

Displasia de bajo grado en esófago de Barrett: ¿tratar o no tratar? Estudio SURF

Rodrigo Mansilla V.¹ y Adolfo Parra B.¹

Low grade dysplasia in Barrett's esophagus: To treat or not to treat? SURF study

Pregunta: ¿Es necesario hacer seguimiento y dar tratamiento a los pacientes con esófago de Barrett (EB) con displasia de bajo grado (DBG)?

Para responder esta pregunta se analiza el siguiente artículo de investigación: *K. Nadine Phoa, MD; Frederike G. I. van Vilsteren, MD; Bas L. A. M. Weusten, MD; Raf Bisschops, MD; Erik J. Schoon, MD; Krish Ragunath, MD; Grant Fullarton, MD; Massimiliano Di Pietro, MD; Narayanasamy Ravi, MD; Mike Visser, MD; G. Johan Offerhaus, MD; Cees A. Seldenrijk, MD; Sybren L. Meijer, MD; Fiebo J.W. ten Kate, MD; Jan G. P. Tijssen, PhD; Jacques J. G. H.M. Bergman, MD, PhD. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia. JAMA. 2014;311:1209-17¹.*

Contexto

El Esófago de Barrett (EB) es una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes denominado "metaplasia intestinal especializada". Debe ser de tipo intestinal, pura o combinada con otros patrones histológicos. Tiene riesgo de transformación a adenocarcinoma².

La secuencia de los cambios histológicos en la progresión a malignidad (displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma es bien conocida³. En DAG el riesgo de transformación maligna es de alrededor de 16 a 59% en 5 años^{4,10}.

Los pacientes con EB son controlados periódicamente con endoscopia y obtención de biopsias con el objetivo de detectar la transformación maligna en fases precoces⁵. Además, hay que señalar que endoscópicamente una misma lesión puede tener fenómenos displásicos o adenocarcinoma y presentarse de la misma forma⁶.

Algunos estudios han informado que en 66-75% de los pacientes inicialmente diagnosticados de DBG, biopsias endoscópicas posteriores no confirman DBG⁷.

En los últimos 10 años se ha producido un gran avance en el diagnóstico, estratificación y tratamiento endoscópicos del EB⁹. Actualmente existe gran evidencia de que el tratamiento endoscópico del EB y las neoplasias relacionadas es seguro, eficaz y debe considerarse de elección en pacientes seleccionados. En general, las técnicas ablativas permiten la eliminación completa de toda la mucosa de Barrett con riesgo de degeneración (incluyendo el epitelio displásico) y, por tanto, reducen el riesgo de recidiva local y de lesiones metacrónicas¹⁰.

Sin embargo, cuando se realiza resección endoscópica de todo el EB la incidencia de complicaciones como la estenosis es muy elevada (hasta 75%)¹¹. El tratamiento fotodinámico¹² y la coagulación por argón plasma¹³ también se asocian a una elevada tasa de estenosis, además de no conseguir eliminar todo el EB con frecuencia. La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica endoscópica de aparición reciente, que ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento del EB con y sin displasia⁸.

Métodos

Estudio prospectivo, aleatorizado, realizado en 9 centros de referencia para Barrett en 5 países europeos. Todos los investigadores recibieron capacitación "hands on" en ARF previo al estudio.

Una junta de supervisión de datos y seguridad supervisó el estudio con los procedimientos estandarizados de eventos adversos.

Los pacientes fueron reclutados entre junio de 2007 y junio de 2011.

Características generales

Pacientes: 511 pacientes con diagnóstico de EB con displasia de bajo grado fueron seleccionados, luego, 140 fueron incluidos y aleatorizados (51% de los casos excluidos fue por no confirmarse displasia por el patólogo central).

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 25 de agosto de 2014
Aceptado: 16 de septiembre de 2014

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Mansilla Vivar
Departamento de Gastroenterología
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
Dirección: Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 23543820
Fax: (+56 2) 26397780
ramansilla@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Intervención

Se realizó tratamiento con radiofrecuencia en el grupo seleccionado en forma periódica (cada 3 meses con límite de 5 sesiones) y endoscopias con biopsias en el grupo control.

Resultados

Outcomes

- *Outcome* primario: investigar si la ablación por radiofrecuencia puede disminuir la tasa de progresión a neoplasia esofágica.

- *Outcomes* secundarios: evaluar la erradicación de metaplasia intestinal y displasia por ablación de radiofrecuencia.

Evaluación de la validez interna

Diseño del estudio: Estudio clínico aleatorización y ocultamiento de secuencia de aleatorización: la randomización fue 1:1 a recibir ablación por radiofrecuencia o seguimiento endoscópico.

Grupos similares en relación a variables conocidas: Adecuada. No se observaron diferencias significativas entre las variables pronósticas evaluadas.

Ciego: Sólo para el patólogo experto que evaluó las muestras.

Análisis de resultados

Seguimiento: Se logró un seguimiento del 100% de los pacientes. Se excluyeron 4 casos por progresión de displasia y cáncer. Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 24 meses, con una mediana de seguimiento de 36 meses.

Interrumpido precozmente por beneficio: Termi-

nación anticipada del ensayo en abril de 2013 debido a la superioridad de la ablación para el resultado primario y el potencial para la seguridad del paciente.

Resultados principales

ARF redujo el riesgo de progresión a displasia de alto grado o adenocarcinoma de 26,5 a 1,5%, con un número necesario para tratar (NNT) de 4,0.

ARF redujo el riesgo de progresión a adenocarcinoma, de 8,8 a 1,5%, con una reducción del riesgo absoluto de 7,4%, con un NNT de 13,6.

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados.

Comentario

Riesgo de sesgo

Estudio de calidad metodológica moderada. Existió una adecuada aleatorización, con similitud de las condiciones basales de los grupos, análisis por intención de tratar y un seguimiento del 100%, Aunque no fue ciego para los pacientes y el personal de salud relacionado con los procedimientos (lo cual hubiera sido complejo en una intervención terapéutica de estas características), sí lo fue para el patólogo central. Por ello, no debería existir el riesgo de sesgo sobre los resultados histológicos (que son los que determinan los *outcomes* del estudio)

Es importante tener en consideración que el cálculo del tamaño muestral fue estimado únicamente para la determinación del *outcome* primario, por lo que solo se puede afirmar que la ablación por radiofrecuencia reduce significativamente la progresión de displasia y cáncer.

Esto no se puede afirmar con la misma fuerza para los *outcomes* secundarios.

Tabla 1.

	Eficacia en outcomes primario y secundarios			Valor p	RRR (95% IC)	NNT
	Grupo ablación (n = 68)	Grupo control (n = 68)	Diferencia de riesgo porcentual (95% IC)			
Progresión a Displasia de alto grado o cáncer	1 (1,5)	18 (26,5)	25,0 (14,1-35,9)	< 0,001	0,94 (0,6-0,99)	4
Progresión a cáncer	1 (1,5)	6 (8,8)	7,4 (0,0-14,7)	0,03	0,83 (0,35-0,98)	13,6
Erradicación de displasia al término de tratamiento endoscópico	63/68 (92,6)			NA		
Erradicación de metaplasia al término de tratamiento endoscópico	60/68 (88,2)			NA		
Erradicación de displasia durante el seguimiento (n° de eventos/total de pacientes (%))	62/63 (98,4)	19/68 (27,9)	70,5 (59,4-81,6)	< 0,001	0,98 (0,85-1,0)	1,4
Erradicación de metaplasia durante el seguimiento (n° de eventos/total de pacientes (%))	54/60 (90,0)	0/68 (0,0)	90,0 (82,4-97,6)	< 0,001	0,9 (0,79-0,95)	1,1

RRR: Reducción de riesgo relativo; NNT número necesario de tratar.

Relevancia de los resultados.

ARF reduce sustancialmente la tasa de progresión neoplásica a la displasia de alto grado y adenocarcinoma en 3 años de seguimiento.

Los pacientes con un diagnóstico confirmado de displasia de bajo grado deben ser considerados para la terapia de ablación.

Aplicabilidad externa: si bien tiene una metodología aceptable y es prospectivo, este estudio fue realizado en centros de referencia para esófago de Barrett, con un patólogo experto en el tema. Creemos que es complejo de implementar en centros no académicos y hay que señalar que el punto decisivo en este trabajo es el diagnóstico histopatológico. Este es un motivo más para recomendar que el tratamiento de estos pacientes se realice en centros expertos en el tema.

Conclusiones

Un punto a destacar es que todos los pacientes incluidos fueron confirmados con diagnóstico de displasia de bajo grado por un patólogo experto. Junto con esto, la tasa de progresión a displasia o cáncer requirió de terapia precoz. El 28% de los pacientes del

grupo control presentó regresión de displasia durante el seguimiento, lo cual ha sido observado de manera similar en otros estudios importantes. La selección de los casos de forma rigurosa mediante un patólogo experto parece ser la mejor vía para reducir estos casos.

El principal factor asociado a progresión de displasia fue el tiempo desde el primer diagnóstico de displasia y presencia de esófago de Barrett.

La radiofrecuencia no elimina completamente el riesgo de progresión en este estudio un cuarto de los pacientes requirieron de terapia endoscópica adicional. Por lo tanto, es necesario mantener a estos pacientes en seguimiento endoscópico.

Una debilidad de este trabajo es la ausencia de evaluación de progresión a cáncer esofágico a largo plazo. Sabemos, que el cáncer esofágico es una neoplasia agresiva, con sobrevida a 5 años menor de 20%.

Este trabajo aporta importante información para el uso de radiofrecuencia no solo para pacientes con displasia de alto grado sino también para pacientes seleccionados con displasia de bajo grado.

Una aproximación más activa con estos pacientes puede cambiar claramente su pronóstico.

Referencias

- Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett Esophagus and low-grade dysplasia. *JAMA* 2014; 311: 1209-17.
- González N, Parra-Blanco A, Cohen H. Esófago de Barrett: Actualización del tema, *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 333-47.
- Mueller J, Werner M, Siewert JR. Malignant progression in Barrett's esophagus: pathology and molecular biology. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155: 29-41.
- Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, El-Serag HB. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1627-33.
- Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, Ferraris R, Sablich R, Marchi S, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1931-9.
- Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566-72.
- Curvers WL, Kate FJ, Krishnath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1523-30.
- Fernández-Esparrach G, Rodríguez-D' Jesús A. Radiofrequency in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 35-40.
- Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3-10.
- Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnath KK, Nichols FC, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 32: 1226-33.
- Lopes CV, Hela M, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Monges G, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007; 21: 820-4.
- Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 207-20.
- Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Deviere J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and *in situ* adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001; 33: 257-61.