

Nuevas perspectivas terapéuticas en el esófago de Barrett

A. Lanas

Sección de Gastroenterología Oncológica. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. España.

CÁNCER DE ESÓFAGO Y ESÓFAGO DE BARRETT: DOS ENTIDADES EN ASCENSO

La incidencia de adenocarcinoma de esófago ha aumentando de forma muy importante en el mundo occidental desde 1970. La causa de este aumento no se conoce, pero se cree directamente relacionada con el aumento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico¹. Se considera que un 6-14% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico desarrolla esófago de Barrett y que un 0,5-1% de éstos desarrollan un adenocarcinoma². La mayor parte de los adenocarcinomas de esófago se desarrollan a partir del esófago de Barrett (EB), lesión en la que el epitelio escamoso esofágico normal se transforma en otro columnar con metaplasia intestinal como consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico^{1,3}. La prevalencia del diagnóstico del EB ha aumentado de forma importante en los últimos años. Un estudio reciente llevado a cabo en nuestro país señala que la incidencia bruta del diagnóstico de EB aumentó 19 veces, desde 1,5/100.000 personas y año en el trienio 1976-1978 hasta 28,5/100.000 en 1999-2001. En este período la misma tasa ajustada por edad y sexo se multiplicó por 15,7, mientras que las fibrogastroskopias sólo crecieron 1,9 veces. La prevalencia bruta de diagnósticos de EB se incrementó desde 12/100.000 personas y año en 1985 hasta 155/100.000 en 2001. La prevalencia de segmento corto de esófago de Barrett (< 3 cm) en 2001 fue de 99/100.000⁴. El aumento espectacular en la frecuencia del diagnóstico del EB observado en los últimos años obedece a varios factores, entre los que se encuentran el aumento del número de exploraciones endoscópicas, la mejor identificación de casos con segmento metaplásico corto (< 3 cm), denominado EB corto, y el incremento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población.

EL ESÓFAGO DE BARRETT, UNA LESIÓN PREMALIGNA QUE SE PUEDE TRATAR

Hoy se acepta que el desarrollo de adenocarcinoma de esófago se produce como consecuencia del reflujo gastro-

esofágico que induce una transformación morfológica progresiva de un epitelio normal a uno columnar con metaplasia intestinal, que tras sufrir progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado pasa a carcinoma intramucoso y finalmente carcinoma invasivo^{3,5}. Esta progresión se acompaña de una serie de lesiones genéticas que pueden condicionar la irreversibilidad del proceso y que, entre otros fenómenos, incluyen la inactivación de genes supresores de tumores (*p16*, *p53*, *APC*), a través de mecanismos entre los que figuran la pérdida de heterocigosidad, mutación o hipermetilación de los promotores de los genes⁵. Uno de los fenómenos que ocurren temprano en este proceso es la mutación del gen *p16* (85% de los casos) y la sobreexpresión de la ciclooxigenasa 2 (*COX-2*) que se correlaciona en frecuencia e intensidad con la progresión neoplásica⁶. La sobreexpresión de esta enzima se asocia a hiperproliferación e inhibición de apoptosis celular, y su inhibición constituye una de las bases de quimiopreprofilaxis en el tubo digestivo. Otros fenómenos como la sobreexpresión de factores proangiogénicos como el VEGF ocurren ya a este nivel. Más tarde parece producirse la inactivación del gen proapoptótico *p53*, que, de forma contraria al *p16*, no se suele detectar en mucosa de EB no displásica⁷. La mutación del gen *APC* se observa en el 40% de los casos de EB y en el 92% de los casos que han evolucionado a cáncer. La proliferación celular de estos clones conduce a la existencia de poblaciones celulares tetraploides o aneuploides que pueden detectarse mediante citometría de flujo, la cual parece tener una mayor capacidad predictiva de evolución a adenocarcinoma que el estudio histológico, que es más dependiente del observador⁸.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

A pesar de que a día de hoy existen importantes lagunas en el tratamiento del paciente con esófago de Barrett y existen preguntas sin respuestas que afectan a la definición de cuál es la mejor estrategia de vigilancia y cuál es

la más coste-efectiva en términos de prevención del desarrollo de adenocarcinoma, no es menos cierto que los pacientes bajo vigilancia endoscópica tienen mayores probabilidades de sobrevivir al cáncer, gracias a un diagnóstico temprano y al tratamiento de las lesiones displásicas^{1,9}. A la vista de las evidencias que señalan que el control del reflujo gastroesofágico mediante terapia médica o cirugía antirreflujo no evita la progresión a cáncer del epitelio del EB^{1,9,10}, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas de prevención que pueden resumirse en dos: tratamientos endoscópicos y quimioprofilaxis.

Tratamiento endoscópico

Es la terapia más desarrollada en este momento y su objetivo es la eliminación o ablación de la mucosa metaplásica con posterior reepitelización con epitelio escamoso en un ambiente libre de ácido. Aunque esta terapia se está utilizando en algunos centros de investigación para tratar todo tipo de pacientes con EB, su indicación fundamental se centra en el paciente con displasia, especialmente displasia grave confirmada en el seguimiento, que presenta contraindicación para cirugía reglada. No en vano se ha de recordar que hay series que señalan que hasta en un 40% de los casos que se presentan con displasia de alto grado existe ya carcinoma en algún punto de la pared del esófago^{1,9,11}. La progresión y mejora de las técnicas endoscópicas podrían hacer cambiar en un futuro próximo esta aproximación clínica, de manera que la terapia endoscópica podría ampliar sus indicaciones desplazando en parte a la cirugía para el tratamiento de la displasia grave y el cáncer intramucoso, o incluso antes de que estas situaciones ocurriesen. Sin embargo, quedan por responder muchos interrogantes y su papel dentro del contexto global del tratamiento del paciente con EB está por definir. Las diferentes modalidades de terapia endoscópica se encuentran resumidas en la tabla I. De entre ellas, la resección mucosa está ganando adeptos, ya que permite una mejor evaluación histológica además de llevarse todo el tejido sospechoso. Uno de los problemas que existen con las otras terapias endoscópicas ablativas (terapia térmica o fotodinámica) es que pueden quedar restos de epitelio columnar por debajo del epitelio escamoso que recubre la superficie tras el tratamiento¹²⁻¹⁵. Finalmente, los resultados de estos tratamientos a largo plazo están por determinar y se ha de señalar que se asocian también a complicaciones que incluyen estenosis, hemorragia y perforación.

Quimioprofilaxis

Una de las áreas en expansión en la prevención del cáncer gastrointestinal es la quimioprevención, y el cáncer de esófago no está fuera de esta tendencia. Ya se ha señalado que el EB y el cáncer de esófago se asocian a sobreexpresión de la COX-2⁶. La inhibición de la actividad

TABLA I. Tipos de terapia actual o en evaluación para prevenir el desarrollo de adenocarcinoma en el esófago de Barrett

Terapia de base
Dosis altas de inhibidores de la bomba de protones o cirugía antirreflujo + seguimiento endoscópico
Terapias endoscópicas
Térmica
Electrocoagulación multipolar
Coagulación con argón
Láser: Nd:YAG, argón, fosfato potásico de titanilo (KTP)
Sonda de calor
Mecánica
Resección mucosa endoscópica
Biopsia con pinza Jumbo
Fotodinámica
5-aminolevulínico
Derivados hematoporfirínicos
Porfímeros sódicos
Otras
Crioterapia, ultrasonidos
Terapias farmacológicas: quimioprevención
Antiinflamatorios no esteroides (AINE)
Inhibidores selectivos de la COX-2: coxibs
Antiestrógenos
Barredores de radicales libres (SOD)

de la COX-2 constituye un arma terapéutica que se está evaluando actualmente. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la utilización de antiinflamatorios no esteroides y aspirina se asocia a reducción del riesgo de padecer cáncer de esófago¹⁶, y en estudios de carcinogénesis esofágica inducida experimentalmente la indometacina ha demostrado actividad antitumoral¹⁷. En líneas celulares de cáncer de esófago se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 inhibe la síntesis de prostaglandina E2, así como la proliferación celular¹⁸. Muy recientemente se ha demostrado en un modelo de Barrett y adenocarcinoma de esófago en ratas, mediante esofagoyeyunostomía, que la inhibición de la COX-2 con MF-tricliclic y sulindac disminuye significativamente la aparición y el riesgo de cáncer¹⁹. Finalmente, en humanos se ha demostrado que la administración de 25 mg/día de rofecoxib durante 10 días es capaz de disminuir la proliferación celular en un 62,5% en el EB, así como la expresión y actividad de la COX-2²⁰. En estos momentos existen varios ensayos en caminados a evaluar el efecto de los coxibs en la evolución de la displasia o proliferación celular en pacientes con EB. Además de los antiinflamatorios no esteroides o los inhibidores selectivos de la COX-2, existen otras potenciales opciones que precisan evaluación. Diversos estudios experimentales han demostrado que los radicales libres están involucrados en la patogenia del EB y del adenocarcinoma²¹. Experimentalmente hemos demostrado en nuestro laboratorio que los barredores de radicales libres reducen también el riesgo de adenocarcinoma de esófago en rata. No existen estudios en el humano. Finalmente, la demostración de la existencia de receptores para estrógenos en la mayor parte de las células metaplásicas del EB, con/sin displasia, ha planteado la posibilidad de utilizar antiestrógenos como el tamoxifeno en el tratamiento y la prevención de la evolución de esta enfermedad a adenocarcinoma²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-42.
2. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
3. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RKH. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-85.
4. Alcedo J, Lanas A, Ferrández A, Sopena F, Arenas J. Trends in the epidemiology and outcome of Barrett's esophagus in Spain. *Gut* 2002;51(Suppl 3):27.
5. Morales C, Souza RF, Spechler SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2002;360:1587-89.
6. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary B, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: *ex vivo* induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-96.
7. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1355-62.
8. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.
9. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
10. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-93.
11. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-90.
12. Sharma P. An update on strategies for eradication of Barrett's mucosa. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):147-52.
13. Van den Boogert J, Van Hillegersberg R, Siersema PD, De Bruin RWF, Tilanus HW. Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1153-60.
14. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999;49:1-7.
15. Pacifico RJ, Wang KK. Role of mucosal ablative therapy in the treatment of the columnar-lined esophagus. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:185-203.
16. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *Br Med J* 2000;320:1642-6.
17. Morgan GP, Williams JG. Tumouricidal effect of indomethacin in the esophagus. *Postgrad Med J* 1993;69:960.
18. Buttar NS, Wang KK, Anderson MA, Dierkhising RA, Pacifico RJ, Krishnadath KK, et al. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition in Barrett's esophagus epithelium: an *in vitro* study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:422-9.
19. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-12.
20. Kaur BS, Khamnehei N, Iravani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;123:60-7.
21. Lanas A, Soteras F, Jiménez P, Fiteni I, Piazuelo E, Royo Y, Ortego J, et al. Superoxide anion and nitric oxide in high-grade esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits. *Dig Dis Sci* 2001;46:2733-43.
22. Akgun H, Lechago J, Younes M. Estrogen receptor-beta is expressed in Barrett's metaplasia and associated adenocarcinoma of the esophagus. *Anticancer Res* 2002;22:1459-61.