

Cáncer en el esófago de Barrett

MANUEL PERA Y LUIS GRANDE

Institut de Malalties Digestives. Servicio de Cirugía Gastrointestinal.
Hospital Clínic. Barcelona.

El esófago de Barrett (EB), complicación relacionada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, es un problema clínico y epidemiológico relevante por el reconocido potencial premaligno de esta lesión. Los pacientes con un diagnóstico conocido de EB representan la punta del iceberg del total de pacientes con EB en la población general.

Es un objetivo urgente llegar a identificar factores de riesgo que permitan descubrir a aquellas personas con un EB (cribado) y, muy especialmente al reducido subgrupo de pacientes en condiciones de desarrollar un adenocarcinoma. El seguimiento endoscópico indiscriminado de todos los pacientes con EB presenta inconvenientes que no lo justifican, por lo que es necesario establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencias.

Puntos clave

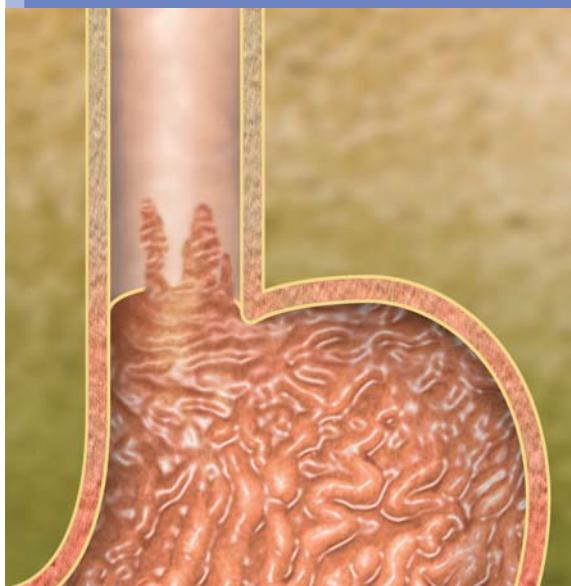
● La detección de metaplasia intestinal con sus características células caliciformes en biopsias del esófago distal es imprescindible para el diagnóstico de EB.

● En el EB se pone en marcha un proceso secuencial en el que la acumulación de alteraciones genéticas conducen a la constitución de un fenotipo neoplásico. La incidencia anual de adenocarcinoma en pacientes con EB estaría alrededor del 0,5%.

● La detección de displasia de grado elevado en el EB constituye un significativo indicador de la existencia de un adenocarcinoma o bien de que el riesgo de desarrollarlo en el futuro sea muy elevado.

● La prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es tan elevada que poner en marcha programas de cribado en la población con el fin de detectar pacientes con EB es, por el momento, inviable.

● El seguimiento endoscópico podría disminuir la mortalidad por adenocarcinoma en pacientes con EB al detectar tumores en estadios iniciales.



Definiciones, fisiopatología y epidemiología

La expresión *esófago de Barrett* (EB) se refiere a la sustitución de un segmento variable de epitelio escamoso del esófago distal por epitelio de tipo intestinal. Es una lesión metaplásica que surge como consecuencia de un reflujo gastroesofágico crónico de ácido y contenido duodenal. La detección de metaplasia intestinal con sus características células caliciformes en biopsias del esófago distal es imprescindible para el diagnóstico de EB¹. Se recomienda mantener la distinción entre los segmentos largos de Barrett (> 3 cm) y los segmentos cortos (< 3 cm) dado que la mayor parte de la información actualmente disponible sobre la epidemiología y el riesgo de transformación neoplásica del EB proviene de estudios en los que sólo se incluían a pacientes con segmentos largos² (fig. 1). La prevalencia de segmentos largos de Barrett en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico a los que se les practica una endoscopia es del 3-5%³. Cuando la endoscopia se realiza en pacientes con todo tipo de síntomas digestivos entonces la prevalencia baja al 1-2%⁴. Los segmentos cortos de Barrett son 5 veces más frecuentes que los segmentos largos⁴. Sin embargo, en la población general la mayoría de los pacientes con EB pasan desapercibidos debido en parte a la ausencia de síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en alrededor de un 40% de los casos⁵.

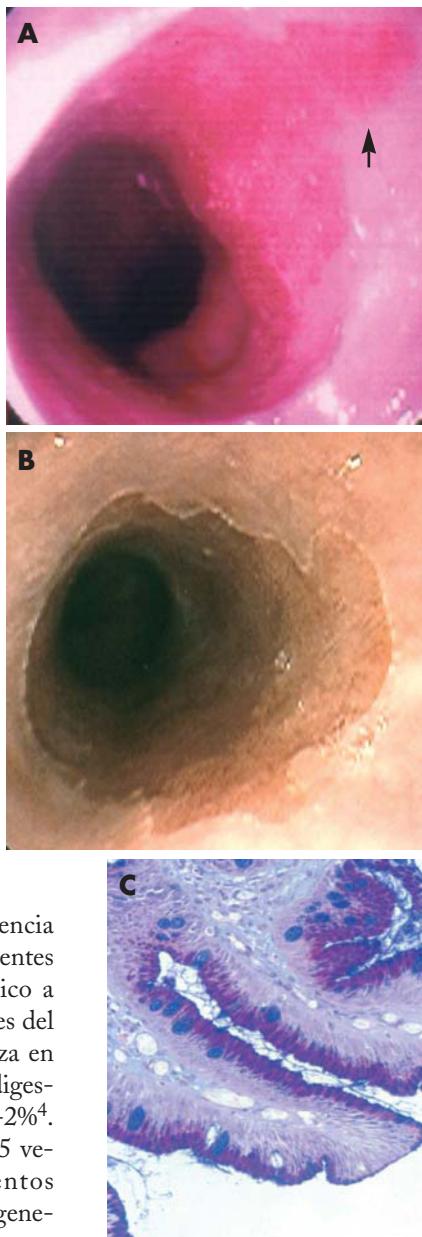
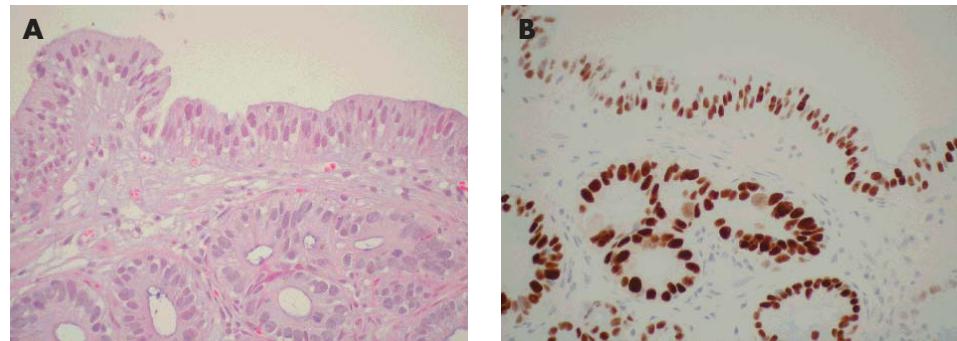


Figura 1. A) Imagen endoscópica de un pequeño segmento corto (flecha) y B) de un segmento largo de Barrett. En ambos casos la detección de metaplasia intestinal confirma este diagnóstico (C).

Figura 2. Imagen microscópica de un área de displasia de bajo grado (A) en la que el estudio immunohistoquímico demuestra intensa positividad para la proteína p53 (B).



La secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma

En el EB se pone en marcha un proceso secuencial en el que clonas celulares del epitelio intestinal especializado adquieren diversas alteraciones genéticas que conducen a la constitución de un fenotipo neoplásico⁶. Estas alteraciones, entre las que destacan la inactivación de los genes supresores de tumores p53 y p16, se producen de forma paralela al desarrollo de la displasia y el adenocarcinoma.

El posible error en la detección de la displasia tras la toma aleatoria de las biopsias como consecuencia de su distribución multifocal plantea dificultades para determinar de modo fiable la prevalencia y la historia natural de esta lesión epitelial. La prevalencia de displasia en pacientes con EB oscila entre el 8,0% en los segmentos cortos y el 15,4% en los segmentos largos⁴. Los segmentos largos de Barrett podrían tener un riesgo ligeramente superior que los segmentos cortos para desarrollar un adenocarcinoma⁷. Por lo que atañe a la incidencia, un reciente estudio demostró la aparición de displasia (de bajo grado o grado elevado) en el 8% de los pacientes con EB tras un seguimiento de tres años⁸. Dos hechos destacables de este estudio son que los pacientes que desarrollaron una displasia de bajo grado lo hicieron dentro de los dos primeros años, mientras que la displasia de grado elevado o el adenocarcinoma no se detectaron hasta transcurridos más de dos años tras el diagnóstico inicial de Barrett. Todas estas observaciones suponen, por el momento, la mejor base para planificar los intervalos de seguimiento en pacientes con EB. La detección de displasia de grado elevado en el EB y su confirmación por dos patólogos expertos constituye un indicador de la existencia de un *adenocarcinoma* (un tercio de la población) o bien de que el riesgo de desarrollarlo en el futuro sea muy elevado (59% a los 5 años del diagnóstico de displasia de grado elevado)⁹.

Estudios endoscópicos prospectivos sugieren que la incidencia anual de adenocarcinoma en pacientes con EB varía entre el 0,2 y el 2,9%, aunque Shaheen et al¹⁰ consideran que el riesgo de transformación neoplásica del EB puede haber sido sobreestimado y que una cifra más real estaría alrededor del 0,5% anual.

El grado de acuerdo entre varios patólogos en el diagnóstico de la displasia de bajo grado es inferior al 50%¹¹. Dada esta subjetividad en el diagnóstico, es conveniente disponer de marcadores objetivos que puedan

complementar las insuficiencias de la interpretación histológica. Algunos autores sugieren que la detección inmunohistoquímica de la proteína p53 en la metaplasia de Barrett podría ayudar a confirmar un posible diagnóstico de displasia y contribuir a predecir la evolución hacia el adenocarcinoma¹² (figs. 2A y 2B). Bani-Hani et al¹³ demostraron recientemente en un estudio prospectivo de cohortes que la sobreexpresión de ciclina D1 en el EB al inicio de un programa de seguimiento endoscópico se asociaba significativamente con el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago. Finalmente, la detección mediante citometría de flujo de poblaciones celulares aneuploides o con aumento de la fase G2/tetraploide en biopsias endoscópicas podría también ayudar a estratificar a los pacientes con EB en grupos con un bajo o elevado riesgo de progresar hacia el adenocarcinoma⁹.

Cribado y seguimiento endoscópico

Aunque se han propuesto una serie de criterios para incluir a pacientes con síntomas crónicos de ERGE en programas de cribado endoscópico con el fin de detectar precozmente la presencia de EB y disminuir la mortalidad por adenocarcinoma de esófago, la prevalencia de la ERGE es tan elevada que poner en marcha estos programas es, por el momento, inviable¹⁴. Varios estudios han demostrado una relación entre la ERGE y el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma, pero también se sabe que un 40% de los pacientes que desarrollan un adenocarcinoma de esófago no aquejan previamente síntomas de reflujo¹⁵. Pese a que la mayoría de pacientes con ERGE nunca desarrollarán un adenocarcinoma, muchos autores recomiendan la realización de al menos una endoscopia en los pacientes con síntomas intensos y duraderos de ERGE, especialmente en aquellos individuos por encima de 50 años, con el fin de descartar un EB^{3,16}. La utilidad del seguimiento endoscópico en pacientes con EB no ha sido claramente demostrada. Observaciones recientes confirman que en menos del 5% de los pacientes con adenocarcinoma de esófago se conocía la existencia previa de un EB¹⁷. Es evidente que los beneficios potenciales del seguimiento endoscópico están limitados únicamente a una fracción muy pequeña de individuos con riesgo de desarrollar el adenocarcinoma. Parece lógico que sólo deban ser incluidos en programas de seguimiento aquellos pacientes con EB en los que el tratamiento quirúrgico, tras el hallazgo del adenocarcinoma, pueda ofrecerles un aumento de su espe-

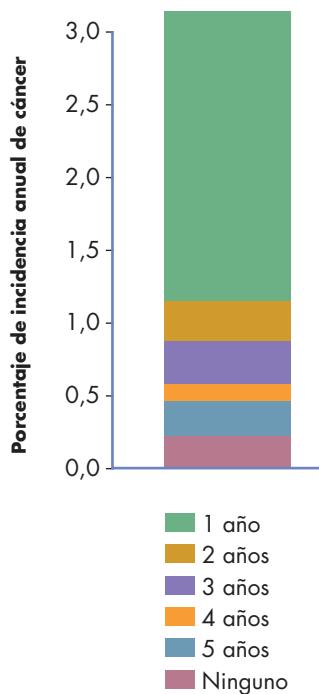


Figura 3. Intervalos de seguimiento endoscópico óptimos ajustados a la expectativa de vida en pacientes con EB. La gráfica muestra como los intervalos de seguimiento varían en función de los valores seleccionados de incidencia anual de cáncer en el EB. Los autores realizan el cálculo asumiendo que el primer objetivo es aumentar la duración y calidad de vida sin tener en cuenta los costes. Adaptado con permiso de Ám J Gastroenterol¹⁸.

ranza de vida¹⁴. La edad y la coexistencia de otras enfermedades tienen una gran importancia a la hora de decidir. La figura 3 muestra los

resultados de un estudio en el que utilizando un modelo matemático se exploró la utilidad de diferentes estrategias de seguimiento endoscópico para los pacientes con EB¹⁸. Este modelo es muy sensible al valor de la incidencia de cáncer de esófago que se elija. Si se asume una incidencia de cáncer del 0,5% anual, tal como sugiere Saheen et al¹⁰, entonces una endoscopia cada 4 años sería la estrategia más recomendable.

Varios estudios retrospectivos sugieren que los adenocarcinomas de Barrett cuyo diagnóstico se establece durante un programa de seguimiento se encuentran en un estadio evolutivo más precoz y tienen un pronóstico mejor que los adenocarcinomas que son detectados al mismo tiempo que el EB, en general cuando el paciente ya refiere disfagia¹⁹. Conviene señalar, sin embargo, que la mayoría de los pacientes con EB incluidos en programas de seguimiento fallecen por causas no relacionadas con el adenocarcinoma de esófago²⁰. Esta información procede de estudios que incluían fundamentalmente a pacientes de edad avanzada. Se desconoce el impacto del seguimiento endoscópico en pacientes más jóvenes con EB.

Quimioprevención en el esófago de Barrett

Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo relativo de desarrollar adenocarcinoma de esófago es menor en aquellos sujetos que toman aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES)²¹. Numerosas evidencias apoyan el papel fundamental de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en el proceso de carcinogénesis de diversos tumores digestivos. Se ha demostrado un aumento de la expresión de COX-2 tanto a nivel de ARNm como de la proteína en muestras humanas de metaplasia de Barrett y de adenocarcinomas de esófago asociados a esta lesión preneoplásica²². Estudios *in vitro* con líneas celulares de adenocarcinoma de esófago han demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 bloquea la síntesis de prostaglandina E2, así como la proliferación celular, además de inducir la apoptosis²³. Estos resultados plantean la posibilidad de utilizar los inhibidores de la COX-2 en la prevención y terapia del adenocarcinoma de esófago en pacientes con EB.

Recomendaciones

Sería recomendable practicar una endoscopia a las personas que refieren síntomas prolongados e intensos de ERGE, especialmente aquellas de más de 50 años, con el objetivo de descartar la existencia de un EB¹⁴.

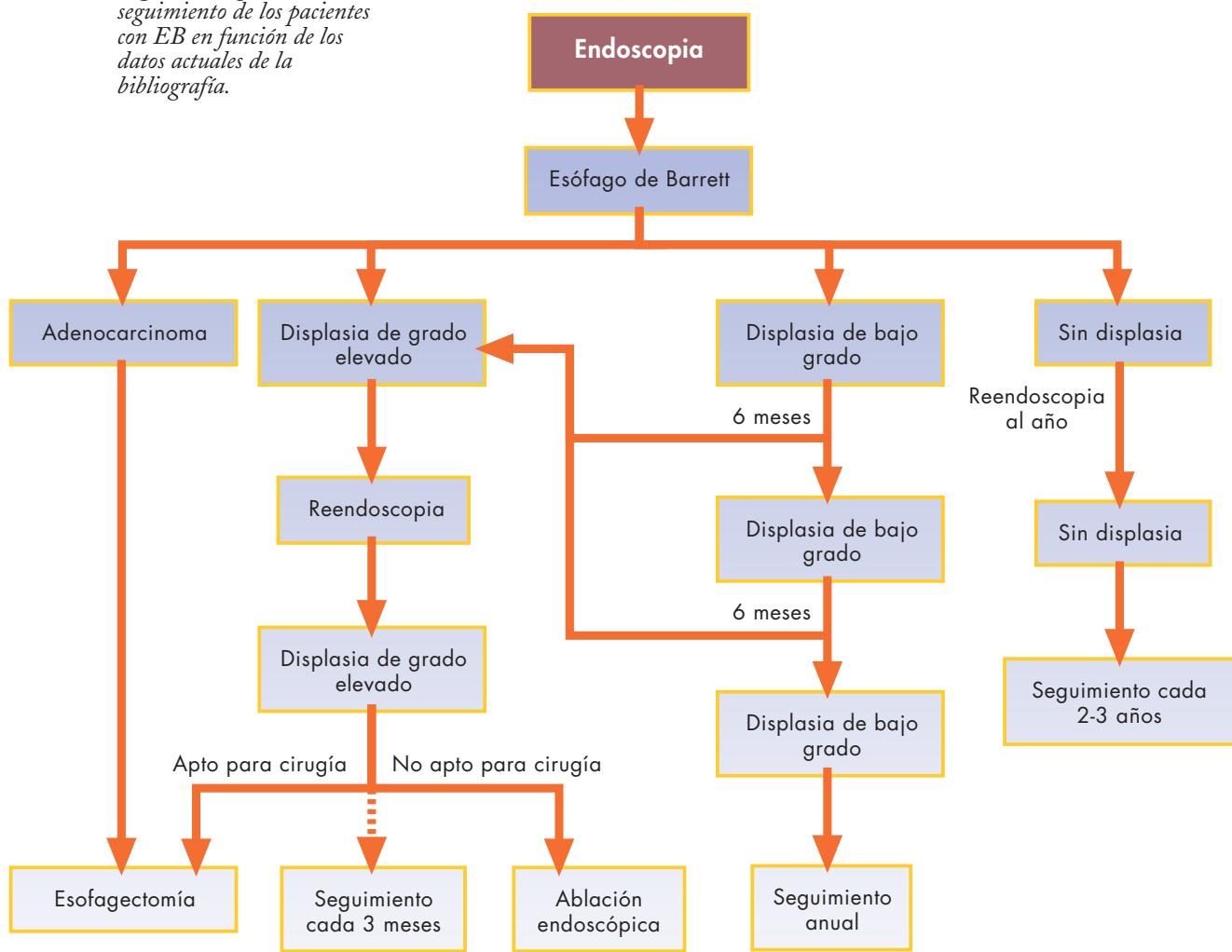
Los pacientes con EB deben ser incluidos en un programa de seguimiento endoscópico con múltiples biopsias y en el que los intervalos entre endoscopias deben establecerse en función de la presencia o ausencia de displasia¹⁴.

Sólo deberían ser incluidos en programas de seguimiento aquellos pacientes con EB en los que el tratamiento quirúrgico, tras el hallazgo del adenocarcinoma, pueda ofrecerles un aumento de su esperanza de vida.

A los pacientes con diagnóstico de displasia de grado elevado y, tras su confirmación por dos patólogos expertos, se les puede ofrecer la opción de la esofagectomía siempre que estén en buenas condiciones físicas²⁴, si bien una minoría de autores propugna el seguimiento endoscópico cada tres meses hasta que se detecte el adenocarcinoma precoz²⁵.

Los pacientes de edad avanzada y con enfermedades asociadas podrían ser tratados mediante ablación endoscópica. La figura 4 muestra el algoritmo de seguimiento recomendado para los pacientes con EB.

Figura 4. Algoritmo de seguimiento de los pacientes con EB en función de los datos actuales de la bibliografía.



Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Epidemiología

1. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996;44:91-5.
2. Sharma P, Morales TG, Sampiner RE. Short segment Barrett's esophagus-the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1033-6.
3. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterology Clin North Am* 1997;26:487-94.
4. Hirota WK, Loughney TM, Lazar 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.
5. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.
6. Souza RF, Meltzer SJ. The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:583-97.
7. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-20.
8. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:536-41.
9. 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 patients subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.
10. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119:333-8.
11. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-7.
12. 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.
13. Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LJ, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, Wild CP. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: Association with increased risk of adenocarcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:1316-21.
14. Sampiner RE and The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1028-32.
15. 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.
16. Eckard VF, Kanzler G, Bernhard G. Does surveillance endoscopy improve life expectancy in those with Barrett's esophagus? *Am J Med* 2001;111:33-7.
17. Dular GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: A systematic review. *Gastroenterology* 2002;122:26-33.
18. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
19. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's esophagus: A population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40.
20. MacDonald CE, Wicks AC, Playford R. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's esophagus: observational study. *BMJ* 2000; 321:1252-5.
21. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, Chow WH, Dubrow R, Ahsan H, Mayne ST, Schoenberg JB, West AB, Rotterdam H, Fraumeni JF, Blot WJ. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:97-102.
22. Wilson KT, Fu S, Ramamijan KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998;58:2929-34.
23. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:5767-72.
24. The Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), American Gastroenterological Association (AGA), American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Consensus Panel. Management of Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2000;4:115-6.
25. Schnell TG, Sontag SJ, Cheifec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.