

Nuevas técnicas para detección temprana y tratamiento del cáncer de esófago

Mayor M.C. José Julián **Alcocer-Macías***, Mayor M.C. Miguel Ángel **Padilla-González****,
Cor. M.C. Jorge **Cogordan-Colo*****

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. La incidencia de cáncer esofágico en Estados Unidos de Norteamérica y otros países del mundo se ha incrementado en los últimos años. Dado que el resultado obtenido en la detección temprana y tratamiento del cáncer esofágico no ha sido satisfactoria, recientes investigaciones se han enfocado en técnicas de biología molecular, medicina nuclear, terapia fotodinámica y cirugía de mínima invasión.

Palabras clave: Neoplasia, esofágico, tratamiento, fotodinámica, mínima invasión.

Introducción

El carcinoma de esófago constituye 1.5% de todos los cánceres invasores y ésta es una de las neoplasias más letales.¹ La incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en años recientes. En los Estados Unidos se han estimado 12 300 nuevos casos por año de los cuales mueren 11 200 ese mismo año.² Teniendo en la actualidad una sobrevida a cinco años de entre 4 y 6%.³ Histológicamente los carcinomas de esófago se dividen usualmente en carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas.⁴ Recientes estudios muestran que no hay diferencia significativa entre estos dos tipos celulares y la respuesta al tratamiento o sobrevida a largo plazo. Este artículo revisa algunas de las nuevas áreas de investigación por medio de las cuales se intenta mejorar la detección temprana y tratamiento del cáncer esofágico.

SUMMARY. The incidence of esophageal cancer in the United States of North America and other countries in the world has been increasing in recent years. Since early discover and therapy for esophageal cancer has produced discouraging results, recent investigations have focused on molecular biological techniques, nuclear medicine, photodynamic therapy and minimally invasive surgery.

Key words: Esophageal neoplasm, therapy, photodynamic, minimally invasive.

Técnicas de biología molecular

A) Técnica de transcriptasa-polimerasa reversa reacción en cadena. Algunos estudios previos han demostrado que los niveles de antígeno carcinoembrionario en suero se encuentran elevados en pacientes con tumores del tracto gastrointestinal. También se han encontrado niveles elevados de este antígeno en pacientes con enfermedad recurrente en etapa subclínica portadores de cáncer esofágico.⁵ Recientes investigaciones sugieren que la técnica de transcriptasa-polimerasa reversa puede ser usada para detectar el antígeno carcinoembrionario en ganglios linfáticos, siendo este un marcador de metástasis en malignidades del tracto gastrointestinal.

Estudios preliminares han mostrado actualmente que la técnica de transcriptasa-polimerasa reversa identifica al ARN mensajero específico para el antígeno carcinoembrionario en ganglios linfáticos y que puede ser detectado antes de que haya evidencia de metástasis.⁶ Existen estudios en donde el antígeno carcinoembrionario de ganglios linfáticos ha sido detectado por técnica de transcriptasa-polimerasa reversa en pacientes portadores de carcinoma de esófago, gástrico, colorrectal y de mama. Pero no ha sucedido así en casos de padecimientos benignos.⁶ Otros estudios sugieren que la técnica de transcriptasa-polimerasa puede ser un método sensible y específico para detección temprana de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer esofágico. El resultado de este estudio puede ser aplicado para estadificación pretratamiento, estrategias de tratamiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.⁶

B) Citometría de flujo. Otra técnica que permite la detección temprana de anomalías genéticas en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer esofágico es la citometría de flujo.

* Jefe de sala de Cirugía Cardiovascular, Hospital central Militar (HCM)

** Adjunto a sala de Cardiotórax, HCM.

*** Jefe del Servicio de Cirugía Cardiotorácica y Vascular HCM.

Correspondencia:

Mayor M.C. José Julián Alcocer-Macías
Servicio de Cirugía Cardiotorácica
Sala de Cardiovascular 2° piso 3ª sección
Hospital Central Militar
Av. Manuel Avila Camacho esq. Ejército Nacional
Lomas de Sotelo, México, D.F., C.P. 11250
Tel: 5557-3100. Ext. 1394. Fax: 5386-1421

Recibido: Noviembre 15, 2000.

Aceptado: Enero 29, 2001.

Muestras celulares obtenidas por cepillado de tejido pueden ser analizadas en sus características displásicas tales como aneuploidia.⁷ La gran mayoría de adenocarcinomas de esófago son aneuploides y la examinación citológica de una muestra obtenida del cepillado de mucosa esofágica puede identificar células displásicas previo al diagnóstico histológico de carcinoma. En estudios prospectivos recientes se han evaluado pacientes con esófago de Barrett realizando estudio histológico y por citometría de flujo. En estos pacientes se ha observado que cuando por citometría de flujo se identificó aneuploidia, algunos de ellos progresaron hacia una displasia de alto grado o un carcinoma.

Reid⁷ menciona un estudio con 62 pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett de los cuales a 13 se diagnosticó aneuploidia por citometría de flujo y de estos pacientes nueve progresaron a carcinoma esofágico o displasia de alto grado. De los 49 pacientes restantes que fueron negativos a la citometría de flujo no progresaron ni a carcinoma ni a displasia de alto grado.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET), es un nuevo método utilizado en medicina nuclear para valorar el metabolismo de tejidos. El incremento en la demanda metabólica de tumores puede ser visualizado por incremento en la salida de positrones emitidos por la ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG), la distribución de la FDG ayuda a distinguir entre tejido benigno y maligno.⁸ En artículos recientes se menciona que la PET es capaz de detectar tumores primarios y metástasis a nivel ganglionar.⁹ Luketich¹⁰ cirujano torácico de la Universidad de Pittsburgh investiga el papel que juega la PET como un método no invasivo para valorar sitios potenciales de metástasis locales o distantes en pacientes con cáncer esofágico. Pacientes con cáncer esofágico deben ser evaluados con PET en el preoperatorio, esto además de los estudios de rastreo convencionales como son tomografía torácica y abdominal, gammagrama óseo, ultrasonido endoscópico y estadificación quirúrgica. Luketich menciona dos casos de pacientes portadores de cáncer esofágico en los cuales el estudio de ultrasonido, tomografía axial computada y gammagrama óseo fueron negativos a metástasis, sin embargo, en el primer caso la PET reveló metástasis en ganglios celiacos los cuales se confirmaron por excisión ganglionar para estadificación por vía laparoscópica.

En el segundo caso la PET reveló metástasis a nivel hepático y de igual manera se confirmó por biopsia laparoscópica que había metástasis hepáticas. Por lo que se ha observado que la tomografía por emisión de positrones es más sensible que los estudios de extensión convencionales en la detección de metástasis locales o a distancia.

Terapia fotodinámica

El desarrollo de la terapia fotodinámica (photodynamic therapy/PDT), nos permite aplicar un nuevo método para tra-

tamiento del cáncer esofágico. La terapia fotodinámica incluye un agente fotosensible (photofrin) el cual es fijado por las células tumorales, y éste cuando se expone a una luz de longitud de onda apropiada (láser), da lugar a radicales de oxígeno tóxicos que resultan en muerte celular. Para aplicación de la PDT recientemente en Estados Unidos la Federal Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer medicamento fotosensible para aplicación endovenosa. Este medicamento es una mezcla de oligómeros formado de éter y éster unidos a ocho porfirinas. La terapia fotodinámica con photofrin es la primera combinación terapéutica de una droga y luz láser.¹¹ El primer paso de tratamiento consiste en aplicación endovenosa de photofrin a dosis de 2 mg/kg, el segundo paso consiste en la aplicación de luz láser al tercer día de la aplicación de photofrin. Esta luz es liberada a una longitud de onda de 630 nm, por una fibra óptica la cual se pasa por un endoscopio o broncoscopio y que le da al procedimiento similitud con cualquier endoscopia de rutina. La terapia fotodinámica puede ser utilizada para el tratamiento del carcinoma de esófago con mínimas complicaciones y puede ser considerado tratamiento alternativo para pacientes con esófago de Barrett con displasia severa o pacientes considerados para cirugía con carcinoma en estadio I con muy alto riesgo quirúrgico. Por otro lado, es un método eficaz como paliativo en cáncer esofágico no curable y sus resultados son igual o superiores que los reportados por la mayoría de los regímenes de tratamientos convencionales.¹²

Sus ventajas son técnicamente fácil de aplicar, destrucción selectiva del tumor, puede ser aplicada con anestesia local o regional, se puede combinar con otro tipo de tratamientos como stents, quimioterapia o radioterapia y cirugía.¹³

Cirugía de mínima invasión

La aplicación de técnicas quirúrgicas de mínima invasión para estadificar y resear el cáncer esofágico han sido investigadas recientemente. Avances en cirugía laparoscópica y toracoscopia han hecho posible realizar la esofagectomía total endoscópica. Actualmente existen nueve series en la literatura que han reportado resultados obtenidos en esofagectomías con toracoscopia videoasistida,¹⁴ pero ninguno de estos reportes menciona la esofagectomía total endoscópica. Sin embargo Nguyen y cols. presentaron en abril de 1998 en la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal 15 casos de esofagectomía total por vía toracoscópica y laparoscópica combinada, con anastomosis cervical. La técnica consiste en realizar la movilización del esófago por toracoscopia en hemitórax derecho y posteriormente por vía laparoscópica preparar el tubo gástrico para al final realizar una pequeña incisión transversa cervical y anastomosar el tubo gástrico con el esófago cervical vía manual o con engrapadora.¹⁵

Esta técnica se está aplicando en pacientes con esófago de Barrett con alto grado de displasia, carcinoma *in situ* y lesiones en etapas tempranas T1. Esta técnica requiere de instrumentación apropiada, entrenamiento avanzado en ci-

rugía endoscópica y conocimiento de la técnica para esofagectomía abierta. De Paula confirma que esta técnica puede ser segura y realizarse en centros con experiencia en cirugía de mínima invasión. La esofagectomía por mínima invasión representa una alternativa a la técnica convencional abierta y será necesario esperar más estudios prospectivos para determinar las ventajas sobre el procedimiento convencional. El desarrollo de nueva tecnología quirúrgica y de habilidades en este tipo de procedimientos complejos de mínima invasión permitirá disminuir el tiempo quirúrgico y las complicaciones de este tipo de cirugías.¹⁶

Conclusión

Este tipo de técnicas permiten, por un lado, la detección temprana de cáncer esofágico, metástasis, o ambas, con lo que podemos iniciar el tratamiento médico o quirúrgico más temprano. Por otro lado, contar con tecnología como la terapia fotodinámica o cirugía de mínima invasión nos permiten realizar procedimientos curativos o paliativos en esta enfermedad, siendo menos agresivos y mejorando la calidad de vida del paciente con disminución de la morbilidad que de por sí es muy alta. Esperamos que en el futuro no muy lejano contemos con toda esta tecnología moderna y poder ofrecer a nuestros pacientes otras nuevas opciones de evaluación y tratamiento.

Referencias

1. Stein HJ. Esophageal cancer: Screening and surveillance. *Dis Esoph* 1996; 9(suppl 1): 3-19.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 65: 5-27.
3. Earlam R, Cunha-Melo Jr. Oesophageal squamous cell carcinoma I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-90.
4. Brown LM, Hoover RN, Greenberg RS, et al. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1340-5.
5. Clark GW, Ireland AP, Hagen JA et al. Carcinoembryonic antigen measurements in the management of esophageal cancer: An indicator of subclinical recurrence. *Am J Surg* 1995; 170: 597-600.
6. Mori M, Mimori K, Inoue H, et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995; 55: 3417-20.
7. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, et al. Flow cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: Prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology* 1992; 102(4 pt 1): 1212-9.
8. Fukunaga T, Enomoto K, Okazumi S, et al. Analysis of glucose metabolism in patients with esophageal cancer by PET: Estimation of hexokinase activity in the tumor and usefulness for clinical assessment using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (in Japanese). *J Jpn Surg Soc* 1994; 95: 317-25.
9. Yasuda S, Raja S, Hubner KF. Application of whole-body positron emission tomography in the imaging of esophageal cancer: report on a case. *Surg Today* 1995; 25: 251-4.
10. Luketich JD. PET scan-directed minimally invasive surgical staging of esophageal carcinoma. Presented at minimally invasive thoracic surgery interest group international symposium. Boston, September 1996.
11. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology. Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-56.
12. Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: Clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1719-89.
13. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-56.
14. Azagra JS, Ceuterick M, Goergen M et al. Thoracoscopy in esophagectomy for esophageal cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 320-1.
15. Cuschieri A. Thorascopic subtotal oesophagectomy. *Endo Surg Allied Technol* 1994; 2: 21-5.
16. Gossot D, Cattani P, Fritsch S, et al. Can the morbidity of esophagectomy be reduced by the thorascopic approach? *Surg Endosc* 1995; 9: 1113-5.