



PROGRESOS EN ENDOSCOPIA

Radiofrecuencia en el tratamiento del esófago de Barrett

Gloria Fernández-Esparrach^{a,*} y Antonio Rodríguez-D' Jesús^b

^a Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología, ICMDiM, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, España

^b Servicio de Digestivo, Hospital General de Catalunya, Barcelona, España

Recibido el 21 de octubre de 2010; aceptado el 21 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 7 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Esófago de Barrett;
Radiofrecuencia;
Tratamiento

KEYWORDS

Barrett's esophagus;
Radiofrequency;
Treatment

Resumen Actualmente existe una gran evidencia de que el tratamiento endoscópico del esófago de Barrett (EB) y las neoplasias relacionadas es seguro, eficaz y debe considerarse de elección sobre la esofagectomía en pacientes seleccionados. Dentro de las nuevas técnicas endoscópicas, la radiofrecuencia es la de aparición más reciente. Por su sencillez, eficacia y pocas complicaciones es una técnica que puede llegar a cambiar el manejo de los pacientes con EB ya que ha demostrado ser efectiva no sólo para el tratamiento de la displasia sino también para la erradicación completa de la metaplasia intestinal.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Radiofrequency in the treatment of Barrett's esophagus

Abstract Currently, there is ample evidence that endoscopic treatment of Barrett's esophagus (BE) and related neoplasms is safe and effective, suggesting that this approach should be preferred to esophagectomy in selected patients. Among new endoscopic tools, radiofrequency ablation is the latest to be developed. Due to its simplicity, effectiveness and safety, this technique may change the management of patients with BE since it appears to be effective not only in removing dysplasia but also in completely eradicating all Barrett's mucosa in most treated patients.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El esófago de Barrett (EB) es una entidad premaligna cuyo riesgo global de transformación a carcinoma esofágico invasivo se estima entre un 0,5 a 1% por año¹. El EB se define como la presencia de epitelio con metaplasia intestinal en sustitución del epitelio escamoso normal del esófago, siendo por lo tanto el diagnóstico histológico a través de las biopsias obtenidas por endoscopia² (fig. 1). La prevalencia del

* Autor para correspondencia. Endoscopy Unit, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: mgfernan@clinic.ub.es
(G. Fernández-Esparrach).

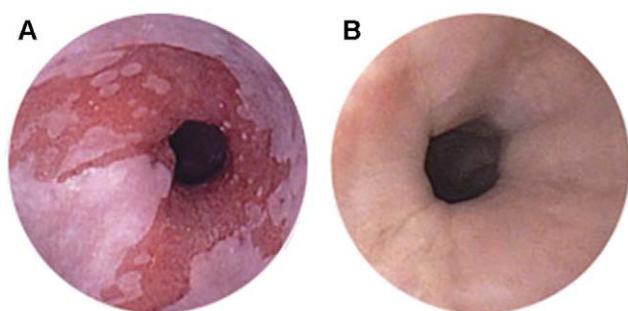


Figura 1 A) Imagen endoscópica del esófago de Barrett. El epitelio escamoso normal del esófago es sustituido por epitelio columnar. B) Aspecto del esófago de Barrett totalmente reepitelizado por neopitelio escamoso 8 semanas después de la ablación.

EB en estudios poblacionales es de 1,6%³ y su aparición está relacionada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, de tal manera que el 8-20% de los pacientes con reflujo gastroesofágico crónico presentan EB^{4,5}. El EB ha sido reportado entre el 0,45 y el 2,2% de los pacientes que se realizan una endoscopia digestiva alta y en más del 12% si la indicación es por síntomas de reflujo^{6,7}. En ciertas regiones de España se ha detectado un aumento progresivo y sostenido en el diagnóstico de EB⁸, siendo esta tendencia similar a la observada en Estados Unidos y otros países occidentales, donde el diagnóstico de adenocarcinoma esofágico y EB ha aumentado más de 6 veces su frecuencia en los últimos 25 años^{8,9}.

La secuencia de los cambios histológicos en la progresión a malignidad del EB (displasia de bajo grado [DBG], displasia de alto grado [DAG] y adenocarcinoma) es bien conocida^{10,11}. Cuando se detecta la presencia de DAG, el riesgo de transformación maligna es de alrededor de 16 a 59% en 5 años. Contrariamente, el riesgo de progresión a cáncer del EB sin displasia es del 0,5% por año^{12,13}. La detección precoz de malignidad es deseable ya que las posibilidades de curación del adenocarcinoma de esófago se encuentran limitadas a la resección completa del tumor en estadios iniciales¹⁴. Por este motivo, los pacientes con EB son controlados periódicamente con endoscopia y obtención de biopsias con el objetivo de detectar la transformación maligna en fases precoces¹.

En los últimos 10 años se ha producido un gran avance en el diagnóstico, estadificación y tratamiento endoscópicos del EB. Actualmente existe una gran evidencia de que el tratamiento endoscópico del EB y las neoplasias relacionadas es seguro, eficaz y debe considerarse de elección en pacientes seleccionados^{15,16}. En general, las técnicas ablativas permiten la eliminación completa de toda la mucosa de Barrett con riesgo de degeneración y, por tanto, reducen el riesgo de recidiva local y de lesiones metacrónicas^{17,18}. Sin embargo, cuando se realiza resección endoscópica de todo el EB la incidencia de complicaciones como la estenosis es muy elevada (hasta el 75%)¹⁹. El tratamiento fotodinámico y el APC también se asocian a una elevada tasa de estenosis además de no conseguir eliminar todo el EB con mucha frecuencia²⁰⁻²⁴. La ablación por radiofrecuencia (RFA) es una técnica endoscópica de aparición reciente que ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento del EB con y sin displasia y es el objeto de esta revisión.

Tabla 1 Técnicas ablativas del esófago de Barrett

	Recuperación de tejido	Mecanismo de acción
Mucosectomía	Si	Escisión de tejido
Dissección submucosa	Si	Escisión de tejido
Terapia fotodinámica	No	Lesión fotoquímica
APC	No	Lesión térmica (calor)
Coagulación multipolar	No	Lesión térmica (calor)
RFA	No	Lesión térmica (calor)
Crioterapia	No	Lesión térmica (frío)

APC: *argon plasma coagulation*; RFA: radiofrecuencia.

Descripción de la técnica de radiofrecuencia

La RFA es una técnica ablativa basada en la lesión térmica por calor de los tejidos. En la tabla 1 se describen las diferentes técnicas ablativas utilizadas hasta la actualidad.

El sistema HALO (BARRX Medical, Inc., Sunnyvale, CA) consta de 2 sistemas de ablación diferentes: el HALO360 para la RFA circunferencial y el HALO90 para la RFA focal (bien para tratamiento primario de segmentos cortos de EB o secundario de lesiones focales residuales) (fig. 2). El catéter de ablación HALO360 consta de un generador de energía y un electrodo bipolar de 3 cm de longitud que se localiza en la superficie externa de un balón con 5 posibles diámetros (22, 25, 28, 31 y 34 mm). El catéter de ablación se hincha con ayuda de un pedal y al mismo tiempo se libera la radiofrecuencia por el electrodo (fig. 3). Para la ablación circunferencial, 2 aplicaciones de radiofrecuencia a 10-12 J/cm² y 40 W/cm² son adecuadas para conseguir la ablación de todo el grosor de la mucosa.

El HALO90 consiste en un electrodo con una superficie de 20 x 13 mm que se monta sobre el extremo del endoscopio. Aunque inicialmente el generador de energía era diferente del catéter circunferencial, la última generación ha conseguido unificar ambos generadores en uno solo. La potencia que se aconseja con este catéter son 2 aplicaciones de 12-15 J/cm² y 40 W/cm².

Para los 2 tipos de catéteres, el generador de energía libera la radiofrecuencia con una densidad predeterminada con lo que se consigue una penetración uniforme en el tejido (1.000 micras) que no depende del operador. De esta forma se consigue una destrucción de toda la capa epitelial, lámina propia y parte de la *muscularis mucosae*, sin lesionar la submucosa²⁵⁻²⁷.

Después de 8 semanas puede volver a repetirse el tratamiento si quedan áreas residuales de epitelio columnar. Es muy importante el tratamiento con dosis adecuadas de inhibidores de la bomba de protones para evitar las molestias y facilitar la regeneración con epitelio escamoso. Síntomas como dolor torácico, dolor de garganta, odinofagia o



Figura 2 El sistema HALO para la RFA circunferencial (A) y focal (B).

disfagia y/o náuseas son frecuentes después del tratamiento pero mejoran progresivamente.

Resultados de los estudios con radiofrecuencia

En los últimos 3 años han aparecido varios estudios que han evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con RFA en pacientes con EB. En el EB sin displasia, la eficacia de la RFA en la eliminación de la metaplasia intestinal (MI) oscila entre el 70-92% según que el seguimiento sea a uno o 5 años en un análisis por intención de tratamiento²⁸⁻³⁰ (tabla 2). Estos

3 estudios muestran los resultados de la misma cohorte de pacientes (100 inicialmente) en diferentes momentos de su seguimiento. En 46 de los 50 pacientes seguidos durante 5 años y con persistencia de MI, la realización de una única sesión de RFA focal consiguió la erradicación de la MI.

En pacientes con EB y displasia los resultados de este tratamiento son también muy positivos³¹⁻³⁴ (tabla 2). Shaheen et al³² han publicado recientemente un estudio multicéntrico aleatorizado con 127 pacientes, 64 con DBG y 63 con DAG. En un ratio 2:1 realizaron ablación con radiofrecuencia (84 pacientes y 43 controles) y observaron una respuesta completa de la MI a los 12 meses del tratamiento en el 77%

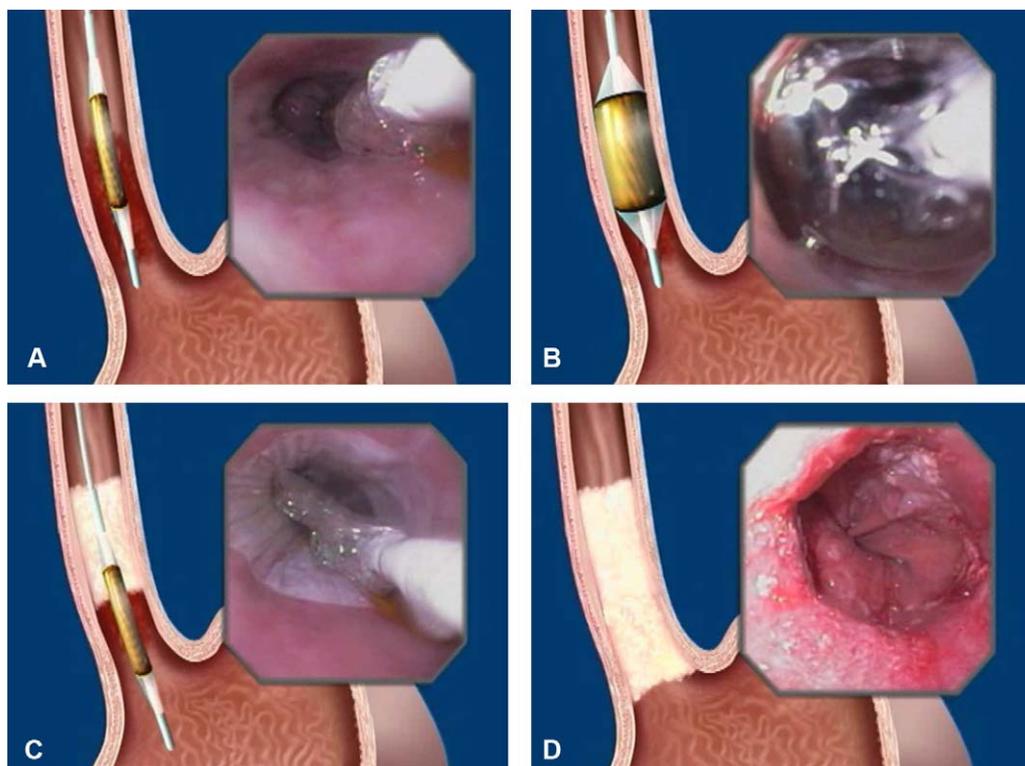


Figura 3 Aspecto endoscópico de una ablación con el HALO360. A) El catéter HALO360 es introducido. B) El catéter HALO360 es hinchado y se produce la aplicación de energía. C) Después de la primera aplicación de energía se observa un coágulo blanquecino que recubre la zona tratada. D) La segunda ablación deja un área de color rojizo.

Tabla 2 Resumen de los resultados publicados con radiofrecuencia en esófago de Barrett y seguimiento mínimo de un año

	N	Dosis	Seguimiento	N.º tratamientos	RC-MI	RC-displasia	Estenosis	Buried Barrett
Sharma et al, 2007 ²⁸	100 MI	HALO360 2 x 10 J/cm ²	1 año	HALO360 1,5	70%	---	0%	0%
Fleischer et al, 2008 ²⁹	62 MI	HALO360 2 x 10 J/cm ² HALO90 2 x 12 J/cm ²	2,5 años	Totales 3,4+0,9 HALO360 1,5+0,5 HALO90 1,9+0,7	97%	---	0%	0%
Fleischer et al, 2010 ³⁰	50 MI	HALO90 2 x 12 J/cm ²	5 años		92% ^a	---	0%	0%
Sharma et al, 2008 ³¹	10 DBG	HALO360 2 x 12 J/cm ² HALO90 2 x 12 J/cm ²	2 años	NR	90%	100%	0%	0%
Shaheen et al, 2008 ³²	64 DBG	HALO360 2 x 12 J/cm ²	1 año	Totales 3,5	77% vs 2% (control)	Global 86% vs 21% (control)	6% DBG 90%	5%
	63 DAG (84 tto, 43 control)	HALO90 2 x 12 J/cm ²				DAG 81%		
Gondrie et al, 2008 ³³	11 DAG	Mucosectomía previa (6) HALO360 2 x 12 J/cm ² HALO90 2 x 12 J/cm ²	14 meses	HALO360 2 HALO90 2-3	100%	100%	0%	0%
Ganz et al, 2008 ³⁴	142 DAG	Mucosectomía previa (24) HALO360 2 x 12 J/cm ²	12 meses	HALO360 2	54,3%	DGA 90,2% Global 80,4%	0,7%	0%
Gondrie et al, 2008 ³⁵	11 DAG 1 CIM	Mucosectomía previa (7)			100%	100%		0%

CIM: carcinoma intramucoso; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; MI: metaplasia intestinal; NR: no reportado; RC: respuesta completa.

^a 4/4 fallos convertidos en respuesta completa después de una sesión de rescate con RFA focal.

de los pacientes tratados frente al 2,3% del grupo control ($p < 0,001$). Los efectos secundarios que se presentaron fueron leves pero en 5 casos se produjo una estenosis esofágica que requirió dilatación endoscópica.

El estudio con mayor número de pacientes publicado hasta ahora es el de Ganz et al³⁴. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en 16 centros de Estados Unidos en el que incluyeron 142 pacientes con EB y DAG. En 24 casos se realizó una mucosectomía previa que demostró la existencia de un carcinoma intramucoso en 5. Después de la sesión inicial, se realizaron nuevas sesiones de ablación circunferencial cada 3 meses en caso de persistencia de EB. No se utilizó la ablación focal en ningún caso. El resultado del tratamiento, con una mediana de seguimiento de 12 meses fue de erradicación completa de la DAG en 90% y de la MI en 54%. En este estudio, un paciente presentó una estenosis asintomática que no requirió dilatación.

Conclusiones

Basándonos en los resultados de los estudios publicados, el tratamiento ideal del EB con DAG y/o carcinoma intramucoso es la combinación de la resección endoscópica de las lesiones sobreelevadas y la radiofrecuencia para el resto del epitelio de Barrett. A pesar de la facilidad y seguridad del tratamiento, en el momento actual no existe ninguna evidencia para indicar el tratamiento con radiofrecuencia del EB con DAG ni en ausencia de displasia fuera de estudios controlados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:788–97.
- DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg*. 2000;231:303–21.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129:1825–31.
- Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:226–31.
- Winters Jr C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker 3rd JF, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1987;92:118–24.
- Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:30–4.
- Mann NS, Tsai MF, Nair PK. Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1494–6.
- Alcedo J, Ferrandez A, Arenas J, Sopena F, Ortego J, Sainz R, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus*. 2009;22:239–48.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:235–56.
- Mueller J, Werner M, Siewert JR. Malignant progression in Barrett's esophagus: pathology and molecular biology. *Recent Results Cancer Res*. 2000;155:29–41.
- 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.
- 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 patient subsets. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1669–76.
- Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2001;120:1607–19.
- 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.
- 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, Krishnadath KK, Nichols 3rd FC, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007;132:1226–33.
- Soehendra N, Seewald S, Groth S, Omar S, Seitz U, Zhong Y, et al. Use of modified multiband ligator facilitates circumferential EMR in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc*. 2006;63:847–52.
- Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, Brand B, Groth S, Mendoza G, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:854–9.
- 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.
- Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, ten Kate FJ, Krishnadath KK, van Lanschot JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1449–57.
- Hage M, Siersema PD, van Dekken H, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1175–9.
- Schulz H, Miehle S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M, et al. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:659–63.
- 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.
- Ganz RA, Utley DS, Stern RA, Jackson J, Batts KP, Termin P. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:1002–10.

26. Dunkin BJ, Martinez J, Bejarano PA, Smith CD, Chang K, Livingstone AS, et al. Thin-layer ablation of human esophageal epithelium using a bipolar radiofrequency balloon device. *Surg Endosc.* 2006;20:125–30.
27. Smith CD, Bejarano PA, Melvin WS, Patti MG, Muthusamy R, Dunkin BJ. Endoscopic ablation of intestinal metaplasia containing high-grade dysplasia in esophagectomy patients using a balloon-based ablation system. *Surg Endosc.* 2007;21:560–9.
28. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:185–95.
29. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:867–76.
30. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy.* 2010;42:781–9.
31. Sharma VK, Kim HJ, Das A, Dean P, DePetris G, Fleischer DE. A prospective pilot trial of ablation of Barrett's esophagus with low-grade dysplasia using stepwise circumferential and focal ablation (HALO system). *Endoscopy.* 2008;40:380–7.
32. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360:2277–88.
33. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM, Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, et al. Stepwise circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: results of the first prospective series of 11 patients. *Endoscopy.* 2008;40:359–69.
34. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, Fleischer DE, Shaheen NJ, Lightdale CJ, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:35–40.
35. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM, Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, et al. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and focal ablation using the HALO system. *Endoscopy.* 2008;40:370–9.