

Displasia de alto grado en esófago de Barrett: ¿Ablación, mucosectomía o cirugía?

Fernando Fluxá G.

Gastroenterología,
Clínica Las Condes,
Santiago, Chile.

Recibido: 25 de abril
de 2017
Aceptado: 21 de
mayo de 2017

Correspondencia a:

Dr. Fernando Fluxá
García
Departamento de
Gastroenterología,
Clínica Las Condes
Lo Fontecilla 441, Las
Condes, Santiago,
Chile.
Tel: [+56 2] 2610
8755
ffluxa@clc.cl

High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. Ablation, mucosectomy or surgery?

Barrett's esophagus has a risk of developing esophageal adenocarcinoma and it increases when dysplasia is present. For this reason, its diagnosis requires endoscopic surveillance or eradication if dysplasia or cancer appears. In the past, high-grade dysplasia and intramucosal esophageal adenocarcinoma were routinely treated with esophagectomy, but with considerable morbidity and mortality. This has led to the development of new alternatives as less invasive endoscopic treatments for both dysplastic lesion and total eradication of the remaining metaplastic mucosa. The most commonly used treatment options include cryotherapy, radiofrequency ablation, endoscopic resection (mucosal resection or endoscopic submucosal dissection) or a combination of these (multimodal endoscopic eradication). For patients with low-grade dysplasia still some international guides suggest keeping endoscopic follow up; however, considering the good results of endoscopic ablation and new evidence about the course of this disease, this concept has changed towards the therapeutic approach. For Barrett's esophagus without any complication, endoscopic therapy is not recommended, but endoscopic surveillance. In this article we will review the endoscopic therapeutic alternatives to Barrett's esophagus, its scientific basis and how they have evolved in recent times.

Key words: Barrett's esophagus; endoscopy; therapy.

Resumen

El Esófago de Barrett es una lesión adquirida que tiene riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico. Su presencia obliga, por lo tanto, a la vigilancia endoscópica y erradicación cuando aparece displasia sobre este epitelio, pues aumenta la probabilidad de progresar a cáncer. Antes de la aparición de la terapia endoscópica estos casos con displasia de alto grado y adenocarcinoma esofágico independiente de su estadio, eran sometidos a una esofagectomía. Sin embargo, esta intervención se asocia a una morbimortalidad importante. De esta manera, los avances en la cirugía endoscópica también han sido traspasados al manejo del Esófago de Barrett con displasia o cáncer intramucoso, que incluyen en estos casos la erradicación del epitelio columnar en su totalidad. Las alternativas terapéuticas más utilizadas son la crioterapia, ablación por radiofrecuencia, resección endoscópica (mucosectomía o disección submucosa endoscópica) o una combinación de éstas (erradicación endoscópica multimodal). Para pacientes portadores de Barrett con displasia de bajo grado, la recomendación de la mayoría de las guías internacionales sigue siendo la vigilancia endoscópica. Sin embargo, dado los buenos resultados de la ablación endoscópica y nuevas evidencias respecto al curso de esta patología, este concepto ha ido cambiando hacia tomar una conducta terapéutica. En caso de ausencia de displasia no se recomienda la terapia endoscópica de regla sino la vigilancia endoscópica. En el presente artículo revisaremos las alternativas terapéuticas endoscópicas frente al esófago de Barrett, su sustento científico y cómo han evolucionado en el último tiempo.

Palabras clave: Esófago de Barrett; endoscopia; terapia.

Introducción

Esófago de Barrett (EB) es la presencia de metaplasia columnar en el esófago asociado a la presencia de metaplasia intestinal. Constituye una condición pre maligna para adenocarcinoma (AC).

El riesgo de progresión de EB no displásico a AC es 0,12 a 0,4% por año. Este riesgo aumenta cuando aparece displasia, para bajo grado es 1,7% anual y para la de alto grado el riesgo de progresión a AC es estima entre 5,6 a 6,6% anual¹.

Se sabe que los pacientes con EB que progresan hacia AC, presentan antes displasia en diferentes grados. Displasia de bajo grado (DBG) a displasia de alto grado (DAG), acumulando progresivamente alteraciones genéticas. El seguimiento, por lo tanto, está destinado a encontrar estas displasias para acceder a una terapia antes de desarrollar una lesión maligna propiamente tal.

Los avances en el área endoscópica han permitido desarrollar terapias muy seguras y efectivas, que han facilitado el manejo de estos pacientes

Terapias de erradicación endoscópica

Al día de hoy, se acepta que los pacientes con Esófago de Barrett sin evidencias de displasia sólo deben ser sometidos a seguimiento. La terapia endoscópica se reserva para aquellos que tienen displasia y neoplasia intramucosa.

En estos casos es necesario tratar la lesión en particular, sin embargo, el resto del epitelio columnar también debe ser erradicado pues se sabe que tiene un alto riesgo de desarrollar lesiones en el futuro.

Ablación por radiofrecuencia

El sistema más conocido para esta técnica es el Barrx™ que incluye un generador de energía, un balón para tratamiento circunferencial Barrx™ 360

(Figura 1) o un dispositivo llamado Barrx™ 90 para tratamiento focal, cuyo catéter actual puede pasar por el canal del endoscopio (Figura 2) a diferencia del modelo anterior que se adaptaba por afuera del endoscopio (Figura 3).

Consiste en la aplicación de una energía a los tejidos por períodos cortos de tiempo, logrando una penetración limitada a la muscular propia sin dañar la submucosa o capas más profundas, con lo que el riesgo de sangrado y estenosis es muy bajo. Además, permite la mucosectomía, levantando la submucosa al inyectar ésta, en casos en que se requiera alguna cirugía endoscópica resectiva posteriormente.

Resultados

En una revisión sistemática aparecida el 2013 con 3.802 pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia (*Radiofrequency Ablation-RFA*) EB sin displasia, DBG, DAG y AC intramucoso, los resultados mostraron erradicación completa de la metaplasia intestinal en 78% de los pacientes (95% IC, 70-86%) y completa erradicación de la displasia en 91% (95% IC, 87-95%)².

En otro estudio del grupo de Registro Nacional de Halo en Reino Unido, 335 pacientes (72% DAG, 24% AC intramucoso y 12% DBG) fueron seguidos por un año luego de ser sometidos a RFA. Se logró erradicación completa de metaplasia intestinal en 62%. Para DAG fue 86% y para toda displasia, 81%. Sólo 10 pacientes (3%) progresaron a cáncer invasivo³.

Respecto a lo que sucede en el seguimiento, hay algunas publicaciones como un estudio norteamericano que luego de un seguimiento a 2 años de 106 pacientes, mostró erradicación completa de displasia en 95% y de metaplasia intestinal en 93%. De ellos, 56 pacientes fueron seguidos a 3 años, viéndose 98 y 91% de erradicación, respectivamente. Sin embargo, es importante puntualizar que en este grupo de pacientes hubo nuevas aplicaciones de radiofrecuencia lo que demuestra que esta terapia no libera a los pacien-

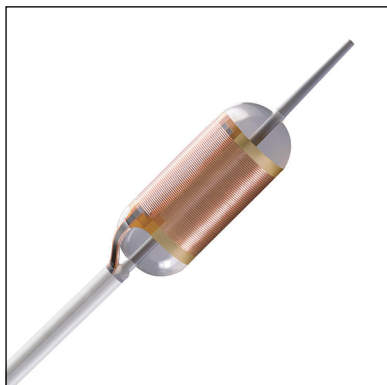


Figura 1.

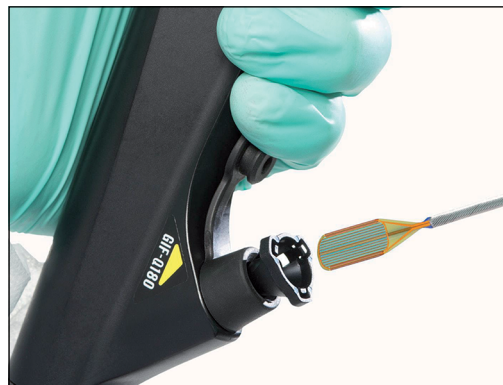


Figura 2.



Figura 3.

Artículo de Revisión

tes de recidivas. Es un hecho que algunos desarrollan nuevamente metaplasia columnar y, más aún, también displasia y adenocarcinoma, lo que obliga a mantener a estos pacientes bajo un seguimiento muy estricto.

Complicaciones

Dentro de las más frecuentes se incluyen dolor retroesternal (3%), sangrado (1%), estenosis (hasta 5%) y desgarros mucosos. El manejo es el tradicional para cualquiera de ellas, vale decir: analgesia, manejo endoscópico de sangrado y estenosis. En algunos casos aparece fiebre discreta que también se maneja de manera conservadora, no requiriendo antibióticos en general.

Estas son las complicaciones de la técnica propiamente tal, sin embargo, también se considera una complicación la aparición de adenocarcinoma en glándulas que quedan por debajo del epitelio escamoso que reepitelizó luego de la terapia.

Es por ello que en el seguimiento se recomienda mantener biopsias randomizadas y a cualquier lesión focal detectada, habiéndose definido que el régimen a seguir es cada 3 meses el primer año, 6 meses el segundo año y anualmente en adelante, hasta que no se disponga de nueva evidencia al respecto.

Crioterapia

La crioterapia es una técnica sin contacto que consiste en la destrucción celular por isquemia producida por un agente congelante (nitrógeno líquido o dióxido de carbono) en ciclos sucesivos de “congelamiento – descongelamiento”. Esto es importante para lograr la ablación efectiva de la mucosa metaplásica mediante daño intracelular, pero preservando la matriz extracelular, con lo que en teoría se reduciría la fibrosis y, por ende, la posibilidad de estenosis post procedimiento.

Algunas evidencias publicadas muestran buenos resultados de esta técnica para la erradicación de EB con DAG. Un estudio multicéntrico retrospectivo de 60 pacientes, seguimiento medio de 10,5 meses, mostró 97% de erradicación completa de DAG (58 pacientes); de toda displasia en 87% (52 pacientes) y de 57% para toda la mucosa metaplásica (34 pacientes)⁴.

En otro estudio de cohorte donde se incluyeron 32 pacientes, seguidos por al menos 2 años, con EB con DAG de cualquier largo, sometidos a terapia con crioterapia aplicada cada 8 semanas hasta erradicación completa de DAG y metaplasia intestinal, los resultados mostraron que a dos años se logró erradicación completa de DAG en 100% y de metaplasia intestinal en 84,4%.

En los últimos controles (a $37,8 \pm 9,7$ meses) se evidenció erradicación de 97% de DAG y 81% de EB.

Hubo recurrencia de DAG en 18% (6 pacientes) con erradicación completa luego de repetir tratamiento en 5 casos. Un paciente progresó a AC.

Aquellos con metaplasia columnar mayor de 3 cm se asociaron a mayor recidiva de metaplasia intestinal, no así de DAG.

Entre las complicaciones, se observó estenosis en 9% (3 pacientes), que fueron tratados exitosamente con dilatación y no se presentaron otros eventos adversos¹.

Argón plasma

Sonda monopolar de alta frecuencia sin contacto que libera energía a través de ionización del gas argón. La profundidad de penetración es de 1 a 3 mm, pues la misma desecación del tejido al aplicarlo genera resistencia a su efecto.

Los resultados han demostrado ciertas limitaciones de este método por cuanto el porcentaje de erradicación del epitelio columnar es muy variable, desde 68 a 100%; la presencia de glándulas enterradas bajo en epitelio escamoso que reepiteliza con presencia de metaplasia intestinal fluctúa entre el 0 al 44%; y se han descrito 2 casos de cáncer que apareció en estas células enterradas. Se observan mejores resultados incrementando la intensidad a la fuente de poder a 90 W, sin embargo, los efectos adversos aumentan; especialmente estenosis. Otras complicaciones son dolor torácico, sangrado, fiebre y perforación.

Se sugiere que por ser una tecnología de menor costo, en comparación a alternativas, se puede reservar para segmentos cortos de Barrett con displasia, donde probablemente la mucosectomía es una mejor opción.

Terapia fotodinámica

Consiste en un químico fotosensibilizante que se coloca vía EV el que, luego de 48 a 72 h, se ha fijado a tejidos por células anormales, las que al aplicarles luz a una determinada longitud de onda tienen como resultado la formación de metabolitos tóxicos del oxígeno. La estructura colágena de submucosa no capta este fotosensibilizante, por lo que la perforación es una complicación muy poco frecuente. Esta profundidad está determinada por el tipo de compuesto usado; para el caso del Barrett, se usa el porfímero de sodio que es el validado y autorizado por la FDA y su profundidad es de 4 a 6 mm.

La terapia fotodinámica es una opción de tratamiento para la DAG. Sin embargo, ha demostrado dejar también glándulas enterradas con potencial de desarrollar cáncer en el futuro. Además, es de alto costo, tiene poca disponibilidad y no está libre de complicaciones, siendo la más frecuente la estenosis esofágica (12-32%). Otras complicaciones son náuseas (11%), vómitos (32%), disfagia (19%) fiebre y derrame pleural (10%), y quemadura solar grave por fotosensibilidad (7%). Es importante que el paciente no se exponga a la luz solar debido a la hipersensibi-

lidad que produce y que puede durar hasta 6 semanas. La ocurrencia de perforaciones por las características descritas sobre profundidad y sangrado son poco frecuentes.

Resección endoscópica de todo el EB

Cuando hablamos de resección endoscópica esto se refiere a dos técnicas: resección mucosa endoscópica (*Endoscopic Mucosal Resection-EMR*) y disección submucosa endoscópica (*Endoscopic Submucosal Dissection-ESD*).

La viabilidad de esta técnica consiste en que es posible resecar con seguridad toda la lesión que está confinada a la mucosa, o bien, sm1 como ya se ha dicho, dado que la probabilidad de metástasis ganglionar en estos casos es muy baja.

Resección mucosa endoscópica (EMR)

Esta se puede realizar adosando un *cap* al endoscopio, aplicar succión y cortar la mucosa que se aspira dentro de este capuchón con un asa y uso de electrocauterio. Otra forma es colocar una ligadura con banda elástica para luego cortar con el asa mediante técnica de polipectomía. Ambas técnicas son seguras y no difieren en los resultados obtenidos. Es posible resecar con este método y con técnica *peace meal* superficies extensas para eliminar tanto la lesión como la metaplasia columnar residual. Es posible la mucosectomía de todo el EB cuando el segmento es menor o igual a 5 cm aproximadamente.

En un estudio de 169 pacientes con un seguimiento de 32 meses, la erradicación de neoplasia y metaplasia intestinal demostró ser efectiva en un 95,3% y 80,5%, respectivamente⁵.

También se puede realizar sólo EMR focal de lesiones visibles provenientes de EB. Sin embargo, la mayor debilidad, esta técnica es el posible desarrollo de lesiones sincrónicas, metacrónicas o recurrencias en la mucosa metaplásica remanente. Por ello se recomienda terapia complementaria sobre el resto de la mucosa metaplasiada, como se mencionó antes, resecano por trozos si el tamaño lo permite, o bien, las que son muy extensas, con la aplicación de terapias ablativas complementarias.

Disección submucosa endoscópica (ESD)

Nacida en Japón, consiste en disecar la mucosa por medio de un túnel a través de la submucosa, con lo que se logran obtener en una sola pieza mayores extensiones de tejido con mejor preservación de la capa submucosa, todo lo cual facilita la interpretación anatomopatológica del caso.

Es considerado el tratamiento de elección para cáncer gástrico y esofágico intramucoso, y ha demostrado ser superior a EMR en cuanto a resecciones curativas y tasas de recurrencia.

Sin embargo, es una técnica claramente más compleja, que requiere de una larga curva de aprendizaje y que especialmente en el inicio, está asociada a una mayor tasa de complicaciones y eventos adversos comparada con EMR; no obstante, en los últimos años han ido en descenso (< 5% de sangrado y perforaciones).

Terapia de erradicación endoscópica multimodal

Nace como una alternativa más eficiente y segura frente a las fortalezas y debilidades de cada una de las técnicas antes mencionadas.

El concepto que se propone, actualmente, es un enfrentamiento de erradicación endoscópica multimodal. Esta técnica consiste en realizar la resección endoscópica de lesiones visibles o patrones mucosos anormales, detectados con técnicas endoscópicas avanzadas como cromoendoscopia asociado a equipos de alta definición, seguido de la erradicación de toda la mucosa metaplásica remanente con técnicas ablativas como la radiofrecuencia, terapia fotodinámica y crioterapia.

Candidatos para terapia de erradicación endoscópica

Displasia de alto grado y cáncer intramucoso

Evidentemente una lesión neoplásica superficial tiene indicación de resección endoscópica, pues es necesario su estudio histopatológico para tener la certeza del efecto curativo de esa terapia (neoplasia intramucosa o hasta sm1, considerado como compromiso submucoso superficial).

En la displasia de alto grado no se considera necesaria esta evaluación histológica, por lo que están validadas las terapias ablativas.

Dado que la displasia de alto grado tiene un potencial alto de avanzar a cáncer (6% por año), la indicación actual es tratarla y no hacer seguimiento alguno. Es importante recalcar, como ya se ha dicho, que en estos casos la terapia debe ser sobre toda la metaplasia columnar y no solamente sobre la lesión focal.

Displasia de bajo grado

Las guías internacionales en general recomiendan la vigilancia endoscópica cada 6 a 12 meses para evaluar progresión neoplásica. Sin embargo, se ha vuelto un tema de discusión y probablemente ya muchos están cambiando esta posición a partir de una publicación con un estudio multicéntrico randomizado para pacientes con DBG, en la que se compara vigilancia endoscópica *versus* ablación con radiofrecuencia, y cuyo objetivo principal era analizar la tasa de progresión a DAG y adenocarcinoma.

El estudio incluyó dos grupos de 68 pacientes cada

Artículo de Revisión

uno; el primero asignado a seguimiento endoscópico y el segundo a ablación con radiofrecuencia⁶.

La ablación se realizó con el sistema HALO en sesiones cada 3 meses hasta lograr erradicación endoscópica e histológica del EB.

El seguimiento en el grupo control se realizó con endoscopia de alta resolución a los 6 y 12 meses luego del diagnóstico y, posteriormente, de forma anual hasta 3 años.

Los resultados arrojaron que el grupo de ablación tenía menos probabilidad de progresar a DAG (1,5% vs 26,5% - $p < 0,001$) y a adenocarcinoma también (1,5% vs 8,8% - $p = 0,03$). La ablación redujo el riesgo de progresión a DAG o AC en un 25% y a AC en 7,4%.

Los resultados obtenidos obligaron a que el estudio fuera terminado prematuramente y que el grupo no tratado fuera sometido a radiofrecuencia.

Esta publicación del año 2014 para muchos especialistas ha inclinado la balanza a favor de la terapia ablativa en la DBG más que a hacer seguimiento.

EB sin displasia

Hay que partir del hecho que la gran mayoría de los pacientes con esófago de Barrett nunca desarrollarán displasia ni neoplasia. Por otro lado, a la fecha no existen estudios randomizados controlados que evalúen el rol de la terapia ablativa *versus* la vigilancia endoscópica en estos pacientes.

Estudios de costo-efectividad han demostrado que ofrecer terapia ablativa con radiofrecuencia a todos estos pacientes no resulta costo efectivo. Por otro lado, no hay evidencia de que pueda suspenderse la vigilancia endoscópica luego de la ablación. Por lo tanto, las guías de manejo actual de la *American Gastroenterological Association (AGA)* no recomiendan la terapia de erradicación endoscópica en pacientes con EB no displásico.

Conclusión

El Esófago de Barrett tiene un potencial de malignización y requiere seguimiento. Este proceso pasa por una etapa de displasia, cuya identificación debe ser con un examen endoscópico acucioso.

Al momento de diagnosticar esta displasia, la de alto grado puede ser resecada por mucosectomía o disección complementando con ablación del Barrett residual. La ablación en la displasia es considerada una terapia adecuada y está dentro de las opciones a considerar, sin existir evidencia que respalde a una opción sobre la otra. Cualquiera de estas 2 opciones están hoy en día por sobre la opción quirúrgica de esofagectomía, que sólo se reservará para lesiones que comprometan más allá de sm2 (compromiso submucoso profundo).

Referencias

- Gosain S, Mercer K, Twadell W, Uradomo L, Greenwald B. Liquid nitrogen spray cryotherapy esophagus with high-grade displasia: long-term results. *Gastrointestinal Endosc* 2013; 78: 260-5.
- Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1245-55.
- Haidry R, Dunn J, Butt M, Burnell M, Gupta A, Green S, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013; 145: 87-95.
- Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, Dumont JA, Nishioka NS, Wolfsen HC, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointestinal Endosc* 2010; 71: 680-5.
- Pouw RE, van Vilsteren FG, Peters FP, Álvarez Herrero L, Ten Kate FJ, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap *versus* multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointestinal Endosc* 2011; 74: 35-43.
- Phoa N, van Vilsteren FG, Weusten B, Bisschops R, Schoon E, Raquath K, et al. Radiofrequency ablation *vs* endoscopic surveillance for patients with Barrett Esophagus and low-grade dysplasia. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209-17.