

Cartas al Director

Expresión de la proteína p53 desde displasia leve hasta adenocarcinoma en un paciente con esófago de Barrett: un estudio con inmunohistoquímica

Palabras clave: Esófago de Barrett. Adenocarcinoma. Inmunohistoquímica. Proteína p53.

Key words: Barrett esophagus. Adenocarcinoma. Immunohistochemistry. Protein p53.

Sr. Director:

Los pacientes con esófago de Barrett (EB) tienen un riesgo entre 10 y 30 veces mayor que la población general de desarrollar adenocarcinoma de esófago, con una tasa de incidencia de 0,5 por 100 pacientes-año (1). La secuencia que origina el cáncer a partir de un tejido glandular ectópico con metaplasia intestinal pasa por la presencia de displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) y finalmente adenocarcinoma, y supone una acumulación progresiva de alteraciones y defectos genéticos entre las que las mutaciones del gen p53 parecen ser un evento precoz (2). Utilizando técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) se ha demostrado una expresión progresivamente mayor de la proteína mutada en los núcleos de las células del EB a medida que se avanza en la secuencia carcinogénica (3-5). Además, estudios prospectivos en series relativamente amplias de pacientes con EB han sugerido que la positividad para la proteína p53 determinada por IHQ en pacientes con DBG en el momento del diagnóstico podría ser un factor pronóstico para el desarrollo de DAG y adenocarcinoma (6). Presentamos el caso de un paciente con EB al que seguimos endoscópicamente con toma de muestras y tinción inmunohistoquímica para p53 desde la metaplasia intestinal sin displasia hasta el adenocarcinoma.

Caso clínico

Varón de 80 años de edad con antecedentes de diabetes tipo II en tratamiento con insulina, IMA de cara inferior y hepatopatía crónica secundaria a enolismo. A finales de 2002, en el contexto de estudio por anemia microcítica se le practicó una gastroscopia en la que se detectó la presencia de dos lengüetas de tejido ectópico que ascendían unos 20 mm desde la línea Z esofágica. Se tomaron biopsias de las lengüetas que confirmaron la presencia de metaplasia intestinal sin displasia. La tinción inmunohistoquímica para la p53 (DAKO Diagnostics®, Glostrup, Denmark) fue considerada negativa. En relación con la anemia, el paciente fue finalmente diagnosticado de mielofibrosis idiopática. Al año siguiente, a raíz de recidivar la anemia y producirse un deterioro clínico del paciente se repitió la endoscopia que mostró una úlcera gástrica péptica y las lengüetas ya conocidas, con las mismas características macroscópicas. Las biopsias en este momento evidenciaron la presencia de metaplasia intestinal con DBG. La IHQ para p53 fue positiva con intensidad leve y expresión en más del 30% de las células epiteliales (Fig. 1A). Dada la edad del paciente y su situación clínica se desestimó control endoscópico reglado. En septiembre de 2004, se repitió la endoscopia por molestias al deglutir y vómitos postprandiales. En esta ocasión se apreció sobre una de las lengüetas una zona sobre-elevada, irregular y friable de 4 mm de diámetro que se biopsió. El estudio anatomopatológico convencional mostró DAG y la tinción con IHQ evidenció positividad en más del 90% de las células epiteliales (Fig. 1B). Se evaluó al paciente para esofagectomía pero finalmente se desestimó dado el elevado riesgo quirúrgico. A los dos meses se repitió la endoscopia que mostró una lesión ulcerada de 12 mm con bordes sobre-elevados sugestiva de proceso neoplásico. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma.

Discusión

Este caso demuestra de forma gráfica que la alteración de la proteína p53 puede ser un suceso precoz en la génesis del adenocarcinoma de esófago y que la expresión de la proteína alterada en los núcleos celulares es progresivamente mayor, tanto en el por-

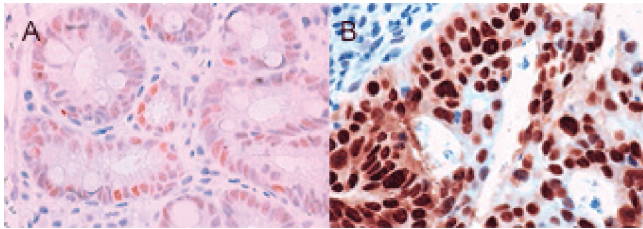


Fig. 1. Tinción con inmunohistoquímica para la proteína p53.

A. Positividad leve nuclear en aproximadamente el 30% de las células (valoración semicuantitativa).

B. Fuerte intensidad de tinción en más del 90% de las células (valoración semicuantitativa).

centaje de células positivas como en su intensidad, a medida que se avanza en la secuencia carcinogénica. El gen p53 codifica una proteína que es capaz de bloquear la entrada de la célula en el ciclo de división cuando existe daño del ADN, lo que permite la reparación de dicha lesión. Si la reparación no es posible o no se lleva a cabo correctamente, la proteína p53 inicia el proceso de apoptosis con el objetivo de eliminar el clon anormal. Las mutaciones del gen p53 inducen la producción de una proteína alterada que no es capaz de mantener este mecanismo de control. Esto permite la persistencia de las alteraciones en el ADN y la replicación de un clon con progresiva inestabilidad genética que, en último término, puede facilitar la aparición de un tumor (7). La proteína p53 mutada tiene una vida media más prolongada que la de la proteína normal, lo que permite su detección por técnicas de IHQ. Diversos autores han demostrado un aumento de la expresión de la proteína p53 en las células del epitelio ectópico desde la metaplasia intestinal hasta la DAG por medio de la IHQ (8-10). En general, el porcentaje de expresión de la proteína p53 se sitúa alrededor del 5% en la mucosa no displásica, del 10 al 20% en la mucosa con DBG y en más del 60% en la DAG y el adenocarcinoma.

A pesar de que el EB es una lesión preneoplásica, la mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal nunca evolucionarán a DAG. Para evitar someter a los pacientes a controles endoscópicos innecesarios, sería muy útil disponer de un marcador que permitiera identificar a aquellos pacientes con EB que tienen un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma. En los últimos años se ha estudiado la utilidad de la determinación de la sobreexpresión de la p53 por IHQ como predictor de riesgo. Inicialmente varios autores que siguieron endoscópicamente a cohortes de pacientes con EB describieron que aquellos con DBG y p53 positiva mediante IHQ progresaban a DAG en mayor proporción que los negativos (6-9). También demostraron un aumento del porcentaje de células que expresaron la p53 según aumentaba la severidad de la displasia, tal y como ocurre en nuestro caso. Sin embargo, un estudio caso-control cuyo punto final era la presencia de adenocarcinoma mostró que en 4 de los 12 pacientes que desarrollaron un adenocarcinoma durante el seguimiento de las biopsias en las endoscopias previas eran negativas para la p53 (11). Este último estudio pone de manifiesto el principal problema del uso de la IHQ para la detección indirecta de alteraciones en el gen p53. La IHQ es una prueba relativamente poco específica con una alta tasa de falsos positivos y de falsos negativos cuando se compara con la secuenciación del DNA (2). Una posible causa de falsos negativos es la presencia de mutaciones de terminación de cadena que no inducen la formación de una proteína p53 detectable por IHQ (12). Parece que en el caso de los adenocarcinomas esofágicos

este tipo de mutaciones son relativamente frecuentes (13), por lo que las técnicas de biología molecular podrían ser más eficaces para identificar a los pacientes de riesgo que la IHQ. Sin embargo estos procedimientos son laboriosos y costosos y no están disponibles en muchos laboratorios, mientras que la IHQ, realizada en condiciones estandarizadas, es una técnica altamente reproducible y de coste asumible. Todo ello apoyaría su papel como una técnica alternativa que, como sugiere nuestro caso, en el contexto clínico apropiado y junto a otros factores descritos como la obesidad, el sexo masculino y la edad (14), podría añadir un dato más al perfil de riesgo del paciente.

M. Bustamante y L. Bernet¹

*Servicios de Medicina Digestiva y ¹Anatomía Patológica.
Hospital de la Ribera. Alzira, Valencia*

Bibliografía

1. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there a publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-8.
2. Ramel S, Reid BJ, Sánchez CA, Blount PL, Levine DS, Neshat K, et al. Evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus by two-parameter flow cytometry. *Gastroenterology* 1992; 102: 1220-8.
3. Kubba AK, Poole NA, Watson A. Role of p53 assessment in the management of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 659-67.
4. Giménez A, Minguela A, Parrilla P, Bermejo J, Perez D, Molina J, et al. Flow cytometric DNA analysis and p53 protein expression show a good correlation with histologic findings in patients with Barrett's esophagus. *Cancer* 1998; 83: 641-51.
5. Illueca C, Lombart-Bosch A, Ferrando Cucarella J. Factores pronóstico del esófago de Barrett: estudio morfométrico e inmunohistoquímico de 120 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 726-37.
6. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1355-62.
7. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology* 1992; 102: 1212-9.
8. Giménez A, de Haro LM, Parrilla P, Bermejo J, Pérez-Guillermo M, Ortiz MA. Immunohistochemical detection of p53 protein could improve the management of some patients with Barrett esophagus and mild histologic alterations. *Arch Pathol Laboratory Med* 1999; 123: 1260-3.
9. Younes M, Lebovitz RM, Lechago LV, Lechago J. p53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia, and carcinoma: a follow-up study. *Gastroenterology* 1993; 105: 1637-42.
10. Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blackenstein M, Bosman FT, Mulder AH. Accumulation of p53 protein in normal, dysplastic, and neoplastic Barrett's esophagus. *J Pathol* 1995; 175: 175-80.
11. Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LF, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, et al. Prospective study of cyclin D1 expression in Barrett's esophagus: associating with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1316-21.
12. Hamelin R, Flejou JF, Muzeau F, Potet F, Laurent-Puig P, Fekete F, et al. TP53 mutations and p53 immunoreactivity in malignant and premalignant Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 1012-8.
13. Prevo LJ, Sánchez CA, Galipeau PC, Reid BJ. p53 mutant clones, and field effects in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 1999; 59: 4784-7.
14. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54 (Supl. 1): i1-i5.