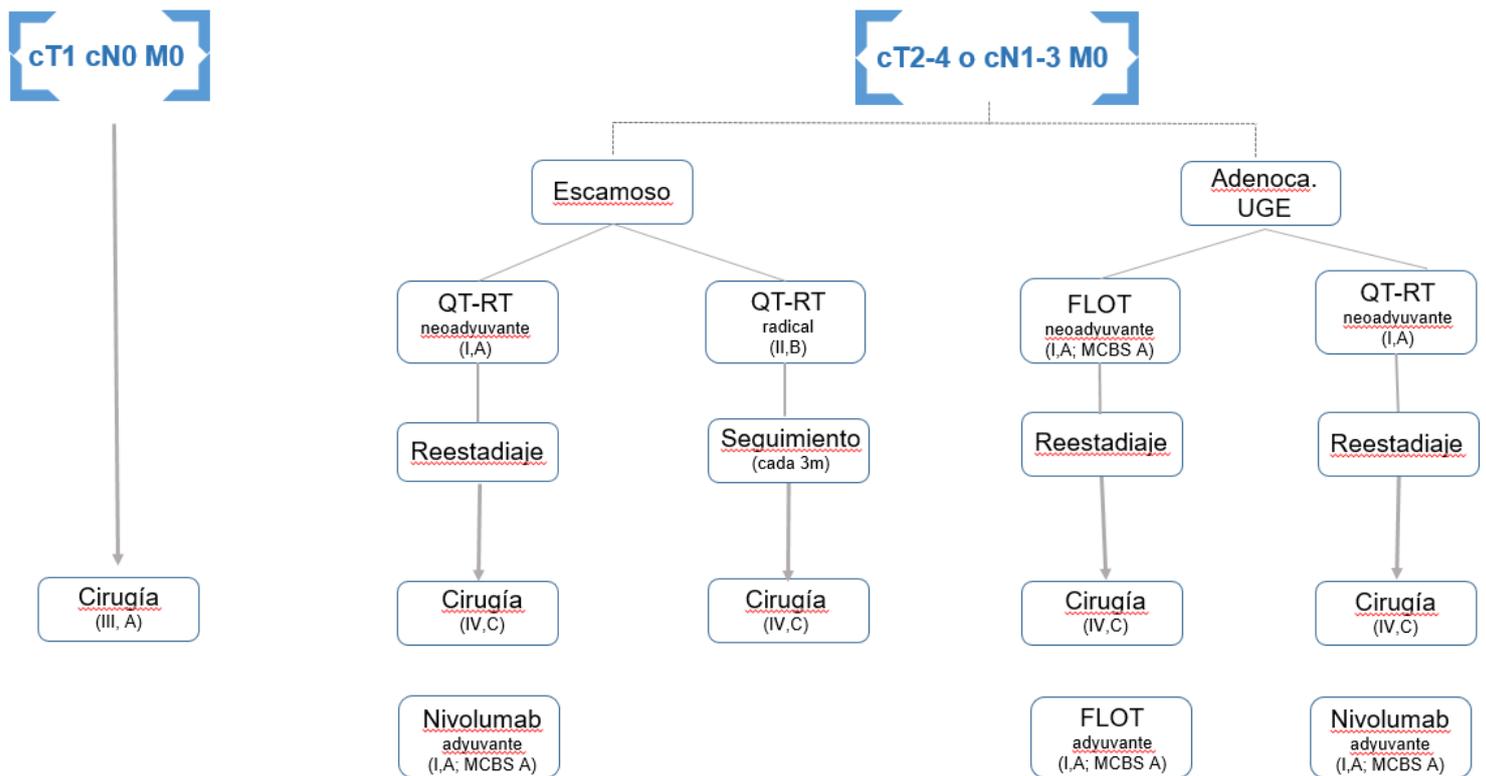


Figura 2. Adaptado de Algoritmo de tratamiento Guías ESMO 2022 (Obermannová R, 2022) en enfermedad locorregional resecable

### Perlas del tratamiento con RT

La simulación del tratamiento con RT suele realizarse con los brazos hacia arriba (generalmente con soporte de tórax). La administración de contraste endovenoso es opcional, en base a comorbilidades del paciente, pero ayuda al contorno de estructuras cardíacas, tumor y ganglios. En casos de localización a nivel de UGE, se recomienda ayuno un par de horas previas a simulación y tratamiento para disminuir la variabilidad anatómica gástrica. La respiración también se puede tener en cuenta con TC-4D.

Respecto a la definición de los volúmenes de tratamiento, las recomendaciones generales son (WU AJ, 205):

- GTV: tumor (teniendo en cuenta pruebas diagnósticas).
- CTV: margen 3-4 cm cráneo-caudal y 1-1.5cm radial del GTV.
- PTV: CTV +0.5-1cm

La dosis de RT estándar en intención radical es en la actualidad, de 50.4Gy a 1.8Gy/fracción. Si bien algunos estudios han demostrado que dosis superiores pueden mejorar el control local del tumor, no existen ensayos de fase III que respalden un beneficio en términos de supervivencia con la escalada en dosis, por lo que los riesgos y beneficios deben de ser balanceados de forma individual (Luo Y, 2017).

Respecto a la planificación, se recomienda realizar IMRT/VMAT para limitar la dosis a órganos de riesgo (OARs). Y respecto a constraints, el grupo de trabajo multidisciplinar del proyecto CORSAIR (dose–volume constraints for organs at risk in radiotherapy) ha establecido recientemente las dosis limitantes a diferentes OARs, aplicable en el tratamiento de diferentes localizaciones corporales y tanto para fraccionamiento estándar como en hipofraccionamiento. Consideramos de utilidad el aplicar las recomendaciones de esta guía (Bisello S, 2022) en esta localización.

## REFERENCIAS

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

Bedenne L., Michel P., Bouche O., et al: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus. FFCD 9102. J. Clin. Oncol. 2007; 25: pp. 1160-1168).

Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, Macchia G, Buwenge M, Cammelli S, Wondemagegnehu T, Uddin AFMK, Rizzo S, Bazzocchi A, Strigari L, Morganti AG. Dose-Volume Constraints for Organ at Risk in Radiotherapy (CORSAIR): An "All-in-One" Multicenter-Multidisciplinary Practical Summary. Curr Oncol. 2022 Sep 27;29(10):7021-7050.

Burmeister B.H., Thomas J.M., Burmeister E.A., et al: Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus? A randomised phase II trial. Eur J Cancer 2011; 47: pp. 354-360.

Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999 May 5;281(17):1623-7.

Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: pp. 11-20.

Francis A.M., Sepesi B., Correa A.M., et al: The influence of histopathologic tumor viability on long-term survival and recurrence rates following neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2013; 258: pp. 500-507.

Kelsen D.P., Winter K.A., Gunderson L.L., et al: Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: pp. 3719-3725.

Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-1203

Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2416-22.

Las cifras del cáncer en España 2022. Acceso online: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)

Luo Y, Mao Q, Wang X, Yu J, Li M. Radiotherapy for esophageal carcinoma: dose, response and survival. *Cancer Manag Res*. 2017 Dec 29;10:13-21. doi: 10.2147/CMAR.S144687. PMID: 29343986; PMCID: PMC5749557.

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1727-33.

Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(5):112-20. PubMed PMID: 24834141.

NCCN guidelines 2023 for treatment cancer by site. Acceso online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site)

Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):992-1004.

Shah MA, Bennouna J, Doi T, Shen L, Kato K, Adenis A, Mamon HJ, Moehler M, Fu X, Cho BC, Bordia S, Bhagia P, Shih CS, Desai A, Enzinger P. KEYNOTE-975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus

pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. *Future Oncol.* 2021 Apr;17(10):1143-1153.

Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., and van der Gaast A.: Effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy for early-stage esophageal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015 Jan; 20: pp. 288-289.

Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: pp. 1090-1098.

Stahl M., Stuschke M., Lehmann N., et al: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: pp. 2310-2317.

Stahl M., Walz M.K., 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: pp. 851-856)

Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, Kanski AA, Willett CG. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb;12(2):368-374.

Toxopeus E, van der Schaaf M, van Lanschot J, Lagergren J, Lagergren P, van der Gaast A, Wijnhoven B. Outcome of Patients Treated Within and Outside a Randomized Clinical Trial on Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery for Esophageal Cancer: Extrapolation of a Randomized Clinical Trial (CROSS). *Ann Surg Oncol.* 2018 Aug;25(8):2441-2448.

Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, Mamon HJ, Thomas CR Jr, Goodman KA. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul 15;92(4):911-20.

Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2796-2803.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Sabiston. Tratado de cirugía, Capítulo 41, 1014-1042. Tratado de cirugía. 20.<sup>a</sup> Edición. Copyright © 2018 Elsevier España, S.L.U.

Chiappa A, Andreoni B, Dionigi R, Spaggiari L, Foschi D, Polvani G, Orecchia R, Fazio N, Ravettoni G, Cossu ML, Galetta D, Venturino M, Ferrari C, Maccone L, Crosta C, Bonanni B, Biffi .A rationale multidisciplinary approach for treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer: Accurate review of management and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Dec; 132:161-168.