



CANCER ESOFÁGICO FACTORES ASOCIADOS

Dr. Patricio Ortiz
Gastroenterólogo
Dpto. de Medicina Interna – Facultad de Medicina
Universidad de Concepción.

1. Introducción
2. Factores asociados al cáncer esofágico
 - 2.1 Esófago de Barrett
 - 2.2 Reflujo gastroesofágico
 - 2.3 Esofagitis
 - 2.4 Helicobacter pylori
3. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz
4. Conclusión
5. Bibliografía

1. INTRODUCCION

El esófago presenta neoplasias benignas y malignas. Ambas neoplasias son infrecuentes en la mayor parte de las regiones geográficas. El carcinoma esofágico es relativamente menos frecuente que el resto de las neoplasias digestivas, representando un 5% de ellas aproximadamente. Los estudios epidemiológicos demuestran mayor prevalencia de adenocarcinoma en hombres que en mujeres, con mayor índice de masa muscular, de raza blanca, bebedores excesivos y grandes fumadores. Se ubica preferentemente en el tercio distal esofágico a diferencia del carcinoma de células escamosas que lo hace preferentemente en el tercio medio esofágico. La sintomatología orientadora al carcinoma esofágico, la disfagia, aparece en forma tardía en su evolución, lo que hace que al momento de la sospecha clínica las posibilidades terapéuticas sean muy limitadas, y en general solo paliativas. En una Esofagitis de larga data, habitualmente manifestada por pirosis, esta última puede disminuir e incluso desaparecer al desarrollarse Esófago de Barrett. Se describe dos tipos histológicos de carcinoma esofágico: el Carcinoma de células escamosas y el Adenocarcinoma esofágico. El carcinoma de células escamosas solía ser el más frecuente en todas las series y su estudio epidemiológico lo asociaba a los grandes fumadores y bebedores excesivos (1). Hasta hace dos décadas, el adenocarcinoma esofágico representaba un porcentaje pequeño de los carcinomas esofágicos (0.8%-3.7%), pero en las últimas dos décadas esta relación ha cambiado en forma significativa, con un aumento relativo importante del adenocarcinoma esofágico, el que en algunas series recientes sobrepasa el 50% de los carcinomas esofágicos (2). No se ha podido establecer la causa de este comportamiento, pero está ligado a un aumento importante en la Esofagitis péptica asociada a Esófago de Barrett.



2. FACTORES ASOCIADOS A CANCER ESOFAGICO

2.1. Esófago de Barrett

El Esófago de Barrett consiste en el reemplazo del epitelio esofágico escamoso por epitelio glandular del tipo intestinal. Este cambio aparece en mucosa esofágica sometida a inflamación crónica por reflujo gastroesofágico patológico. Con gran frecuencia se puede documentar la presencia de Esófago de Barrett asociada al adenocarcinoma esofágico aunque no se puede asegurar que efectivamente corresponda a una condición necesaria para su desarrollo. Su incidencia en la población general es de un 0.3% y el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico en Esófago de Barrett es entre 30 y 125 veces mayor que el de la población general.

A nivel celular se puede documentar mediante estudios histológicos adecuados, la secuencia entre inflamación crónica esofágica, metaplasia intestinal (Esófago de Barrett), displasia progresiva y neoplasia por lo que se estima que estas afecciones son efectivamente una secuencia (5).

Se puede desarrollar Esófago de Barrett en un 10% aproximadamente de las Esofagitis, las que en general son de larga data. Un porcentaje aún menor de los pacientes con Esófago de Barrett desarrolla adenocarcinoma esofágico. No ha sido posible establecer claramente los factores de riesgo de desarrollo de Esófago de Barrett y de adenocarcinoma esofágico fuera de una historia prolongada de Esofagitis, lo que no debe sorprender si consideramos que los eventos que van desde la Esofagitis al Esófago de Barrett corresponden a la acción crónica de una noxa sobre el epitelio esofágico (6).

Además del Esófago de Barrett se puede encontrar metaplasia gástrica asociada a Esofagitis crónica por reflujo gastroesofágico patológico. Esta metaplasia corresponde al reemplazo de epitelio escamoso por epitelio glandular del tipo gástrico y no se ha documentado su asociación al adenocarcinoma esofágico, aunque puede encontrarse junto a Esófago de Barrett en algunos casos. Las diferentes terapias del esófago de Barrett no han probado regresión en todos los casos, incluyendo las terapias ablativas, en las cuáles se elimina el epitelio alterado, dado que en algunos casos se reproduce la alteración (16). Estudios de biología molecular en los pacientes con esófago de Barrett podrían determinar las condiciones biológicas que se podría considerar de mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma. Aún si esto fuese posible, es difícil que resulte en cambios en el enfoque terapéutico quirúrgico del tipo de esofagectomía profiláctica (21,22,23).



2.2. Reflujo gastroesofágico

La noxa que con mayor frecuencia se asocia a la Esofagitis crónica es el reflujo gastroesofágico patológico, el que puede corresponder a ácido, bilis y a ambos. El reflujo combinado es el que resulta más dañino para la mucosa esofágica (7,8). Como concepto histopatológico, la transformación metaplásica de un epitelio determinado representa adaptación del mismo a una noxa que lo daña crónicamente. Considerando lo anterior, la aparición de epitelio intestinal en el esófago debería corresponder a contacto crónico con contenido intestinal. Se ha establecido la asociación frecuente de reflujo duodenogastroesofágico a la Esofagitis, Esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico (9). El rol etiopatogénico del reflujo duodenogastroesofágico en el esófago de Barrett y adenocarcinoma

esofágico no se ha establecido, salvo a nivel experimental en animales de laboratorio (10).

Se ha desarrollado exámenes complementarios que documentan la presencia de reflujo duodenogastroesofágico patológico aunque no todos le otorgan valor en el manejo de la Esofagitis (13,14).

La pHmetría esofágica ambulatoria no permite establecer la presencia de reflujo duodenogastroesofágico, aunque ha permitido demostrar que el daño epitelial esofágico es mayor ante pH extremos ácido o alcalino. Este último puede corresponder a reflujo duodenogástrico (15).

La endoscopía digestiva alta puede documentar el reflujo duodenogástrico pero el método no se considera de sensibilidad ni especificidad adecuada. Se puede asumir que el reflujo duodenogástrico se acompañe de reflujo gastroesofágico en los pacientes que presentan Esofagitis por reflujo gastroesofágico patológico, pero no se cuenta con evidencia que lo demuestre.

2.3. Esofagitis

Dada la importante asociación y la aparente secuencia entre la Esofagitis péptica y el adenocarcinoma esofágico, es posible que un manejo más adecuado de la Esofagitis permita el diagnóstico precoz de afecciones consideradas preneoplásicas, como el Esófago de Barrett. Dada la relativamente baja frecuencia de desarrollo de adenocarcinoma en el esófago de Barrett, y aún menor en la Esofagitis crónica, los esfuerzos por acceder al diagnóstico en etapas precoces mediante planes de seguimiento no han resultado alentadores y solo en algunos casos permite diagnóstico oportuno con mejores posibilidades terapéuticas (11,12). El tratamiento de la Esofagitis péptica asociada al reflujo gastroesofágico patológico de ácido está bien establecido con recursos terapéuticos farmacológicos que ofrecen un adecuado control de la afección tanto sintomático como histológico. No está claro cuál debería ser el manejo más adecuado de la Esofagitis asociada a reflujo duodenogastroesofágico patológico, y dado que es posible que este reflujo sea el que efectivamente representa riesgo de desarrollo de adenocarcinoma en el largo plazo, no es probable que se produzca un cambio importante en etiopatogenia y tratamiento de esta afección en el corto o mediano plazo. En la literatura se



menciona que el manejo agresivo con inhibidores de bomba protónica puede disminuir el reflujo ácido y también el reflujo biliar al disminuir el volumen de secreción gástrica, pero el tratamiento específico del reflujo biliar en esófago es prácticamente inexistente.

2.4. Helicobacter pylori

Algunos estudios relacionan estos cambios a la mayor frecuencia de erradicación de *Helicobacter pylori*. Esta aseveración se basa en el hallazgo de menor frecuencia de adenocarcinoma esofágico en los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* de la cepa cagA+. Esta asociación inversa se ha considerado como efecto protector del esófago, lo que es sujeto de gran controversia (3,4).

3. IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ

En relación al diagnóstico actual del adenocarcinoma, en términos de hacerlo más oportuno, se ha desarrollado nuevas tecnologías asociadas a la endoscopia digestiva alta (24). La endoscopios con intubación nasogástrica son de menor diámetro, mejor tolerados y requieren menor sedación lo que permite exámenes más frecuentes (25).

Mediante tinciones endoscópicas se consigue orientar más adecuadamente la toma de biopsias hacia las áreas sospechosas, permitiendo un mejor diagnóstico histológico (26,27).

La terapéutica quirúrgica del adenocarcinoma esofágico solo resulta eficiente en etapas tempranas de la afección a las cuáles se puede acceder solo en algunos casos con un seguimiento regular de los pacientes con esófago de Barrett para detectar la aparición de displasia y su progresión (17). Dado que la única terapia quirúrgica adecuada para el adenocarcinoma esofágico es la esofagectomía total es discutible plantearla frente a alteraciones histológicas previas a la neoplasia. Al definir la terapia quirúrgica del carcinoma esofágico es fundamental una adecuada etapificación de la lesión, en la que resulta de gran utilidad la endosonografía (18,19).

Cuando mediante un estudio de etapificación adecuado se puede establecer la extensión del adenocarcinoma esofágico restringida a la mucosa se puede efectuar tratamientos endoscópicos de la lesión (20). Obviamente esta situación se da con muy baja frecuencia y habitualmente en pacientes sometidos a estudio de seguimiento regular en Esófago de Barrett.



4. CONCLUSIÓN

Pese a ser una neoplasia poco frecuente, el carcinoma esofágico da manifestaciones clínicas en etapas avanzadas de la afección por lo que sus posibilidades terapéuticas son limitadas.

En las últimas décadas se ha producido un cambio significativo en la frecuencia de adenocarcinoma esofágico asociado a aumento de la Esofagitis crónica y Esófago de Barrett, no existiendo explicación para este cambio.

Un número importante de los estudios de esta afección se dirigen hacia su diagnóstico precoz, el que se ha centrado en establecer programas de seguimiento en el Esófago de Barrett, con resultados poco alentadores. En estos programas ha resultado beneficioso el desarrollo de nuevos métodos endoscópicos mejor tolerados y el uso de tinciones endoscópicas.

Dado que el Esófago de Barrett es una metaplasia intestinal en esófago, el rol del reflujo duodenogastroesofágico en su etiopatogenia debería ser importante, sin embargo los estudios en este sentido son escasos y no han mejorado los métodos diagnósticos ni terapéutica del mismo. La terapéutica dirigida al control del reflujo duodenogastroesofágico o sus consecuencias, es prácticamente inexistente.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Miyazaki M, Ohno S, Futatsugi M, Saeki H, Ohga T, Watanabe M. The relation of alcohol consumption and cigarette smoking to the multiple occurrence of esophageal dysplasia and squamous cell carcinoma.. *Surgery* 2002; 131: S7-S13
2. Shahin W, Murray J. Esophageal cancer and Barrett's esophagus. How to approach surveillance, treatment and palliatio. *Postgraduate Med* 1999; 105: 111-127
3. Sampliner RE. Adenocarcinoma in the esophagus and gastric cardia: is there progress in the face of increasing cancer incidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 67-69
4. Chow W, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relationship between cag A+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1999; 58: 588-590
5. Polkowski W, Van Lanschot JJ, Offerhaus GJ. Barrett esophagus and cancer: pathogenesis, carcinogenesis, and diagnostic dilemmas. *Histol Histopathol* 1999; 14: 927-944
6. Morales TG, Sampliner RE. Barrett's esophagus: screening, surveillance and treatment. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1411-1416



7. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199
8. Menke-Pluymers MBE, Mulder AH, Hop WCJ, Van Blankenstein M, Tilanus HW. Dysplasia and aneuploidy as markers of malignant degeneration in Barrett's oesophagus. *Gut* 1994; 35: 1348-1351
9. Attwood SEA, DeMeester TR, Breemer CG, Barlow AP, Hinder RA. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-770
10. Melo LL, Kruel CD, Kliemann LM, Cavazzola LT, Boeno R da L, Silber PC, Grossi RS. Influence of surgically induced gastric and gastroduodenal content reflux on esophageal carcinogenesis-experimental model in Wistar female rats. *Dis esophagus* 1999; 12: 106-115
11. Van Sandick JW, Van Lanschot JJB, Kuiken BW, Tytgat GNJ, Offerhaus HO. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-222
12. Giard RW, Coeberg JW, Ouwendijk RJ. Revision needed of follow-up policy for Barrett's esophagus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 150-154
13. Vaezi MF, LaCamera RG, Richter JE. Bilitec 2000 ambulatory duodenogástrico reflux monitoring system. Studies on its validation and limitations. *Am J Physiol* 1994; 30: 1050-1056
14. De Caestecker JS. Measuring duodenogastro-oesophageal reflux. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1141-1143
15. Bremner RM, Crookes PF, DeMeestttr TR, Peters JH, Stein HJ. Concentration of refluxed acid and esophageal mucosal injury. *Am J Surg* 1992; 164: 522-525
16. Samplinir RE. Ablative therapies for the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 685-694
17. Poulin EC, Schlatcha CM, Mamazza J. Operative treatment of malignancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 435-450
18. Van Dam J. Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest* 1997; 112: 184S-190S
19. Triboulet JP, Fabre S, Castle B, Toursel H. Adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia: surgical management. *Cancer Radiother* 2001; Suppl 1: 90s-97s



20. Makuuchi H. *Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 445-458
21. Jankowski J, Hopwood D, Pringle R, Wormsley KG. *Increased Expression of epidermal growth factor receptors in Barrett's esophagus associated with alkaline reflux: a putative model for carcinogenesis. Am J Gastroenterol* 1993; 88: 402-408
22. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye K, Beynon J. *Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence of gastric acidity. Gut* 1999; 44: 598-602
23. Geddert H, Heep HJ, Gabbert HE, Sarbia M. *Expression of cyclin B1 in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of Barrett esophagus.. Cancer* 2002 ; 94: 212-218
24. Lambert R. *Diagnosis of esophagogastric tumors. Endoscopy* 2002; 34: 129-138
25. Mokhashi M, Van Velse A, Sahai A et al. *Large scale screening for reflux esophagitis and Barrett's. A Realty with a new battery powered, super-.thin stand-alone esophagoscope. (Abstract 3177). Digestive Disease Week. Orlando, Fla, 1999.*
26. Fennerty MB. *Tissue staining (Chromoscopy) of the gastrointestinal tract. Can J Gastroenterol* 1999; 13: 423-429
27. Canto MF. *Methylene blue staining predicts dysplasia in in Barrett's esophagus (Abstract 3175). Digestive Disease Week, Orlando, Fla, 1999.*