

Adenocarcinoma esofágico y esófago de Barrett. Adenocarcinoma gástrico y *Helicobacter pylori*

Montserrat Andreu Garcia

Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Gastroenterología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

RESUMEN

En las últimas dos décadas se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de cáncer de esófago, especialmente los adenocarcinomas localizados en la unión esofagogastrica, mientras que la incidencia de cáncer gástrico se ha reducido en las últimas décadas, aunque este decremento presenta gran variabilidad geográfica, países como Chile, Colombia o Irlanda mantienen una prevalencia alta y la afección sigue siendo la neoplasia más frecuente en ambos sexos en regiones como China o Japón. Entre todos los trabajos presentados en el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) sobre prevención y tratamiento del cáncer gastroesofágico, destacan las siguientes aportaciones.

En el esófago de Barrett (EB), deben mejorarse la implementación del uso de las guías clínicas para incrementar su aplicación en la prevención y la vigilancia del trastorno; el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) no parece reducir el riesgo de cáncer esofágico; la terapia endoscópica del cáncer intramucoso mediante resección completa de la mucosa es efectiva. Respecto al cáncer gástrico en presencia de *Helicobacter pylori*, eliminarlo previene el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico en pacientes tratados de un primer adenocarcinoma intramucoso mediante resección endoscópica. Los pacientes con linfoma MALT tienen un riesgo de contraer cáncer gástrico que es 6 veces el de la población general. La terapia fotodinámica puede ser una alternativa para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico «no visible», siempre seguida de controles endoscópicos.

Palabras clave: Esófago de Barrett. Cáncer de esófago. Adenocarcinoma de esófago. Cáncer gástrico. Adenocarcinoma gástrico. *Helicobacter pylori*. Linfoma MALT.

ABSTRACT

In the last two decades, the incidence of esophageal cancer has progressively increased, especially that of adenocarcinomas localized in the esophagogastric junction. The incidence of gastric cancer has decreased in the last few decades, although this decrease shows wide geographical variations. Thus, the prevalence of gastric cancer continues to be high in countries such as Chile, Colombia and Ireland and this disease remains the most frequent neoplasm in both sexes in China and Japan. In the meeting of the American Gastroenterological Association, notable among all the studies presented on the prevention and treatment of esophageal and gastric cancer were the following contributions: the use of clinical practice guidelines for the prevention and surveillance of Barrett's esophagus (BE) should be improved; treatment with proton pump inhibitors does not seem to reduce the risk of esophageal cancer; endoscopic therapy of intramucosal cancer through complete mucosal resection is effective; *Helicobacter pylori* eradication prevents the development of metachronous gastric cancer in patients treated for a first intramucosal adenocarcinoma through endoscopic resection; the risk of developing gastric cancer is 6 times higher in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma than in the general population; and photodynamic therapy may be an alternative for the treatment of "invisible" gastric adenocarcinoma, which should be followed-up endoscopically.

Key words: Barrett's esophagus, esophageal cancer, esophageal adenocarcinoma, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, *Helicobacter pylori*, MALT lymphoma.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de esófago y estómago supone un problema de salud pública, dado que en las últimas décadas se ha observado un aumento progresivo en su incidencia en los países occidentales, especialmente los adenocarcinomas localizados en la unión esofagogastrica¹. El

Correspondencia: Dra. M. Andreu Garcia.
Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Gastroenterología.
Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: mandreu@imas.imim.es

sexo masculino, la raza blanca, la obesidad y el tabaquismo son conocidos factores de riesgo de este tipo de cánceres, pero hay suficiente evidencia de un número importante de estos tumores se originan en el esófago de Barrett (EB) con metaplasia intestinal, con una incidencia de 6,5 casos de cáncer cada 100 pacientes y año². Aunque el EB está bien caracterizado, la vía exacta por la que puede evolucionar a la malignidad todavía es desconocida, lo cual hace necesario seguir y tratar adecuadamente a estos pacientes, especialmente aquellos con metaplasia intestinal y displasia³. Es en este tipo de epitelio donde ocurre la progresión a adenocarcinoma. Se produce metaplasia intestinal del esófago en un 80-100% de los cánceres tipo I y en al menos el 40% del tipo II. En un estudio de cohortes en el que se siguió a cerca de 3.000 casos con EB, la incidencia total de adenocarcinoma esofágico (por cada año de seguimiento) fue del 0,26%; en pacientes con metaplasia intestinal, el riesgo fue del 0,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,26-0,59) y en pacientes sin metaplasia intestinal el riesgo fue del 0,06% (IC del 95%, 0-0,32). En otras palabras, sin metaplasia, el riesgo de adenocarcinoma de esófago sobre EB no es significativamente superior al de la población normal⁴. La posición estratégica de la región gastroesofágica influye en la necesidad de definir adecuadamente el tipo de acceso requerido para cada lesión, la extensión y el tipo de resección y la linfadenectomía necesaria.

PREVENCIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

En la última década las sociedades científicas han promovido el cribado de los casos con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de larga evolución, mediante endoscopia digestiva alta (EDA), para identificar los casos con EB, así como la vigilancia del EB para identificar displasia de alto grado (DAG) o adenocarcinoma en una fase precoz. Un ejemplo de ello es la guía publicada por The American College of Gastroenterology, en la que se propone el seguimiento mediante endoscopia y biopsias, con intervalos que oscilan entre 3 meses y 1 año según los pacientes presenten displasia de alto o de bajo grado. En los casos sin displasia, los intervalos recomendados son mayores⁵. En estas guías queda bien especificado el número de biopsias que se debe obtener, ya que la distribución de la metaplasia intestinal en el epitelio columnar puede ser parcheada y, por lo tanto, han de ser suficientes para evitar resultados falsamente negativos. La aplicación de las nuevas tecnologías endoscópicas, sin lugar a dudas, modificará los algoritmos de diagnóstico y seguimiento. Como ejemplo, el reciente estudio publicado en *Gastroenterology*, en el que se demuestra que la endoscopia de alta resolución con *narrow band imaging* (NBI), utilizada en la vigilancia de pacientes con EB, detecta un significativamente mayor número de displasias con menor número de biopsias que la endoscopia convencional⁶. Algunos estudios han registrado una mayor supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de esófago diagnosti-

cado durante el cribado o la vigilancia de la ERGE o del EB. En el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) de 2008, se presentó un estudio realizado con 2.754 adenocarcinomas de esófago incluidos en el registro de base poblacional SEER (<http://ser.cancer.gov/registries>) en el que se evaluó el estadio del tumor y la supervivencia según tuvieran o no una EDA realizada en los 3 años previos al diagnóstico de la neoplasia. Sólo el 11,5% tenía antecedentes de una EDA, el 8,1% tenían antecedentes de EB y el 22,4%, de ERGE. Los autores concluyen que, a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, únicamente en una minoría de casos se realiza una endoscopia para el seguimiento de EB o ERGE. Los casos ya diagnosticados de EB presentaron una mayor supervivencia, lo que indica que la identificación de grupos con elevado riesgo de cáncer esofágico mejora la evolución, probablemente porque mejoran las estrategias de vigilancia⁷. Los mismos autores revisaron en el registro poblacional SEER el impacto del uso de las guías de vigilancia para el EB, mediante la realización de EDA para la detección precoz del cáncer de esófago. Seleccionaron los casos con adenocarcinoma de esófago diagnosticados entre 1994 y 2002, y se identificó el número de casos en que se había realizado una EDA antes del diagnóstico de cáncer. El incremento progresivo de EDA en el periodo estudiado fue muy modesto, y no se observó ningún cambio en la supervivencia ni en la detección precoz de las neoplasias, lo que indica que se debe mejorar las estrategias para la implementación de las guías clínicas⁸. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) parece asociarse a bajo grado de displasia en pacientes con EB⁹. Igualmente, los pacientes tratados durante largo tiempo con inhibidores H₂ –que controla de forma parcial el pH gástrico y, por lo tanto, el reflujo ácido– muestran un incremento significativo del índice de proliferación del tejido con metaplasia, mientras que los pacientes controlados con IBP no muestran cambios en la proliferación de la metaplasia¹⁰. Se trata de estudios no contrastados y, por lo tanto, se desconoce qué significado tienen los cambios en la proliferación metaplásica y el curso de la enfermedad. En San Diego se presentaron los resultados de un estudio de casos y controles para valorar el efecto de los IBP administrados durante más de 1 año y el desarrollo de adenocarcinoma de esófago en pacientes diagnosticados de EB y seguidos durante 1 año, sin encontrar una clara reducción del riesgo de cáncer en los casos tratados con IBP, aunque los autores exponen que el tratamiento con IBP tan sólo cubrió el 60% del tiempo en el que los pacientes habían sido diagnosticados de EB¹¹.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA INTRAMUCOSO EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

Los tratamientos propuestos en la DAG y el carcinoma intramucoso (CIM) asociado al EB incluyen la esofagectomía y distintas técnicas endoscópicas, de las que se ha demostrado una eficacia similar. La invasión de la submucosa confiere un riesgo de metástasis ganglionares del 20%, por lo que puede ser un criterio para seleccionar

el tipo de tratamiento a seguir. En el congreso de San Diego se presentó un estudio en el que se evaluaron 60 piezas de esofagectomía indicada como tratamiento de DAG (41 casos) o CIM (19). En 4 (6,7%) casos se identificó invasión de la submucosa y en 1 caso, afección ganglionar. En los 4 (100%) casos, la zona de displasia tenía un aspecto nodular, mientras que, de los casos con CIM sin afección de la submucosa, sólo un 40% tenía aspecto nodular ($p = 0,03$). Los autores concluyen que la terapia endoscópica es una alternativa razonable para el subgrupo de pacientes con EB, DAG y CIM sin lesión nodular endoscópica¹².

De todas las terapias endoscópicas para el tratamiento de la DAG y el CIM en el EB, se ha propuesto la resección endoscópica completa de la mucosa o la resección de las zonas sospechosas seguida de ablación. En el congreso de San Diego se presentó la revisión de 127 biopsias correspondientes a 21 pacientes afectados de EB con DAG o CIM tratados mediante resección de la mucosa esofágica. En las muestras se analizó la displasia, el cáncer y el grado de invasión, correlacionando el grado de modularidad endoscópica con la presencia de carcinoma. Las zonas con mucosa nodular escondían carcinomas con mayor frecuencia que las zonas sin mucosa nodular (*odds ratio* [OR] = 6,5; IC del 95%, 2,2-19). No obstante, se identificó CIM en el 7% de los casos sin lesiones nodulares. Los autores concluyen que la estrategia terapéutica de resección endoscópica seleccionando la mucosa nodular seguida de ablación puede ser insuficiente para alcanzar la curación local y que la resección endoscópica completa de la mucosa permite, además, un estudio completo de la mucosa afecta por el EB¹³. En otra serie analizaron a 44 pacientes con EB y DAG o CIM que fueron igualmente tratados mediante resección endoscópica de la mucosa, en 3 (6,8%) casos se diagnosticó un adenocarcinoma invasivo esofágico y en 1 caso, además, metástasis ganglionares, pero ninguno de ellos tenía lesión visible en la endoscopia convencional¹⁴. Los autores de ese trabajo han publicado recientemente una revisión de 267 casos con EB y DAG, recopilados de distintas publicaciones con los mismos objetivos. Identificaron un 12,7% de casos con carcinoma esofágico invasivo, y solamente en un 3% se identificaba lesión endoscópica; concluyen que la terapia endoscópica con resección endoscópica de la mucosa puede ser utilizada en el tratamiento de la DAG en el EB¹⁵. La elección del tratamiento endoscópico o quirúrgico en los casos con EB y DAG o CIM, por el momento, queda a elección de los profesionales que asisten cada caso y dependen de la habilidad y la experiencia del endoscopista o el cirujano. En un trabajo que analizó factores predictivos de elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico, los pacientes tratados con esofagectomía tenían una edad significativamente menor, el EB era más largo y la primera visita la realizó un cirujano¹⁶.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO E INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La incidencia de cáncer gástrico (CG) se ha reducido en las últimas décadas en los países occidentales. Si en 1930

la incidencia en Estados Unidos era de 30 casos/100.000 habitantes, en nuestros días se encuentra en torno a 5-10/100.000. Este decremento presenta gran variabilidad geográfica, y países como Chile, Colombia o Irlanda mantienen una prevalencia alta, y esta afección llega a ser la neoplasia más frecuente en ambos sexos en regiones como China o Japón. Aun teniendo en cuenta esta reducción en el número de casos, sigue representando la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo¹⁷.

Numerosos factores se han asociado al desarrollo del CG: factores ambientales como el consumo de sal o el tabaquismo, la raza, el sexo, la secreción ácida o la duración de la infección por *H. pylori* y el tipo de cepa. La relación de la infección por *H. pylori* y el CG ha sido estudiada repetidamente, y se ha demostrado que la infección por *H. pylori* es importante en la carcinogénesis del CG y que es necesaria pero no suficiente para que éste se desarrolle. Las consecuencias de una infección por *H. pylori* dependen del tipo de gastritis que causa. El CG de tipo intestinal ocurre después de la aparición de una gastritis de predominio en cuerpo, mientras que el CG de tipo difuso está asociado a pangastritis. Eliminar *H. pylori* como prevención del CG no se ha demostrado efectivo. En Japón, donde la incidencia de CG es muy elevada y existen programas de detección precoz, la terapia del CG intramucoso mediante resección endoscópica de la mucosa es el tratamiento habitual, pero un 3-10% de los casos presentan una segunda neoplasia gástrica a los 3-5 años de seguimiento después del primer tratamiento¹⁸. En el congreso de la AGA se presentó un estudio realizado en 542 pacientes tratados previamente mediante resección endoscópica de la mucosa y que fueron aleatorizados para recibir tratamiento de eliminación de *H. pylori* o integrar el grupo control. Eliminar *H. pylori* previno el desarrollo de CG metacrónico después de la resección endoscópica del CG intramucoso mediante endoscopia¹⁹.

El linfoma MALT (LM) y el adenocarcinoma gástrico son neoplasias ligadas a la infección por *H. pylori*. El riesgo de CG después de LM es poco conocido. En un trabajo presentado en el congreso americano se evaluó el riesgo de CG en pacientes con LM revisando el registro histopatológico nacional de Países Bajos (PALGA). Se identificaron 1.419 casos de LM diagnosticados entre 1991 y 2006. Se comparó la incidencia de CG en pacientes que ya habían tenido un LM con los casos de CG diagnosticados en la población general. Los pacientes con LM tenían un riesgo de CG 6 veces mayor que la población general. Los autores concluyen que este dato es relevante, ya que plantea realizar EDA de seguimiento sistemático a todos los casos con LM para evitar un CG²⁰.

Es posible detectar CG al tomar biopsias para el diagnóstico de gastritis y *H. pylori* sin identificar lesión endoscópica sospechosa. La duda que se plantea en estos casos es qué tratamiento es el indicado. En San Diego se presentó una serie de 22 casos tratados con terapia fotodinámica, que luego fueron seguidos durante 56 semanas y no se identificó ninguna recidiva. Los autores concluyen que la terapia fotodinámica puede ser una alternativa para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico «no visible», siempre seguida de controles endoscópicos²¹.

CONCLUSIONES

El uso de las guías clínicas sobre cribado y vigilancia del EB está poco generalizado.

El tratamiento del EB mediante IBP no se ha demostrado efectivo para reducir el riesgo de cáncer esofágico en los pacientes con EB.

La terapia endoscópica mediante resección completa de la mucosa es una alternativa razonable para los pacientes con EB con DAG y CIM de patrón endoscópico nodular.

La elección de tratamiento quirúrgico o endoscópico de la DAG y CIM en el EB depende en muchos casos del especialista que realiza la primera visita; la indicación de esofagectomía es más frecuente cuando el especialista es un cirujano.

Eliminar *H. pylori* previene el desarrollo de CG metacrónico después de la resección endoscópica de un primer CG intramucoso.

Los pacientes con linfoma MALT tienen un riesgo de CG que es 6 veces superior al de la población general. Este dato es relevante, ya que plantea realizar sistemáticamente EDA de seguimiento.

La terapia fotodinámica puede ser una alternativa para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico «no visible», siempre seguida de controles mediante EDA.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

La autora ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190:562-72.
2. Sampliner R. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: Is there progress in the face of increasing cancer incidence? *Ann Intern Med*. 1999;130:67-9.
3. Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*. 2004;126:567-75.
4. Murray L, Watson P, Johnston B, Sloan J, Mohan I, Mainie L, et al. Risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: population based study. *BMJ*. 2003;327:534-5.
5. Wang KK, Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:788-97.
6. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008;135:24-31.
7. Cooper GS, Kou TD, Chak A. Impact of previous Diagnoses of Barrett's esophagus and GERD and prior endoscopy on outcome from esophageal adenocarcinoma: A population-based analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A377.
8. Cooper GS, Kou TD, Chak A. Lack of temporal changes in diagnosis of Barrett esophagus and prior endoscopy in patients with esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:A377.
9. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafi Lopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology*. 1999;117:327-35.
10. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, SluiterWJ, Karrenbeld A, De Jager-Krikken A, et al. Effect of elimination of acid reflux on epithelial cell proliferative activity of Barrett esophagus. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:1238-44.
11. El-Serag HB, Wieman M, Richardson P. The use of acid-decreasing medication in veteran patients with gastro-oesophageal reflux disorder with and without Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1293-9.
12. Wang VS, Hornik JL, Sepulveda JA, Poneros JM. Low rate of invasive adenocarcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008;134:A379.
13. Piraka CR, Elmunzer BJ, Kwon RS, Rubenstein JH. Invasive cancer in endoscopic mucosal resection specimens of non-nodular Barrett's esophagus: implications for ablative therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:A397.
14. Konda VJ, Chennat JS, Ross AS, Lin SP, Cislo BM, Steans L, et al. Low rate of invasive cancer in patients undergoing mucosectomy for Barrett's esophagus (BE) an high grade dysplasia (HGD) or intramucosal carcinoma (IMC). *Gastroenterology*. 2008;134:A397.
15. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, Hart JA, Lin S, Naylor K. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:159-64.
16. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008;135:297-9.
17. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333:32-41.
18. Kato M, Asaka M, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for primary gastric cancer and secondary gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol*. 2007;42 Suppl 17:16-20.
19. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Asaka M. Eradication of *Helicobacter pylori* for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *Gastroenterology*. 2008;134:A148.
20. Capelle LG, Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. High adenocarcinoma risk after diagnosis of gastric MALT lymphoma: a long-term national study. *Gastroenterology*. 2008;134:A12.
21. Rabenstein T, May A, Gossner L, Manner H, Pech O, Vieth M, et al. Invisible gastric carcinoma detected by random biopsy ("biopsy gastric cancer"): long-term results after photodynamic therapy. *Gastroenterology*. 2008;134.