

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CANCER DE ESOFAGO EN LA ARGENTINA

¿CIRUGIA O INVESTIGACION CLINICA?

ENRIQUE LUIS ROCA, MARIA DEL SOCORRO CASTILLO ODENA, SILVIA CARRARO

*Sección Oncología, Hospital Municipal de Gastroenterología Dr Bonorino Udaondo, Buenos Aires.
Intergrupo Argentino para el Tratamiento de los Tumores Gastrointestinales (IATTGI)*

Resumen En Occidente, la incidencia de adenocarcinoma de esófago aumentó más que la de cualquier otro tumor. En Argentina, la incidencia de cáncer de esófago es desconocida y los pacientes son tratados según la experiencia de la institución o del médico a cargo, y en la mayoría de los casos, las modalidades de tratamiento empleadas (cirugía, radioterapia) son tradicionales, locales y poco efectivas. En esta afección de tan pobre pronóstico debido a su conducta agresiva es imperioso explorar nuevas armas terapéuticas. Esta búsqueda debe hacerse, indudablemente, a través de la investigación clínica en lugar de someter a nuestros pacientes a modalidades clásicas con resultados predecibles.

Palabras clave: cáncer de esófago, cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamientos combinados.

Situación actual

La tasa de mortalidad por cáncer de esófago en varones, podría llegar en Argentina al 11.3 por cien mil habitantes, con amplia variabilidad regional¹. Este dato requiere confirmación, dado que fue obtenido de certificados de defunción. Por otra parte, informes recientes de la Pcia de Buenos Aires, ubican en cuarto lugar, en incidencia anual de cáncer en varones, a los tumores esófago-gástricos².

En el mundo desarrollado el adenocarcinoma de esófago muestra una notoria prevalencia. En Occidente, el aumento de la incidencia del adenocarcinoma del esófago supera al de cualquier otra enfermedad neoplásica³. Sin embargo, en nuestro país todavía parece predominar el carcinoma epidermoide.

El pronóstico es extremadamente pobre: la mayoría de los pacientes muere dentro del año del diagnóstico y sólo 8% de los enfermos está vivo a los cinco años⁴.

La prevención de esta enfermedad es dificultosa. La detección precoz es impracticable (con la posible excepción de los adenocarcinomas originados en el epitelio de Barrett). Por lo tanto, en nuestro país, los escasos recursos se destinan al tratamiento, en general muy costoso.

Las modalidades terapéuticas clásicas son la cirugía y la radioterapia (5-6): ambas intentan resolver el componente local de la enfermedad. Sin embargo en Occidente y en el momento del diagnóstico, sólo 15% de los pacientes con cáncer de esófago tiene compromiso local exclusivo, mientras que 35% evidencia enfermedad localmente avanzada (irreseccable) y 50% presenta diseminación metastásica. Por este motivo, en la mayoría de los casos, los tratamientos locales resultan ineficaces, por lo que se ha intensificado la investigación en otros campos: quimioterapia, quimioterapia más cirugía y radioquimioterapia seguidas o no por cirugía^{7,8}.

Recibido: 17-IV-1996

Aceptado: 22-I-1997

Dirección Postal: Dra. Silvia Carraro, Godoy Cruz 1514, Buenos Aires, Argentina.

Pretendemos aquí analizar el estado actual de conocimientos y controversias en el tratamiento del cáncer de esófago.

Cirugía

a) Cirugía con intento curativo

La esofagectomía es el tratamiento considerado standard para los pacientes que tienen criterios de operabilidad⁹, pero sólo 40 a 60% de los operados pueden ser resecaos con intención curativa. Aunque la morbimortalidad quirúrgica ha descendido en la última década, las cifras aún son altas (mortalidad: 4.2%, rango 0-17%).

La tasa de sobrevida global a cinco años oscila en diferentes series entre 5 y 20%, y depende del estadio. La clasificación más actual, la de la American Joint Committee de 1988¹⁰, se describe en la Tabla 1. Esta estadificación se obtiene a partir de la pieza quirúrgica o por ecoendoscopia pre tratamiento. En los estadios I y II, la sobrevida puede variar entre 30 y 60% a cinco años (Tabla 2). Aproximadamente la mitad de los enfermos operados presenta recaídas locales dentro de los dos años de la cirugía y si bien la

TABLA 2.— Valor pronóstico de la estadificación (AJC 1988) para los pacientes sometidos a resección quirúrgica con intento curativo

| T | 1988 AJC | Incidencia (%) | Sobrevida a 5 años (%) |
|-----|-----------------|----------------|------------------------|
| TIS | Mucosa | 1 | 100 |
| T1 | Submucosa | 8 | 50 |
| T2 | Muscular propia | 22 | 29 |
| T3 | Adventicia | 62 | 20 |
| N0 | | 40 | 38 |
| N1 | | 60 | 7 |

esofagectomía ofrece rápida paliación de la disfagia, la deglución puede alterarse y muchos enfermos presentan síntomas de reflujo¹¹.

¿Qué sucede con la cirugía en nuestro país?. La serie quirúrgica más importante es la del Hospital Pirovano de Buenos Aires. Este centro cuenta con 221 pacientes resecaos entre 1980 y 1995. La mortalidad dentro de los 30 días de la cirugía fue 13.6%. El análisis de un subgrupo de 144 pacientes resecaos en un período de 10 años (1980-90), reveló una sobrevida de 19.4% a 5 años¹².

Las ventajas de la cirugía sobre la radioterapia o viceversa no pueden establecerse con precisión, ya que a pesar de la coexistencia durante muchas décadas de ambos tratamientos, es de lamentar que cirujanos y radioterapeutas nunca realizaran un trabajo comparativo randomizado (Tablas 3, 4, 5).

TABLA 3.— Radioterapia. Control local y sobrevida según el estadio

| Estadio | Control local (%) | Sobrevida mediana (meses) |
|----------|-------------------|---------------------------|
| I | 50 - 75 | 20 |
| II / III | 9 - 36 | 8 - 12 |

b) Cirugía paliativa

Los dos procedimientos paliativos más importantes son la resección y el by pass.

La resección paliativa tiene una mortalidad post-operatoria superior al 10%, con una sobre-

TABLA 1.— Cáncer de esófago. TNM y estadios según AJC 1988

| | | | |
|----------------------------------|---|-------------|----|
| T 1 | El tumor invade lámina propia o submucosa | | |
| T 2 | Invade muscular propia | | |
| T 3 | Invade adventicia | | |
| T 4 | Invade estructuras adyacentes | | |
| N 0 | No hay metástasis ganglionares regionales | | |
| N 1 | Metástasis ganglionares regionales | | |
| M 0 | Sin metástasis a distancia | | |
| M 1 | Metástasis a distancia | | |
| Agrupamiento por estadios | | | |
| E I | T1 | N0 | M0 |
| E II a | T2 - T3 | N0 | M0 |
| E II b | T1 - T2 | N1 | M0 |
| E III | T3 - N 1 | M0 | |
| | T 4 | Cualquier N | M0 |
| E IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

TABLA 4.— *Cáncer de esófago. Cirugía vs. radioterapia (*)*

| | Ventajas | Desventajas |
|--------------|--|---|
| CIRUGÍA | <input type="checkbox"/> Paliación rápida | <input type="checkbox"/> Pero no siempre sostenida (Recidiva local > 30%) |
| | <input type="checkbox"/> Buen control local y sobrevida en pacientes seleccionados con tumores tempranos | <input type="checkbox"/> Disponibilidad limitada. (Pocos cirujanos verdaderamente experimentados) Mayor costo |
| | <input type="checkbox"/> Deglución adecuada | <input type="checkbox"/> Pero no siempre normal <input type="checkbox"/> Significativa morbimortalidad <input type="checkbox"/> Bajo porcentaje de curación (< 10%) |
| RADIOTERAPIA | <input type="checkbox"/> Paliación frecuente | <input type="checkbox"/> Pero pobre control local (50% E I y 20% E II) |
| | <input type="checkbox"/> Amplia disponibilidad (¿Demasiados equipos?) | |
| | <input type="checkbox"/> Mortalidad baja | <input type="checkbox"/> Pero bajo porcentaje de curación (20% E I y 7% E II y E III) |
| | <input type="checkbox"/> Menor costo | |

(*) No hay estudios randomizados

TABLA 5.— *Meta-análisis: Tratamiento del Cáncer de Esófago*

| Modalidad | Nº de pacientes (Nº de trabajos revisados) | Mortalidad del Tratamiento % | Sobrevida | |
|---|--|------------------------------------|-------------|-------------|
| | | | 2 años % | 5 años % |
| Cirugía | 67.885 (124) | 33 | 12 | 6 |
| Radioterapia | 8.933 (50) | 0 | 8 | 6 |
| Radioterapia + Quimioterapia (± Cirugía) | 811 (26) | 5,5 | 32 | 25 |

vida media de ocho meses. En 70 a 80% de los casos se logra una paliación entre buena y excelente.

Los resultados de la cirugía de by pass son similares a los de otros métodos paliativos no quirúrgicos menos agresivos (prótesis, láser) y sus

complicaciones son significativas: dehiscencia de las anastomosis y sepsis a punto de partida cervical¹³.

Consideramos que en nuestro medio las modalidades paliativas no quirúrgicas tienen prioridad cuando se intenta aliviar la disfagia. Por esta

razón, en la actualidad, creemos que no quedan indicaciones para la cirugía paliativa.

Radioterapia

Durante muchos años, la radioterapia fue usada por algunos grupos como modalidad terapéutica única y con intención curativa, en pacientes con cáncer de esófago. Los resultados fueron tan pobres como los obtenidos con cirugía sola (Tablas 3, 4).

Si intentamos paliar la disfagia, la radioterapia, como modalidad única, resulta de utilidad en 60 a 80% de los casos, pero la duración del alivio es corta (media de 4.5 meses) y la mayoría de los pacientes irradiados requieren otras maniobras (dilatación, alcoholización, láser, prótesis) para mantener la deglución hasta su muerte¹⁴. Tanto el efecto paliativo como la sobrevida parecen ser dosis-dependientes (sobrevida: 45 semanas para dosis mayores de 45 Gy, vs 29 semanas para dosis \leq 45 Gy)¹⁵.

En la actualidad y en todo el mundo, la radioterapia ha sido desplazada por las modalidades combinadas de tratamiento¹⁶⁻¹⁷. En nuestra experiencia, con esquemas ambulatorios, poco agresivos, de quimio y radioterapia, se puede lograr paliación eficaz, aún en pacientes muy añosos¹⁸.

Tratamientos combinados

a) Radioterapia mas cirugía

El empleo de radioterapia preoperatoria en cáncer de esófago tiene diversos fundamentos: 1) biológicos (reducción de la diseminación tumoral local, hipotéticamente producida por el cirujano y mayor radiosensibilidad que la obtenida durante el postoperatorio, ya que las células están más oxigenadas); 2) físicos (aumento de la reseccabilidad por reducción de la masa tumoral) y 3) dosimétricos (no hay limitación por los órganos interpuestos por el cirujano)¹⁹.

Hay seis trabajos randomizados de radioterapia preoperatoria versus cirugía sola para cáncer de esófago. Estos estudios son criticables, dado que ninguno utilizó dosis convencionales de radioterapia ni permitieron un intervalo adecuado (4 a 6 semanas) entre la radioterapia y la cirugía (20). En general, no lograron diferencias en las

tasas de reseccabilidad. Resulta difícil sacar conclusiones con respecto a algún beneficio de la radioterapia preoperatoria en relación a las recidivas locorregionales: sólo dos de las seis series las han reportado. En una de ellas se redujo la frecuencia de dichas recidivas¹⁹.

Con los datos disponibles, la radioterapia preoperatoria no parece mejorar el control locorregional o la sobrevida de los pacientes con cáncer de esófago.

b) Radioterapia postoperatoria

Su principal ventaja es que permite una adecuada selección de los casos (se pueden excluir los T1-2 N0 M0 patológicos, de mejor pronóstico, y los pacientes metastásicos). La desventaja es dosimétrica, debido a que los órganos interpuestos por la cirugía impiden superar los 45 a 50 Gy.

Los datos disponibles no demuestran que esta combinación terapéutica impacte beneficiosamente en la sobrevida global de los enfermos con cáncer de esófago²⁰.

Por otra parte, la recuperación postquirúrgica es lenta y a menudo difícil, impidiendo o retardando los tratamientos postoperatorios. De esta forma, la radioterapia adyuvante no tiene actualmente un rol definido en la terapia del cáncer de esófago. La suma de radioterapia pre más postoperatoria no parece ofrecer mejores resultados que la radioterapia postoperatoria sola.

c) Quimioterapia mas cirugía (quimioterapia neoadyuvante)

El pobre resultado de las terapias locales (cirugía, radioterapia o la suma de ambas) y el conocimiento de la diseminación metastásica temprana en cáncer de esófago, sustentan la alternativa de la quimioterapia sistémica en el preoperatorio. Los beneficios potenciales pueden ser múltiples: erradicar micrometástasis, prevenir la emergencia de clones celulares resistentes al administrarla precozmente, facilitar la resección quirúrgica por reducción de masa tumoral y permitir la evaluación clínica y la respuesta histopatológica (en la pieza quirúrgica) como evidencia de efectividad de una droga o de un esquema de drogas.

Los quimioterápicos utilizados en neoadyuvancia son los que demostraron alguna efectivi-

dad en el tratamiento de pacientes con enfermedad inoperable o metastásica. Sólo 15 han sido adecuadamente evaluados en cáncer de esófago. De ellos, ocho demostraron actividad significativa y, empleados como monodrogas, produjeron respuesta en 20 a 35% de los pacientes²¹.

En lo que respecta a la poliquimioterapia, los dos regímenes más frecuentemente utilizados en tumores inoperables o metastásicos son: bleomicina más cisplatino más vindesina²² y fluorouracilo más cisplatino²³. El primer esquema produjo una tasa de respuesta de aproximadamente 50% y ha sido desplazado por el segundo plan debido a su toxicidad. Con la combinación de cisplatino y fluorouracilo las tasas de respuesta pueden llegar al 60% y éste fue considerado el tratamiento quimioterápico standard para el carcinoma epidermoide de esófago.

Numerosos grupos investigaron la utilidad de estos esquemas en el preoperatorio. Tres recientes trabajos randomizados entre quimioterapia neoadyuvante más cirugía versus cirugía sola, no pudieron demostrar beneficios en las tasas de reseabilidad o sobrevida por el empleo de quimioterapia neoadyuvante²⁴.

Por lo tanto, si bien se mantiene como una hipótesis atractiva, la quimioterapia preoperatoria no debería ser empleada en la práctica diaria. Su futuro dependerá del desarrollo de nuevas drogas y/o combinaciones de drogas más efectivas.

d) Radioquimioterapia preoperatoria:

Es una de las áreas del tratamiento combinado donde se ha hecho mayor esfuerzo investigacional. Sin embargo, la mayoría de los trabajos se diseñó en forma no randomizada.

A través de diferentes combinaciones de quimio y radioterapia concurrente (simultánea) se han obtenido porcentajes de respuesta completa patológica (ausencia de enfermedad tumoral residual en la pieza quirúrgica) de 20 a 51%. Se usan dosis moderadas de radioterapia para evitar complicaciones quirúrgicas. Si bien con estos esquemas, la mortalidad quirúrgica no parece aumentar significativamente, no se ha logrado demostrar un claro incremento en la reseabilidad²⁵.

Algunos grupos dudan de la utilidad de la cirugía en esta estrategia dado que: 1) la gran mayoría de los sobrevivientes a largo plazo son los pacientes que llegan a la cirugía en respues-

ta completa patológica (24), y en ellos, la cirugía permite documentar la respuesta pero solo agregaría morbilidad; 2) los pacientes con enfermedad residual en la pieza reseada tienen en general mal pronóstico y puede discutirse si en ellos la agresión quirúrgica está justificada²⁶; 3) la cirugía agrega costos, morbilidad y trastornos funcionales.

Otros autores^{26, 27} piensan que la cirugía tiene un rol en el rescate de 25 a 30% de los pacientes con enfermedad residual en la pieza reseada, luego de quimio más radioterapia (éste es el porcentaje de sobrevivientes a largo plazo entre los pacientes con enfermedad residual). Tratemos de ver como se aplican estos resultados en nuestra realidad. De 100 pacientes hipotéticos operados luego de radioquimioterapia: 30 a 50 pacientes llegan en respuesta completa patológica a la cirugía (y la cirugía no les agregaría mayor beneficio). De los 50-70 pacientes restantes, todos con enfermedad residual luego de la quimioterapia más radioterapia, sólo habría 30% de sobrevivientes a largo plazo luego de la cirugía. Es decir: 15 a 20 pacientes de cada 100 podrían tener beneficio con el agregado de cirugía a la radioquimioterapia.

Sin embargo, los datos disponibles provienen de estudios fase II (no comparativos) y la modificación de factores tales como: la dosis total de radioterapia, el tiempo entre la finalización de la radioterapia y la cirugía, y la definición de viabilidad del residuo microscópico, entre otros, podrían aumentar el porcentaje de pacientes sin enfermedad residual (respuesta completa patológica), haciendo innecesario el rescate quirúrgico. Además, el porcentaje de pacientes rescatados por la cirugía (15-20%) es cercano al de la mortalidad operatoria en Argentina (13.6%)¹². Por lo tanto, la relación riesgo-costo/beneficio no parece favorecer el agregado de cirugía en nuestro medio.

Creemos que sólo trabajos randomizados bien diseñados, entre radioquimioterapia más cirugía versus radioquimioterapia, podrán aclarar cuánto aporta la cirugía en una experiencia multimodal. Por ahora, esta línea de investigación no se ha iniciado en el mundo y esto puede atribuirse a las fuertes tradiciones quirúrgicas que aún prevalecen en el manejo de estos pacientes, tradiciones también muy arraigadas en la Argentina.

En contraposición, se realizó un trabajo randomizado para definir la utilidad de la radioterapia

más la quimioterapia preoperatorias con un régimen terapéutico intensivo, comparando esta modalidad con la cirugía sola²⁸. Urba presentó, recientemente, los resultados preliminares de esa experiencia: a dos años, el uso de radioquimioterapia preoperatoria no parecía producir beneficios significativos con respecto a cirugía sola. La toxicidad de la radioquimioterapia fue sustancial y no hubo cambios en la resecabilidad ni en la sobrevida (1.5 años para ambos grupos). En el último análisis de esta experiencia, surge una tendencia de mejoría en la sobrevida en los pacientes tratados con radioquimioterapia más cirugía. A su vez, los pacientes con adenocarcinomas se beneficiarían más que aquellos con carcinomas epidermoides²⁹. El hallazgo en esta experiencia, de una alta incidencia de metástasis a distancia, refuerza la necesidad de contar con drogas más efectivas. Un reciente trabajo randomizado demostró que un tratamiento multimodal (radioterapia más quimioterapia con fluorouracilo, cisplatino más cirugía) fue superior a la cirugía sola en la sobrevida a 3 años (32% versus 6%) de pacientes con adenocarcinoma de esófago³⁰.

Mientras se esperan conclusiones definitivas a través de trabajos randomizados, el meta-análisis nos puede orientar sobre los resultados de modalidades únicas y combinadas³¹ (Tabla 5). Sin embargo, las habituales críticas a los meta-análisis deben ser consideradas al interpretar estos datos (diferencias en performance status, en métodos de estadificación, en estadios, en lugar de tratamiento, etc). Los trabajos que incluyen radioquimioterapia son más recientes y por lo tanto pueden verse beneficiados por una mejor selección de los pacientes, (por una mayor precisión en la estadificación por imágenes) y por el franco progreso en la terapia de soporte, tanto clínica como postoperatoria.

e) Radioquimioterapia sin cirugía

Varios investigadores desarrollaron esquemas de radioquimioterapia concurrente, sin cirugía. Coia y col trataron 90 pacientes con carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de esófago, estadios I a IV, con un esquema de escasa agresividad que combinaba fluorouracilo y mitomicina en forma concurrente a la radioterapia. Lograron 90% de mejoría en la disfagia, con un tiempo medio de dos semanas hasta la obtención de una

deglución adecuada. A los tres años, 60% de los pacientes con estadios I y II estaba libre de recaída local y la sobrevida era del 76 % para el estadio I y 55 % para el estadio II. Todos los pacientes libres de enfermedad a 1 año podían tolerar como mínimo una dieta blanda. En estadios III y IV la paliación fue efectiva, el 77 % de los pacientes murieron sin disfagia. Para todos los estadios, la toxicidad fue leve y transitoria y sólo 3 pacientes requirieron hospitalización³².

Herskovic, a través del Intergupo Americano condujo el más importante estudio randomizado en tratamiento no quirúrgico. Comparó radioterapia sola (64 Gy) con la combinación de radioquimioterapia concurrente en pacientes con adenocarcinomas y carcinomas epidermoides, estadios I a III. El esquema de quimioterapia consistió en 4 cursos de cisplatino más fluorouracilo (2 concurrentes con la radioterapia y 2 post radioterapia) y la radioterapia fue de 50 Gy. Con un seguimiento mínimo de 5 años, la sobrevida media para radioterapia sola fue de 9.3 meses y 14.1 meses para la combinación. A 5 años viven 0 y 30 % de los enfermos, respectivamente. Hubo reducción de la incidencia de recaídas locales y a distancia como resultado de la modalidad combinada. Todas estas diferencias, estadísticamente significativas, permiten considerar que la radioquimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes, que por cualquier motivo, estén excluidos de la posibilidad quirúrgica³³.

Minsky publicó el intento fallido de intensificar la dosis de radioquimioterapia, basándose en el ensayo del Intergupo: hubo un significativo aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento³⁴. Por lo tanto, si es necesario elegir un tratamiento no quirúrgico fuera de un protocolo de investigación clínica, los modelos a seguir son los esquemas de Coia y Herskovic, ambos practicable en Argentina^{32, 33}.

Experiencia del Intergupo Argentino para el Tratamiento de los Tumores Gastrointestinales

En la Argentina, las dificultades para la investigación clínica en cáncer de esófago son múltiples: los pacientes pertenecen en general a la clase socioeconómica más baja; la atención médica se da en su mayoría a nivel hospitalario, los

costos de los tratamientos son altos y la cirugía puede agregar complicaciones. En base a estos hechos, nuestro grupo, el I.A.T.T.G.I., desarrolló desde 1984 líneas de investigación clínica no quirúrgicas, para el tratamiento de esta enfermedad. En la primera etapa (1984-1989) dado que no teníamos posibilidades para efectuar radioquimioterapia concurrente en nuestros hospitales públicos, desarrollamos un esquema alternante. Tratamos 65 pacientes con carcinomas epidermoides, estadíos II y III. Obtuvimos 41 % de respuestas completas clínicas (con biopsia negativa), con una sobrevida a 4 años del 16% (estadío II: 32% y III: 10%), y una sobrevida media de 13 meses. La toxicidad fue moderada y la paliación fue adecuada en los pacientes respondedores³⁵.

Una línea posterior (1990-1993) consistió en la administración concurrente ambulatoria de radioquimioterapia luego de una corta quimioterapia de inducción (neoadyuvante). Tratamos 60 pacientes, sólo 1 era adenocarcinoma, estadíos I a III y obtuvimos 80% de respuestas completas clínicas. La sobrevida media fue de 32 meses y la actuarial a 40 meses es de 35%, con una toxicidad moderada. Si comparamos la experiencia previa de terapia alternante no concurrente y la actual, el trabajo más reciente muestra mayor eficacia y mejor sobrevida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos hallazgos transformarían al último ensayo, en la línea de tratamiento de cáncer de esófago más exitosa desarrollada por nuestro grupo. De esa experiencia, 23 pacientes se mantienen en respuesta completa, mientras que 21 pacientes desarrollaron recaída de la enfermedad sólo a nivel locorregional, 2 locorregional y a distancia y el resto sólo a distancia. La tasa de persistencia de enfermedad locorregional fue alta (expresada ya sea como respuesta parcial o nula, o como recaída en el área). Las explicaciones posibles para estos hallazgos son: las interrupciones del tratamiento por toxicidad (a mayor interrupción mayor riesgo), la histología (adenocarcinoma ¿mayor falla sistémica?, epidermoide ¿mayor falla locorregional?) y/o el volumen tumoral (53% de los pacientes estadío III)³⁶.

En nuestro trabajo siguiente, tratamos de evitar las interrupciones por toxicidad, diseñando esquemas con períodos prefijados de descanso terapéutico (modalidad *on-off*), con una semana de

tratamiento concurrente intensivo alternado con una semana de descanso. La experiencia fue desalentadora. En un primer estudio, las tasas de respuesta fueron inferiores a las esperadas, y la implementación práctica del régimen *on-off* fue compleja desde nuestros hospitales (en especial para la programación de la terapia combinada con los centros radiantes ubicados fuera del hospital).

Otra experiencia *on-off* incluyó hiperfraccionamiento radiante con quimioterapia concurrente en la primera semana de tratamiento intensivo, procurando mayor intensidad de dosis inicial con varios objetivos: rápida desobstrucción esofágica para alivio de la disfagia, recuperación nutricional y mayor eficacia curativa. Cerramos esta experiencia tempranamente debido a tres muertes precoces relacionadas con el tratamiento. El análisis estadístico de esta experiencia no fue realizado aún.

Actualmente, trabajamos con un esquema más sencillo de radioquimioterapia concurrente ambulatorio, con resultados alentadores y toxicidad manejable.

¿Cuál es el lugar de los diferentes métodos locales de paliación?

Contamos con la posibilidad de efectuar:

- *Dilataciones*: son poco efectivas para paliación. Se usan como preparación para una intubación con prótesis, o antes de la destrucción tumoral local o por radioquimioterapia³⁷.

- *Prótesis*: las indicaciones más precisas son las fístulas esófago respiratorias y los tumores circunferenciales obstructivos de tercio medio e inferior del esófago y cardias, cuando otras modalidades (cirugía, radioquimioterapia) no son aplicables o han fracasado. Las prótesis metálicas expansibles han demostrado mayor facilidad para su aplicación y menor movilidad que las plásticas rígidas. Sin embargo los costos son mayores. Entendemos que, en nuestro medio, la indicación de colocación de una prótesis esofágica debería depender de una evaluación multidisciplinaria del caso^{38, 39} y que la colocación tendría que hacerse en centros especializados.

- *Láser*: su indicación electiva es para tumores exofíticos y no circulares. En Argentina sólo está disponible en medios privados y el costo lo hace inaccesible para la mayoría de los enfermos⁴⁰.

Terapia fotodinámica: consiste en la sensibilización lumínica de las células tumorales con derivados de la porfirina y la destrucción tumoral con láser. No está disponible en nuestro país y parece ser un método efectivo dado que tiene mayor especificidad antitumoral⁴¹.

Necrólisis química: dentro de este grupo, la inyección de alcohol puro es de bajo costo. En el Servicio de Endoscopia del Hospital de Gastroenterología (Buenos Aires), se ha utilizado la alcoholización tumoral en 56 pacientes, con buenos resultados paliativos. Consideramos que este método puede ser utilizado sólo en pacientes sin otras alternativas terapéuticas o como paliación inicial de la disfagia en pacientes que recibirán tratamientos no quirúrgicos⁴².

El rol definitivo de estos métodos sólo podrá aclararse mediante estudios comparativos que incluyan estricta valoración de los beneficios en el control de los síntomas.

Futuro

El futuro es apasionante. La investigación clínica podrá aclarar:

1) la historia natural, el patrón de recaídas o de persistencia de enfermedad con diferentes tratamientos, así como la sensibilidad a distintas drogas de los dos tipos histológicos más frecuentes. ¿Sucederá en cáncer de esófago como en el tratamiento del cáncer de pulmón no a pequeñas células, donde no se discrimina entre adenocarcinomas y epidermoides, en cuanto a estrategia terapéutica y sensibilidad a drogas? ¿requieren los enfermos con adenocarcinoma de esófago un manejo diferente?.

2) el rol de los nuevos métodos de estadificación:

a) la ecografía transesofágica permitiría una estadificación que respetaría el valor pronóstico del actual TNM y por lo tanto posibilitaría una aproximación de la estadificación clínica a la quirúrgica.

b) la laparoscopia (estadifica y permite la colocación de sondas de alimentación enteral) y la toracoscopia (propuesta como sensible método de estadificación prequirúrgico).

c) las combinaciones de tomografía computada helicoidal (con excelente resolución del parénquima pulmonar) más resonancia nuclear magnética, a través de técnicas de reconstrucción de imágenes, permitirían evaluar con exac-

titud el compromiso locorregional de la enfermedad.

3) el uso de técnicas de biología molecular en la epidemiología (detección de riesgo), en la predicción pronóstica y en la predicción de respuesta al tratamiento (podría facilitar la selección de tratamientos, preservar a los pacientes de la cirugía, etc).

4) el rol de diferentes abordajes quirúrgicos: cirugía "ultra radical" (con resección de pleura y pericardio) versus cirugía en tres campos (vaciamiento ganglionar supraclavicular, mediastinal e infradiaphragmático) versus cirugía limitada (esofagectomía sin toracotomía) y el rol de la cirugía de rescate, en comparación con los tratamientos no quirúrgicos con preservación del órgano.

5) el rol de diferentes métodos de evaluación clínica de la respuesta.

6) la utilidad de nuevas técnicas de radioterapia (radioterapia conformacional), nuevos fraccionamientos, el uso de radiosensibilizadores y/o radioprotectores.

7) la utilidad de nuevas drogas: esperamos los resultados terapéuticos obtenidos con drogas como el taxol, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, retinoides.

8) los mecanismos de la radiosensibilización y la mejor forma de asociar quimioterapia más radioterapia (dosis, horarios, infusiones continuas, etc).

9) la eficacia y tolerancia a nuevos esquemas de tratamiento combinado. Realizar estudios piloto y/o fase II (la línea de investigación del IATTGI) puede acelerar el avance terapéutico en esta enfermedad.

10) la utilidad de los tratamientos en función de la calidad de vida de los pacientes, en una enfermedad que pese a los adelantos terapéuticos provoca la muerte del 90% de los diagnosticados. Evaluar el beneficio del tratamiento en la paliación de los síntomas es esencial. Lamentablemente, los trabajos que miden beneficio paliativo son una minoría.

Conclusiones

Nuestra conclusión es que todas las modalidades terapéuticas para el cáncer de esófago deben seguir siendo profundamente investigadas (Tabla 6).

TABLA 6.— *Modalidades terapéuticas en cáncer de esófago*

| Modalidad | Objetivo | |
|--|---------------------|--|
| | Curativo | Paliativo |
| Cirugía | Standard | No |
| Rt | No | Efectivo. Poco duradero |
| Modalidades combinadas | Rt Preop y Postop | No |
| | Qt Preop | En investigación |
| | Qt + Rt Preop | En investigación |
| | Qt + Rt sin Cirugía | En investigación. Standard en pacientes no quirúrgicos |
| | Cirugía + Qt + Rt | En investigación |
| Métodos locales (braquiterapia, alcohol, láser, dilatación, prótesis) | No | Sí Resultados mediocres |

Coincidimos con Forastiere cuando afirma: "Dado que el progreso en el tratamiento de esta enfermedad sólo provendrá de la investigación clínica, son imperativos los esfuerzos para incorporar más pacientes en protocolos investigacionales. El más importante ensayo reciente de Estados Unidos sólo reclutó 129 pacientes en 4 años (33). En el mismo período, 40000 nuevos casos de cáncer de esófago fueron diagnosticados en los Estados Unidos"⁴.

Sabemos que los enfermos se benefician cuando son tratados en el marco de protocolos de investigación clínica bien diseñados, dado que son más y mejor cuidados. Además, las líneas de investigación terapéutica en cáncer de esófago cumplen en general un importante rol asistencial, curativo/paliativo.

La investigación clínica, tiene sus riesgos, aún en manos experimentadas. Por lo tanto, entendemos que en centros con experiencia, debería alentarse la formación de unidades para el tratamiento de estos enfermos que pudieran concentrar los esfuerzos de clínicos, gastroenterólogos, nutricionistas, oncólogos, paliatológicos, radioterapeutas, cirujanos, enfermeras especializadas y asistentes sociales, en verdaderos equipos que actúen en forma rápida y eficaz.

Creemos que, en nuestro país, el tipo de investigación clínica requerida en cáncer de esófago es realizable. Convocamos a poner en marcha el esfuerzo de intentar nuevas alternativas terapéuticas en lugar de someter a nuestros pacientes a modalidades clásicas con resultados tan predecibles.

Summary

Treatment of patients with esophageal cancer in Argentina ¿Surgery or clinical research?

In Occident the incidence of esophageal adenocarcinoma has increased at a rate exceeding that of all other tumors. In Argentina, the incidence of cancer of the oesophagus is unknown and patients are treated according to the classic medical or institutional experience and usually local and poorly effective treatment modalities are used. Currently, the prognosis of patients with this condition is very poor and there is a need to explore new therapeutics. We think that instead of treating patients with classic modalities with predictable results, the aim should be a search of alternatives based on clinical research.

Bibliografía

- Matos EL, Loria DI, Vilensky M. Mortalidad por cáncer en la Argentina. *Tumor (BsAs)* 1989; 2: 79-83.
- Bonicatto S, Alvarez P, Soria J, Fidalgo F. Incidencia de patología oncológica en la Pcia de Bs. As. resultados de un registro poblacional. *Oncología Clínica* 1996; 1: 37 (abstract 33).
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
- O'Reilly S, Forastiere AA. Is surgery necessary with multimodality treatment of esophageal cancer?. *Ann Oncol* 1995; 6: 519-521.
- Muller JM, Erasmi H, Steiner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 845-853.
- Gaspar LE. Radiation therapy for esophageal cancer: improving the therapeutic ratio. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 192-201.
- Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, et al. Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: A RTOG study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988; 14: 33-5.
- Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, et al. Non operative therapy for squamous cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 365-70.
- Haller DG. Treatments for esophageal cancer. Editorial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1629-1631.
- Esophagus. In: Manual for staging of cancer. Beahrs OH, et al. (eds) 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1988: 63-7.
- Roth JA, Putnam JB Jr. Surgery for cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21:453-61.
- Badaloni A. Relato Oficial de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica en el Congreso Argentino de Cirugía, BS AS. *Rev Argent Cirugía* (en prensa).
- Tytgat KMAS, Tytgat GNJ. Esophageal carcinoma. *Hepato Gastroenterol* 1990; 37: 353-87.
- Lambert R. Palliation of carcinoma of the esophagus: is there a hope for cure? *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S27-S40.
- Smalley SR, Gunderson LL, Reddy EK, et al. Radiotherapy alone in esophageal carcinoma: Current management and future directions of adjuvant, curative and palliative approaches. *Semin Oncol* 1994; 21: 467-73.
- Roth JA, Putnam JB, Lichter AS, Forastiere AA. Cancer of the esophagus. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia JB Lippincott, 1993; 776-817.
- Ilson DH, Kelsen DP. Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 493-507.
- Castillo Odena MS, Carraro S, Roca E, et al. Quimioterapia y radioterapia concurrentes en pacientes añosos con tumores gastrointestinales localmente avanzados. *Oncología Clínica* 1996; 1: 49.
- Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multi-center study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The Second Scandinavian Trial in Esophageal Cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-1109.
- Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Post operative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle & lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gyne & Obst* 1991; 173: 123-130.
- Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: Results and commentary. *Semin Oncol* 1994; 21: 474-82.
- Kelsen D, Hillaris B, Coonley C, et al. Cisplatin, vindesine and bleomycin chemotherapy of local regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 1983; 75: 645-52.
- Hilgenberg AD, Carey RW, Wilkins EW, et al. Pre operative chemotherapy, surgical resection and selective post operative therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 357-63.
- Forastiere AA. Treatment of locoregional esophageal cancer. *Semin Oncol* 1992; 19: 57-63.
- Coia LR. Esophageal Cancer. ASTRO Refresher Course 1995; 411: 14-17.
- Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al. Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987; 5: 622-28.
- Bates BA, Dettlerbeck FC, Bernard SA, et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 156-63.
- Urba SG, Orringer M, Turrisi R, et al. A randomized trial comparing transhiatal esophagectomy to preoperative concurrent chemoradiation followed by esophagectomy in locoregional esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 199.
- Urba SG. Comunicación personal. Jornadas Internacionales del Hospital Municipal de Gastroenterología. Bs As. 12 de abril de 1996.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-67.
- John MJ, Flam MS. Esophagus. In Chemoradiation. John MJ, et al (eds). Malvern: Lea and Febiger, 1993; 285-302.
- Cola LR, Engstrom PF, Paul AR, et al. Long term results of infusional 5 FU, mitomycin C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 29-36.
- Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Superiority of chemoradiation versus radiotherapy in patients with esophageal cancer. Final report of an Intergroup randomized and confirmed study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 206 (abstract 464).
- Minsky BD, Neuberger D, Kelsen D, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus: A preliminary analysis of the phase II Intergroup trial 0122. *J Clin Oncol* 1996; 14: 149-55.
- Roca E, De Simone G, Kolliar M, et al. Multimodal

- treatment for loco-regional epidermoid carcinoma of the esophagus (ECE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6: 88 (abstract 344).
36. Roca E, Pennella E, Sardi M, et al. Combined intensive chemoradiation for organ preservation in patients with resectable and non resectable oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32: 429-32.
 37. Titgat GNJ, Bartelsman JFEW, Vermeyden JR. Dilatation and prosthesis for obstructing esophago-gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin NA* 1992; 2: 415-32.
 38. Cusumano A, Ruol A, Segalin A, et al. Push-through intubation: effective palliation in 409 patients with cancer of the esophagus and cardia. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 1010-4.
 39. Sargeant IR, Thorpe S, Bown SG. Cuffed esophageal prosthesis: a useful device in desperate situation in esophageal malignancy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 669-675.
 40. Alderson D, Wright PD. Laser recanalization versus endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia. *Br J Surg* 1990; 31: 252-8.
 41. Overholt BF. Photodynamic therapy and thermal treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc Clin NA* 1992; 2: 433-55.
 42. Nwokolo CU, Payne-James JJ, Silk DBA, et al. Palliation of malignant dysphagia by ethanol induced tumor necrosis. *Gut* 1994; 35: 299-303.

¡Cuan fugitivos son los deseos y los esfuerzos del hombre!

¡Cuan corta es su vida!

Y en consecuencia, cuan limitados son los logros que puede alcanzar, cuando se los compara con los acumulados por la Naturaleza a lo largo de los tiempos geológicos.

Charles R. Darwin (1809 - 1882)