



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## LESIONES PREMALIGNAS Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

### Esófago de Barrett

O. V. Hernández-Mondragón

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, IMSS

Recibido el 8 de junio de 2021; aceptado el 16 de junio de 2021

Durante la DDW de este año realizada de forma virtual del 21 al 23 de mayo del 2021 se presentaron 35 trabajos sobre esófago de Barrett, dentro de los cuales se describen los más importantes.

La displasia de bajo grado (DBG) es un predictor para la displasia de alto grado (DAG) y el adenocarcinoma esofágico (AC); su progresión puede ser hasta de 10% anual, pero existen dificultades en cuanto a la recategorización recomendada por un patólogo experto; éste, aunque en la mayor parte de los casos revierte la progresión al esófago de Barrett sin displasia (SD), puede incurrir en un subdiagnóstico de pacientes con potencial progresión a DAG o AC. En este sentido, Frei, et al.<sup>1</sup> presentaron un interesante trabajo acerca de los factores predictores para displasia en Barrett, sin perder de vista que existen predictores clínicos (*PIB score*), patológicos y moleculares, pero que tienen baja aplicabilidad. Sin embargo, Tissue-cypher es un sistema de algoritmos computarizados que se aplican a una muestra de tejido, con múltiples biomarcadores moleculares de tal modo que sea posible una estratificación del riesgo. Su objetivo fue comparar la estratificación ofrecida por este método con la de un patólogo experto en dos centros, uno holandés y otro estadounidense. La metodología consistió en reevaluar a una cohorte de pacientes con DBG por este método para clasificarla en riesgo bajo, medio o alto para DAG o AC durante un

periodo de cinco años, además de contrastarla con una revisión por dos patólogos expertos y clasificarla en dos: bajo grado (SD) y alto grado (DBG, DAG o AC). Se incluyó a 155 pacientes con edad  $61 \pm 10$  años. Hasta 34 pacientes progresaron a DAG/ACE (media de 2.4 años) y 121 no tuvieron avance (media de 7.9 años). La sensibilidad del Tissue-cypher para progresión a DAG o ACE fue de 67.7% (51.3-73.8%), con especificidad de 78.6% (60.8-90.7%) e identificó a 25.5% a 49.9% de las progresiones que infraestadificaron los patólogos. De esta forma se confirmó que esta tecnología de revisión aplicada a biopsias en el esófago de Barrett permite compararse con cinco patólogos expertos y con una ganancia en la infraestadificación realizada entre 25% y 50% por patólogos convencionales. Esto es importante porque mejora la interpretación de las biopsias y quizá también la estratificación de pacientes de bajo y alto riesgo, así como reducir la necesidad de realizar procedimientos innecesarios.

Otro interesante trabajo de Gabriels, et al.<sup>2</sup> se enfocó en la detección de displasia por medio de la utilización de endoscopia infrarroja fluorescente, con base en el hecho de que el factor de crecimiento endotelial vascular tipo A se expresa en células premalignas y por tanto podría detectarse en pacientes con esófago de Barrett y cierto grado de displasia o AC. Su objetivo fue valorar la sensibilidad y especificidad del trazador bevacizumab-800CW, en combinación

Correspondencia de autor: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Ciudad de México. Tel. 56276900, ext. 21317-8.  
Correo electrónico: [mondragonmd@yahoo.co.uk](mailto:mondragonmd@yahoo.co.uk) (O. V. Hernández-Mondragón)

con la endoscopia infrarroja por fluorescencia para esta detección. Para ello se realizó el procedimiento en un grupo de pacientes con EB y se tomaron biopsias de las regiones señaladas por el marcador y a las 24 h se practicó la resección endoscópica mucosa (REM) del área de interés. Se incluyó a 38 pacientes y en todos ellos se detectaron lesiones displásicas. En 12 pacientes se identificaron 14 lesiones más que en la endoscopia de luz blanca con NBI que no pudo hacerlo. En tres pacientes no se observó ninguna fluorescencia y las biopsias aleatorias revelaron EB sin displasia en dos y sólo uno con DBG. Las lesiones displásicas y las adicionales mostraron una mayor fluorescencia comparada con el tejido de Barrett sin displasia ( $0.073 \pm 0.015$ ,  $0.065 \pm 0.017$  vs.  $0.017 \pm 0.005$ ;  $p < 0.001$ ). Se concluyó que la endoscopia infrarroja por fluorescencia es capaz de detectar lesiones displásicas de forma correcta en comparación con luz blanca y NBI mediante el trazador Bevacizumán-800-CW de forma segura.

Un problema frecuente en esta enfermedad es la toma de muestras para el diagnóstico de esófago de Barrett por el error de muestreo. Un trabajo interesante de Watts, et al. y su grupo destaca el papel de la técnica de muestreo transepitelial de área amplia con análisis tridimensional asistido por computadora (WATS3D), una técnica que teóricamente permite obtener una mayor cantidad de tejido.<sup>3</sup> El objetivo fue valorar la función de la adición de esta técnica a las biopsias convencionales para establecer el diagnóstico de metaplasia intestinal. Se incluyó a pacientes de 18 a 80 años con síntomas de ERGE sin antecedente de esófago de Barrett y se seleccionó a pacientes con una línea Z proximal > 1cm de la unión EG. De los 595 pacientes con ERGE sin antecedente de esófago de Barrett, 100 (18.2%) presentó una mucosa potencialmente metaplásica de longitud >1cm. El 44% presentó MI por biopsia más WATS3D. La técnica WATS3D demostró un incremento de 17% de MI comparada con las biopsias, diagnóstico de una displasia críptica y dos DAG no detectados por biopsia. La biopsia sola identificaron dos casos de displasia indeterminada no detectados por WATS3D. El tabaquismo y la edad avanzada se relacionaron con positividad de WATS3D. La conclusión es que la adición de esta técnica en pacientes con ERGE crónico permite mejorar el diagnóstico de MI en comparación con las biopsias convencionales.

Fatima, et al. estudiaron esta técnica para la detección de recurrencia de esófago de Barrett en pacientes luego de ablación;<sup>4</sup> se incluyó a 78 pacientes entre abril de 2019 y febrero de 2020, 84.6% de ellos hombres y 98.7% caucásicos (media de  $68 \pm 10.4$  años). El esófago de Barrett SD se detectó en 21 pacientes con WATS en quienes las biopsias convencionales fueron negativas y en nueve casos SD por protocolo común, en el cual el WATS fue negativo. Seis pacientes con DBG se detectaron por WATS3D y no por el parámetro de Seattle, pero sólo una DBG detectada por Seattle y no por WATS3D. Dos DAG reconocidas, una por cada método, y un caso de adenocarcinoma intramucoso detectado por WATS, pero no por el protocolo común. Se observó leve concordancia para el esófago de Barrett SD entre ambos, sin acuerdo para DGB y moderado para DAG. La adición de WATS3D para DGB y DAG con WATS3D representó 15.3%. Se concluyó que el WATS combinado con el protocolo de Seattle es una herramienta promisoría para la búsqueda del esófago de Barrett recurrente.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, no hubo grandes novedades; en la actualidad se practican la ablación por

radiofrecuencia (RF) y la crioterapia con nitrógeno líquido (CRIO) para el esófago de Barrett con displasia pero no nodular. En este terreno, Fasullo, et al.<sup>5</sup> presentaron un trabajo que comparó ambos métodos de forma retrospectiva en el centro médico de Virginia, Estados Unidos, del 2010 al 2019; en este protocolo se trató a pacientes con EB y displasia de algún grado, un brazo con RFA y otro con CRIO; si existía un área de nodularidad, se realizó REM de forma inicial. Antes de su inclusión se efectuó la confirmación por un segundo patólogo. La falla se definió cuando no hubo erradicación después de cinco sesiones. El objetivo fue valorar la tasa de erradicación y el número de sesiones. Se incluyeron 55 RFA y 29 CRIO y se observó un Charlson mayor y uso de lbp menor en el grupo de CRIO. La tasa de erradicación entre ambos fue similar (76.3% vs. 68.9%;  $p = NS$ ). El grupo de RFA requirió menos sesiones (2.4 vs. 3.9,  $p = 0.01$ ). En aquéllos con falla y que cambiaron al tratamiento contralateral, la tasa de erradicación fue similar en ellos: el número de sesión con RFA fue menor que en CRIO (2.75 vs. 4.71;  $p = 0.034$ ). Se concluyó que ambos métodos eran adecuados pero la RFA parece ser más efectiva en términos del costo.

Con el advenimiento del COVID-19 se ha observado que, además de las secuelas pulmonares, gastrointestinales y protrombóticas, los enterocitos expresan ACE2 y TMPRSS2, proteínas con tropismo para el virus SARS-CoV-2. Jin, et al.,<sup>6</sup> en un trabajo de investigación básica, realizaron histología, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia en 31 biopsias de epitelio de Barrett y metaplasia intestinal gástrica y después las infectaron con un virus quimérico que expresaba la proteína del SARS-CoV-2. Demostraron así que en todos los casos el epitelio de Barrett y la metaplasia intestinal no sólo expresan los marcadores de entrada ACE2 y TMPRSS2, sino que además la infección persistió hasta dos semanas después de la inoculación, debido a ese "tropismo" en el epitelio metaplástico; en consecuencia, concluyeron que en pacientes que tienen EB o metaplasia gástrica habría un riesgo teórico aumentado para contagiarse de COVID-19 por vía orogástrica, contrario a lo que se pensaría con respecto a la posible eliminación habitual del virus por estas vías por el efecto del ácido clorhídrico y otros líquidos.

Por último, existe mucho interés por la detección del EB, su adecuada estadificación y su diagnóstico en poserradicados. La endoscopia con marcadores moleculares y las nuevas técnicas moleculares serán de ayuda para este fin.

## Financiamiento

El autor declara no haber recibido ningún patrocinio para la realización del presente trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

## Referencias

1. Frei N, Khoshiwal AM, Konte K, et al. Tissuecypher objectively risk stratifies Barrett's esophagus patients with low grade dysplasia. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Fri2085.

2. Gabriels RY, Hooghiemstra W, Schmidt I, et al. Near- infrared fluorescence endoscopy shows promising results in detecting dysplastic esophageal lesions using topically administered bevacizumab-800CW: the preliminary results of a phase 2 study. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sun755.
3. Watts AE, Eluri S, Cotton S, et al. The addition of wide-area transepithelial sampling with three- dimensional computer-assisted analysis (WATS-3D), to forceps biopsy in screening exams of GERD patients with columnar epithelium increases detection of intestinal metaplasia. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sun756.
4. Fatima H, Wajid M, Hamade N, et al. Detection of recurrent Barrett's esophagus and dysplasia in post-ablation patients with adjunctive of wide-area transepithelial sample (WATS). Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sa062.
5. Fasullo M, Pattel M, Harris S, et al. Comparison of radiofrequency ablation to spray cryotherapy in the management of dysplasia in Barrett's esophagus: amulticenter center experience. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Fri229.
6. Jin R, Brown W, Meeker A, et al. Tropism of SARS-CoV-2 for Barrett's esophagus may increase susceptibility to developing COVID-19. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sa126.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## LESIONES PREMALIGNAS Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

### Lesiones precursoras de cáncer gástrico

F. Rojas-Mendoza<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>UNAM; <sup>b</sup>Hospital Médica Sur

Recibido el 11 de junio de 2021; aceptado el 17 de junio de 2021

El cáncer gástrico (CG) representa un problema de salud mundial que, de acuerdo con Globocan 2020, representó 1,089,103 (5.6%) nuevos casos en ambos sexos y en todas las edades. En México ocupó el sexto tumor más frecuente con 8,804 nuevos casos (4.5%).<sup>1</sup> Las lesiones premalignas gástricas son alteraciones en la mucosa consideradas como factores de riesgo para desarrollar cáncer gástrico. La atrofia, la metaplasia y la displasia son las principales alteraciones conocidas. El tiempo de evolución a largo plazo es difícil de conocer, en especial en países de baja incidencia y es por ello que las guías internacionales recomiendan el seguimiento de este tipo de lesiones.<sup>2,3</sup> Quizá la descripción que mejor ejemplifica el comportamiento de este tipo de lesiones es la de Correa<sup>4</sup> y a la que se agregan los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del cáncer, como consumo de alcohol, tabaquismo, antiinflamatorios no esteroideos, factores genéticos, respuesta inmunitaria, exceso de sal, nitroso, *H. pylori* y la obesidad, entre otros.<sup>2</sup>

La gastritis atrófica (GA) se define como la pérdida de las glándulas del epitelio gástrico especializado que se presenta con la desaparición de glándulas que se reemplazan por fibrosis de la lámina propia y glándulas nativas por metaplasia. Se dividen en dos tipos: 1) multifocal, que es potencialmente reversible y relacionada con *H. pylori*; 2) difusa,

cuyo origen es autoinmunitario y se vincula con tumores neuroendocrinos.<sup>2,3</sup>

La metaplasia intestinal (MI) es el desarrollo de glándulas de fenotipo intestinal que causa disminución de la secreción gástrica e hipocloridria, que en conjunto reemplazan a la mucosa gástrica. Ésta a su vez se divide en completa e incompleta y pueden coexistir ambas, pero la distinción radica en el riesgo de progresión a cáncer producto de la adaptación a la infección por *H. pylori*.

La displasia es la combinación de alteraciones microscópicas confinadas a la glándula sin cruzar la membrana basal como consecuencia de una maduración epitelial y proliferación celular anormal. Esto lleva a una serie de cambios genotípicos que da lugar a una combinación de tres alteraciones morfológicas principales: atipia epitelial, pérdida de conformación nativa del epitelio y alteración de la configuración de la mucosa. Todos estos cambios originan diferentes grados de displasia con grado de diferenciación progresiva. Dentro de los métodos diagnósticos, sin lugar a dudas la endoscopia representa la mejor opción. En los últimos consensos se establece que la utilización de alta definición con cromoendoscopia digital o virtual para su caracterización, y toma de biopsias dirigidas preferentemente con protocolo de Sydney, son la mejor opción. Los

Correspondencia de autor: Puente de Piedra 150-606, Torre II, Col. Toriello Guerra, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14050, Ciudad de México. Tel. 5556069409. Correo electrónico: rojasmendoza@msn.com (F. Rojas-Mendoza)

análisis de la anatomía patológica deben ser los criterios de OLGA y OLGIM que son consensos internacionales aceptados.<sup>2,5</sup>

El cáncer gástrico se clasifica en los tipos difuso e intestinal y tienen distintos comportamientos clínicos e histológicos. La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal son precursores conocidos para el cáncer gástrico de tipo intestinal (CGTI) y se han descrito en la cascada de Correa.<sup>4</sup> Sin embargo, el cáncer gástrico de tipo difuso (CGTD) no tiene condiciones precancerosas conocidas y no hay estudios que analicen la relación de la GA y la MI con el CGTD.

Wang, et al.<sup>6</sup> realizaron un metaanálisis que incluyó una búsqueda filtrada de metaanálisis y revisiones sistemáticas de la relación de lesiones gástricas precancerosas (GA y MI) en el desarrollo del CG en las bases de datos EMBASE, MEDLINE y Wiley entre 1946 y 2020. Se incluyeron 10 estudios del este de Asia y cuatro occidentales; cinco estudios evaluaron la vinculación de la GA y el desarrollo de CGTD con una RM de 1.9; 10 estudios evaluaron el nexo entre la MI y el desarrollo de CGTD con una RM de 2.5. Los grados de OLGA 3 o 4 se relacionaron con un riesgo incrementado, con una RM de 1.9, en comparación con OLGA de 1 y 2. Los grados de OLGIM 3 y 4 también se vincularon con un riesgo incrementado, con una RM de 1.9 en comparación con un OLGIM de 1 a 2. Éste es el primer estudio de larga escala que evalúa las lesiones gástricas precancerosas y el CGTD. Tanto la GA como la MI de grado alto son precursoras del CGTI y poseen un riesgo aumentado de CGTD.

Passi, et al.<sup>7</sup> describen las características longitudinales de los subtipos de metaplasia intestinal gástrica (MIG) y los factores de riesgo vinculados con la progresión del subtipo completo al incompleto con los posibles cambios secuenciales a lo largo de la cascada de la carcinogénesis. El estudio lo realizaron los institutos nacionales de salud de Estados Unidos del 2010 al 2019 y se analizaron las biopsias tomadas durante las esofagogastroduodenoscopias, con registro de covariables demográficas, clínicas y endoscópicas. La metaplasia se subclasificó como completa (MIC) de tipo I e incompleta (MII) de tipos II y III. De 3,528 EGD con biopsias gástricas se identificó en 221 MIG (6.3%), 53% correspondió al sexo femenino y predominaron los pacientes caucásicos no hispanos (65.6%), con edad media de 55.5 ± 15.1 años. De éstos, sólo 32 pacientes tuvieron dos EGD con un intervalo de seguimiento de 12.85 meses. Ocho pacientes (25%) mostraron un cambio en el subtipo de MGI y seis de estos ocho (75%) tuvieron cambio de MIC a MII y dos (25%) mostraron un cambio de MII a MIC, sin diferencias significativas en las covariables.

En aquellos que sufrieron conversión de subtipo, dos tenían *H. pylori* y no se detectó en este estudio progresión a displasia de alto grado o carcinoma y ninguno sufrió regresión de la MIG en estudios endoscópicos posteriores. Se concluyó que el hallazgo de la mucosa atrófica que predice la conversión del subtipo de MIG es nuevo y puede considerarse un indicador de la progresión de la enfermedad y que en regiones de bajo riesgo la vigilancia endoscópica debe reservarse quizá a grupos de mayor riesgo de progresión.

Honning, et al.<sup>8</sup> condujeron un estudio de vigilancia y reconocimiento endoscópico de la metaplasia intestinal gástrica y la gastritis atrófica, de tipo cohorte retrospectiva en dos centros académicos de Holanda y Reino Unido; el objetivo era evaluar la adherencia a las guías de seguimiento,

particularmente en centros de baja incidencia de adenocarcinoma gástrico. Se llevó a cabo una revisión sistemática del 2012 al 2019 en grupos de pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico y con persistencia de *H. pylori*. Los resultados mostraron que la vigilancia de la MIG se realizó de forma adecuada en <50% y el reconocimiento endoscópico de la MIG y la GA también fue bajo, de 17.4% y 61.1% respectivamente. El estudio concluye que se requiere una mejor preparación en el reconocimiento endoscópico que permita un adecuado seguimiento y con ello mejorar la detección de las lesiones gástricas premalignas.

Aumpan, et al.<sup>9</sup> describieron los predictores de progresión y regresión de la MI en áreas de baja prevalencia de CG en Tailandia, de diciembre de 2017 a agosto de 2019. Se incluyó a 1,825 pacientes con edad promedio de 60.9 años y 43.9% fue del sexo masculino; la prevalencia de *H. pylori* fue de 47.6%. Hasta 1,387 pacientes (76.5%) tuvieron GC y 334 (18.3%) MI. Un número de 357 individuos con GC tuvieron seguimiento endoscópico con toma de biopsias gástricas repetidas, 85(23.8%) revelaron infección persistente para *H. pylori* y 19 (22.4%) desarrollaron MI durante el tiempo de seguimiento, que fue de 15 meses. La infección persistente por *H. pylori* se vinculó con el desarrollo de MI con una RM de 2.16. La regresión, persistencia y progresión para metaplasia se demostró en 60.3%, 37.8% y 1.9%, respectivamente. Aunado a ello, la edad > 60 años, la infección por *H. pylori* persistente y el síndrome metabólico fueron factores significativamente vinculados con persistencia de la MI y la progresión a la displasia con una RM de 2.27.

La erradicación exitosa de *H. pylori* es efectiva en la regresión de la MI y la prevención para el desarrollo del cáncer gástrico. Las distintas publicaciones confirman la importancia de la detección oportuna de las lesiones gástricas premalignas, en especial en poblaciones de alto riesgo como México en donde existe una alta prevalencia de infección por *H. pylori* que obliga a promover la enseñanza y preparación adecuada en la detección de este tipo de padecimientos.

## Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

## Referencias

1. Global Cancer Observatory, 2021 junio 15. <https://gco.iarc.fr>
2. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous condition and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedad Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-88.
3. Ruge M, Capelle L, Capellesso R, et al. Precancerous lesions in the stomach: From biology to clinical patient management. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology* 2013;27:205-23.
4. Correa P, Piazuelo B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.

5. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579-587.
6. Wang JE, Huang RJ. Gastric pre-cancerous lesions and diffuse type gastric cancer: a meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;Fr286.
7. Passi M, Desai S, Quezado M, et al. Longitudinal characteristics of gastric intestinal metaplasia subtypes and risk factors associated with progression from complete to incomplete subtype [abstract]. *Gastroenterology* 2021;160(6 suppl):S-69-S-70.
8. Honing J, Dieninyte E, Donovan M, et al. Surveillance and endoscopic recognition of gastric intestinal metaplasia and atrophic gastritis: a retrospective cohort study in two academic centers. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;Su015.
9. Aumpan N, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, et al. Predictor for regression and progression of intestinal metaplasia (IM): a large population-based study from low prevalence area of gastric cancer (IM-predictor trial). Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Fr287.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## LESIONES PREMALIGNAS Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

### Carcinoma gástrico y colorrectal

H. Medina-Franco,<sup>a\*</sup> C.A. Dounce-Cuevas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>b</sup>Escuela de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Recibido el 2 de junio de 2021; aceptado el 14 de junio de 2021

En las siguientes líneas se analizan los trabajos más destacados en cáncer gástrico (CG) y colorrectal (CCR) presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW), en el *Annual Cancer Symposium*, el congreso de la *Society of Surgical Oncology* (SSO) y el congreso de la *American Society of Clinical Oncology*, celebrados en mayo, marzo y junio del presente año, respectivamente, en formato virtual.

#### Cáncer gástrico

Existen guías bien establecidas para el tratamiento endoscópico del CG incipiente;<sup>1</sup> sin embargo, en un estudio de correspondencia de propensión presentado en la SSO, con uso de la *National Cancer Database* (NCDB) de 2010 a 2015 con 2,927 pacientes con CG T1a y 2,915 con CG T1b, todos ellos N0 clínico, respecto de aquéllos tratados con gastrectomía, la frecuencia de N1 fue de 5% y 18%, respectivamente. Al analizar a parejas correspondientes, la sobrevida a cinco años de los tratados con gastrectomía fue significativamente mejor que los tratados con resección endoscópica, tanto para T1a (72 vs. 66%,  $p=0.013$ ) como para T1b (60 vs. 50%;  $p=0.013$ ). Los autores concluyeron que se requieren más estudios occidentales para identificar a los pacientes que se benefician de resección endoscópica.<sup>2</sup> En relación con CG reseccable sólo se presentó un trabajo de gastrectomía robótica

de la Universidad de Penn State, Estados Unidos, que comparó 79 gastrectomías abiertas contra 43 robóticas, sin hallar diferencias en desenlaces clínicos u oncológicos, salvo una reducción significativa del número de reingresos a 30 días con la gastrectomía robótica.<sup>3</sup> En la actualidad, la norma de referencia en el CG avanzado es la quimioterapia (QT) perioperatoria y las guías internacionales recomiendan una cosecha de al menos 15 ganglios para una estadificación apropiada. En un análisis del NCDB presentado en la SSO de 4,337 pacientes se estableció que la cosecha debe ser  $\geq 23$  ganglios después de quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante), ya que se incrementa el número de pacientes con ganglios positivos de 51% a 61% ( $p<0.0001$ ) e incluso se identifica una mejoría significativa en la sobrevida a cinco años con esta cosecha ganglionar: de 49 a 57.9% ( $p=0.001$ ).<sup>4</sup> No se ha realizado una comparación directa en CG de QT perioperatoria (norma de referencia actual) con adyuvante (después de la operación); en un análisis de NCDB de 2004-2017 presentado en la DDW se comparó mediante correspondencia de propensión a 2,719 pacientes que recibieron QT perioperatoria con el mismo número que recibió QT adyuvante, bien balanceados por edad, género, comorbilidades y estado clínico. Para toda la cohorte, la QT perioperatoria se relacionó con mejor sobrevida (mediana de 44.2 meses; IC95%, 41.2-48.6) en comparación con QT adyuvante (40.4

\*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, Ciudad de México. Tel. 55739321. Correo electrónico: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco)

meses; IC95%, 37.7-44.1;  $p=0.0273$ ); la diferencia fue discreta (HR, 0.91; IC 95%, 0.84-0.98;  $p=0.016$ ) una vez ajustada por condiciones sociodemográficas y sin diferencias para cada uno de los estadios clínicos.<sup>5</sup> Uno de los temas más estudiados fue la paliación de la obstrucción del vaciamiento gástrico de origen maligno; en la DDW se presentaron varios trabajos que valoraron la gastroenterostomía guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-GE): un trabajo distinguido presentó la estandarización de la técnica<sup>6</sup> y otro de la Clínica Mayo demostró un éxito clínico de 100% en 23 pacientes con ascitis.<sup>7</sup> Se presentaron varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que compararon EUS-GE con gastroyeyunostomía quirúrgica (SGY) o *stent* duodenal (DS). El primero de ellos incluyó cinco estudios con 434 pacientes, de los cuales 255 recibieron EUS-GE y 179 SGY: si bien la rama quirúrgica tuvo mayor éxito técnico, no hubo diferencias en éxito clínico y sí menor tasa de complicaciones del procedimiento endoscópico y una tendencia no significativa a una menor necesidad de reintervenciones.<sup>8</sup> Tres metaanálisis contrastaron la EUS-GE con DS;<sup>9-11</sup> el más grande de ellos incluyó cinco estudios y a 659 pacientes e identificó una tasa conjunta de éxito técnico y clínico para EUS-GE de 95.2% y 93.3%, mientras que para DS fue de 96.9% y 85.6%, respectivamente, sin diferencias entre ambos procedimientos; sin embargo, la tasa de reintervenciones fue significativamente menor para EUS-GE, 4% (IC, 1.8-8.7) en comparación con DS de 23.6% (IC, 17.5-31) ( $p=0.001$ ); los efectos adversos totales y mayores no fueron diferentes entre ambas técnicas.<sup>11</sup> Con lo anterior puede concluirse que en sitios donde se cuente con expertos en USE, la GE por este método es la técnica de elección para paliar la obstrucción duodenal maligna. Por último, en relación con los tratamientos sistémicos, un trabajo muy interesante encontró un nexo dependiente de la dosis entre el uso de estatinas y la reducción del riesgo de CG metacrónico después de tratamiento de CG incipiente.<sup>12</sup> Estas moléculas ganarán aceptación en el tratamiento de diversas neoplasias malignas: el grupo del autor ha encontrado una relación de su uso con una mejor sobrevida en cáncer de ovario.<sup>13</sup> En el otro extremo del espectro, en sesión plenaria de la DDW se presentaron resultados del estudio Checkmate 649 que evaluó la utilidad del anticuerpo nivolumab (Opdivo®), bloqueador del PD-L1 (*programmed death-ligand1*), en conjunto con quimioterapia, en el CG metastásico. Por vez primera en este escenario un tratamiento dirigido al sistema inmunitario demostró mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes con una mediana de sobrevida de 13.8 meses para el grupo experimental contra 11.6 meses en el grupo que recibió sólo quimioterapia (HR, 0.80; IC95%, 0.71-0.90;  $p=0.0002$ ).<sup>14</sup>

## Cáncer colorrectal

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó ocho estudios observacionales (cuatro de cohorte y cuatro de casos y controles) y 164,805 pacientes se encontró que en los sujetos que consumen metformina hay una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de CCR (HR, 0.73; IC 95%, 0.56-0.95) en el análisis de los estudios de cohorte. El análisis de los estudios de casos y controles no demostró una reducción significativa de la incidencia de CCR

(OR, 0.89; 0.62-1.26). Se notificó una baja calidad de evidencia con base en el sistema GRADE. Los autores consideran que se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.<sup>15</sup> Con respecto a pacientes que ya tienen cáncer y tratamiento médico y quirúrgico, se presentaron dos trabajos que valoraron la utilidad de la atención médica y quirúrgica combinada en ciertas etapas de enfermedad. Uno de ellos fue un estudio prospectivo observacional en el que se seleccionó a 87 pacientes con CCR cT3 <12 cm del borde anal con un margen circunferencial de resección negativo (>1 mm) evaluado por RM a quienes se sometió a resección radical del 2006 al 2008. Un número de 25 de los pacientes fue objeto de escisión mesorrectal total sola y 62 recibió quimiorradiación neoadyuvante con escisión mesorrectal total. Hubo recurrencia local con una tasa similar entre el grupo sin neoadyuvancia ( $n=1$ , 5.3%) y el grupo con neoadyuvancia ( $n=3$ ; 5.5%) ( $p=0.994$ ). Las recurrencias a distancia aparecieron en el 28.9% y 17.4%, respectivamente ( $p=0.626$ ).<sup>16</sup> El otro trabajo fue un metaanálisis en el que no se encontró un beneficio claro de la radioterapia adyuvante sobre la recurrencia local en pacientes con carcinoma rectal T3N0 tratado con escisión mesorrectal total (RR, 0.63; IC95%, 0.31-1.29). Los autores señalan que existe riesgo de sesgo debido a que el metaanálisis se limitó a estudios de cohorte retrospectiva.<sup>17</sup> Por otro lado, un estudio retrospectivo del *U.S. Rectal Cancer Consortium Database* del 2007 al 2018 identificó a pacientes con adenocarcinoma rectal no metastásico, de los cuales 151 (19%) recibieron radioterapia de ciclo corto con quimioterapia de consolidación y 637 (81%) quimiorradioterapia de ciclo largo. La tasa de complicaciones intraoperatorias fue similar (5.3% vs. 4.4%,  $p=0.65$ ). La morbilidad posoperatoria fue similar (38.4% vs. 46.3%,  $p=0.08$ ). La RT de ciclo corto con QT de consolidación no incrementó las probabilidades de morbilidad grave en relación con QRT de ciclo largo en el análisis multivariado (OR, 0.64; IC95%, 0.37-1.10). Los autores concluyeron que el régimen de RT de ciclo corto con QT de consolidación puede utilizarse en pacientes en los que se busca una respuesta clínica completa sin preocupación adicional de morbilidad intraoperatoria y posoperatoria, puesto que la adherencia al tratamiento es mayor.<sup>18</sup> Con un enfoque estrictamente quirúrgico, un estudio de cohorte retrospectivo evaluó los resultados posoperatorios de 194 pacientes tras colectomía derecha y anastomosis: 40 pacientes con anastomosis termino-lateral y 154 con anastomosis latero-lateral. Este estudio reveló que la anastomosis termino-lateral tiene una menor tasa de íleo posoperatorio (12.5% vs. 29.2%,  $p=0.041$ ) y una estancia hospitalaria más corta (9.35 días vs. 14.04 días,  $p=0.024$ ), pero una tasa mayor de hemorragia anastomótica que la anastomosis latero-lateral (15.0% vs. 3.2%,  $p=0.004$ ). En este estudio también se incluyó una revisión sistemática y metaanálisis que demostró una tasa menor de íleo posoperatorio con anastomosis latero-lateral (OR, 0.302; IC95%, 0.122-0.747;  $p=0.010$ ), así como menor duración de estancia hospitalaria (MD=-1.54 días; IC 95%, -3.00 a -0.076 días;  $p=0.039$ ).<sup>19</sup>

## Financiamiento

El autor recibió el patrocinio de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para la inscripción a la DDW.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Icaza-Chávez ME, Tanimoto MA, Huerta-Higa FM, et al. The Mexican consensus on the detection and treatment of early gastric cancer. *Rev Gastroenterol Mex* 2020;85:69-85. doi: 10.1016/j.rgm.2019.10.001.
- Kamarajah SK, Markar S, Phillips AW, et al. Local endoscopic resection is inferior to gastrectomy for early clinical stage T1a and T1b gastric adenocarcinoma: a propensity matched study. *Ann Surg Oncol* 2021;28(6 Suppl.1):S42:96. doi.org/10.1245/s10434-021-09682-9.
- Olecki EJ, Rahim M, Dixon ME, et al. Robotic total and subtotal gastrectomy: improved oncologic outcomes and decreased readmissions. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;Su623.
- Shannon AB, Straker RJ, Keele L, et al. Extent of lymphadenectomy following neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(Suppl.1):S43:98. doi.org/10.1245/s10434-021-09682-9.
- Molina G, Mehtsun WT, Clancy TE, et al. Effect of perioperative therapy versus adjuvant therapy on overall survival and pathologic stage in resected gastric adenocarcinoma. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;Su622.
- Park KH, Rosas US, Liu QY, et al. EUS-Guided gastrojejunostomy can be safely and easily learned and performed by all well-trained endosonographers with basic lumen-apposing metal stent experience. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Sa215.
- Mahmoud T, Jaruvongvanich V, Ghazi R, et al. Feasibility and safety of endoscopic ultrasound guided gastrojejunostomy in symptomatic gastric outlet patients with ascites. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Su230.
- Bomman S, Nagra N, Jayaraj M, et al. EUS gastroenterostomía vs surgical gastrojejunostomy in treatment of malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Fr265.
- Bomman S, Ghafoor A, Jayaraj M, Krishnamoorthi R. EUS gastroenterostomía vs duodenal stenting in malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Su235.
- Boghossian MB, Funari MP, De Moura DTH, et al. Enteral stent placement versus EUS-guided gastroenterostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction: a comparative systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Fr270.
- Chandan S, Khan SR, Mohan BP, et al. Endoscopic ultrasound guided gastroenterostomy (EUS-GE) versus enteral stenting (ES) for gastric outlet obstruction (GOO)-a systematic review and meta-analysis of 659 patients. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Fr267.
- Kim TJ, Min YW, Lee H. Statin use decreases the risk of metachronous gastric cancer in patients with early gastric cancer. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Fr447.
- Clemente-Gutiérrez U, Sarre-Lazcano C, Medina-Franco H. Statin use is associated with increased survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: institutional experience and literature review. *J Oncology* 2020;1:1004.
- Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6-PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the Checkmate 649 study [abstract]. *Ann Oncol* 2020;31(Supl.4):S1191.
- Kamal F, Khan M, Sharma S, et al. Is metformin associated with lower risk of colorectal cancer? Systematic review and meta-analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2021;160(6 Supl.):S-323.
- Ptok H, Meyer F, Gastinger I, et al. Multimodal treatment of cT3 rectal cancer in a prospective multi-center observational study: can neoadjuvant chemoradiation be omitted in patients with an MRI-assessed, negative circumferential resection margin? *Visceral Medicine* 2021;1-8.
- Fábregas J, Bang A, Tjong M, et al. Impact of radiotherapy for local control in T3 N0 rectal cancer managed with total mesorectal excision: a systematic review and meta-analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl. 15):3604.
- Bauer PS, Gamboa A, Otegbeye E, et al. Short-course radiation with consolidation chemotherapy does not increase operative morbidity compared to long-course chemoradiation: a retrospective study of the U.S. Rectal Cancer Consortium. *Ann Surg Oncol* 2021;28:14-14.
- Sim W, Lin SY, Jain SR, et al. Postoperative outcomes of end-to-side and side-to-side anastomosis in right sided colectomies: a retrospective cohort study and systematic review with meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDWvirtual; 2021 mayo 21-23;Fr648.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## LESIONES PREMALIGNAS Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

# La utilidad del ultrasonido endoscópico en los tumores neuroendocrinos del páncreas

J.P. Pantoja-Millán

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 23 de junio de 2021

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) son un grupo heterogéneo de malformaciones relativamente raras con una incidencia <1 por 100,000 por año, con una evolución difícil de predecir, desde una enfermedad indolente hasta una presentación agresiva, y entre el 50% y el 80% de los pacientes presentan metástasis sincrónicas o metacrónicas durante el curso de la enfermedad.<sup>1</sup> La utilización del ultrasonido endoscópico (USGE) para el diagnóstico y evaluación de la necesidad de una resección quirúrgica y la planeación de ésta ha cobrado gran importancia en los últimos años. A continuación se analizan los trabajos presentados en la reunión de la DDW este año en relación con este tema.

### 1. Características por ultrasonido endoscópico (USGE) de los TNEP

En este trabajo del *The University of Texas MD Anderson Cancer Center*, Kumaret, al. describen cuáles son las características morfológicas e histopatológicas (por biopsia) de los TNEP. En una cohorte de 183 pacientes con TNEP demostrados histológicamente por biopsia guiada por USGE, la

mayoría era asintomática, el 64% se identificó en otro estudio de imagen previo, el 19.7% presentó metástasis hepáticas al momento del diagnóstico y el 13.1% se clasificó como funcional. El principal síntoma fue dolor abdominal y en el 8% se identificaron síntomas como diarrea, eritema o síndrome carcinoide. La distribución en el páncreas fue muy similar en la cabeza, cuerpo y cola (30%,25% y 31%, respectivamente). El 70% mostró una pared bien definida, el tamaño promedio fue de 19 mm, 69% fue hipoeoico, 6% anecoico y 6% mixto, aunque el 86% no tuvo componente quístico. El conducto pancreático principal no se encontró dilatado en el 77% y no se identificaron otros cambios en el parénquima en el 81%. En 28% de los pacientes se reconocieron múltiples lesiones. El 5% no se detectó previamente en estudios de imagen y de éstos el 50% se encontró en la cola del páncreas. En la biopsia, el 7% se clasificó como de alto grado y en comparación estos tumores fueron de mayor tamaño (24 vs. 18 mm;  $p = 0.04$ ). De los 183 pacientes, 40% fue intervenido quirúrgicamente, el procedimiento más frecuente fue la pancreatectomía distal (59%), y al final el 20% recibió quimioterapia o radioterapia. Los autores recomiendan tener cautela con los tumores >2 cm por la posibilidad de que éstos sean de alto grado.

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, Ciudad de México. Tel. 5554870900, ext. 2133. Correo electrónico: [jppantoja@yahoo.com](mailto:jppantoja@yahoo.com) (J. P. Pantoja-Millán)

## 2. La determinación del índice de KI-67 en el preoperatorio por USGE y biopsia dirigida puede cambiar el tratamiento de los TNEP limítrofes

La resección de los TNEP depende en buena medida del tamaño; en aquellos con tamaño limítrofe (1.5-2 cm) la decisión de reseccionar puede ser difícil y la determinación del índice KI-67 podría ayudar, pero es necesario obtener una biopsia guiada por USGE con al menos 500 células. Aggarwal, et al. estudiaron la precisión diagnóstica de la biopsia por USGE en 23 pacientes con TNEP para determinar la necesidad de una resección quirúrgica. La posibilidad de determinar el KI-67 fue del 87%; los tres pacientes en los que no fue posible obtener el índice tuvieron tumores de menor tamaño (10 mm vs. 19.2 mm) y agujas de menor calibre (25G vs. 22G) y el número de pases para obtener la biopsia no fue diferente entre los pacientes con o sin determinación de KI-67. Hubo un 90% de concordancia entre el grado de diferenciación determinado por la biopsia y la pieza de patología en aquellos en quienes se optó por la resección ( $\kappa$  de Cohen = 0.8). No se presentaron complicaciones relacionadas con la toma de biopsia. En el 57% de los casos se optó por la vigilancia y al año ninguno presentó progresión por imagen.

## 3. El alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) y la pérdida de la expresión de DAXX/ATRX en especímenes de TNEP determinados en biopsias guiadas por USGE se correlacionan con un peor pronóstico

El comportamiento de los TNEP no es fácil de predecir; en general se utilizan escalas para el pronóstico como la de la OMS para establecer la medida terapéutica. Las mutaciones en DAXX/ATRX están presentes en algunos de los TNEP y se correlacionan con la pérdida de la expresión de las proteínas correspondientes y la presencia de ALT; estas alteraciones se han vinculado con una disminución de la supervivencia sin enfermedad y con la supervivencia específica de la enfermedad. Singh, et al. evaluaron si estas mutaciones pueden confirmarse en especímenes obtenidos en biopsias guiadas por USGE y si éstas pueden correlacionarse con la evolución de los pacientes. Se estudiaron 102 especímenes de TNEP y se obtuvo inmunohistoquímica y FISH específica de telómero. La prevalencia de ALT y la pérdida de DAXX/ATRX fueron del 33% y 24%, respectivamente; la correlación entre los especímenes de las biopsias y los de la

resección quirúrgica para DAXX, ATRX y ALT fue de 98%, 100% y 98%, respectivamente. Los casos discordantes tuvieron expresión heterogénea de DAXX/ATRX. ALT y DAXX/ATRX se vincularon con un tamaño de tumor > 2 cm, un grado histológico mayor (OMS) y la presencia de metástasis sincrónicas y metacrónicas ( $p < 0.01$ ); además, este grupo de pacientes tuvo una supervivencia libre de enfermedad y enfermedad específica más cortas. En un análisis multivariado, ALT y DAXX/ATRX en especímenes de biopsia fueron factores pronósticos negativos independientes para supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0.01$ ), pero no para supervivencia enfermedad específica. Los autores concluyeron que la identificación de ALT y la pérdida de expresión de DAXX/ATRX pueden cambiar el abordaje terapéutico en pacientes con TNEP.

## Conclusiones

El abordaje diagnóstico y terapéutico de los TNEP debe contar en la actualidad con el USGE con biopsia dirigida. La caracterización morfológica que puede realizarse con el USGE y la determinación no sólo del grado de diferenciación de estos tumores, sino la posibilidad de determinar correctamente el índice de KI-67, así como algunas mutaciones específicas como DAXX/ATRX, pueden ayudar a prever el comportamiento de los TNEP y definir mejores conductas terapéuticas.<sup>1-3</sup> Algunos autores han incluso definido firmas genéticas y epigenéticas diferentes entre los tumores con una evolución más agresiva y una supervivencia menor y aquellos con un avance más indolente.<sup>3</sup>

## Financiamiento

El autor recibió una beca para la inscripción al congreso.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

## Referencias

1. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, et al. Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management-An updated review. *Front Oncol* 2020;10:831.
2. Pipinikas CP, Berner AM, Sposito T, et al. The evolving (epi)genetic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:R519-44.
3. Chan CS, Laddha SV, Lewis PW, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup. *Nat Commun* 2018;9:4158.