

## Lecture N. 22

### L'Esophago di Barrett

Nel 1950 Norman Rupert Barrett descrisse con un articolo pubblicato sul British Journal of Surgery il primo caso di metaplasia colonnare dell'esofago distale, interpretando tale condizione come un'anomalia congenita dovuta ad un residuo dell'epitelio ghiandolare che riveste l'esofago durante l'embriogenesi. Nel 1953 Allison e Johnston ne ipotizzarono l'origine acquisita sulla base della pressoché costante associazione con la patologia da reflusso gastro-esofageo.

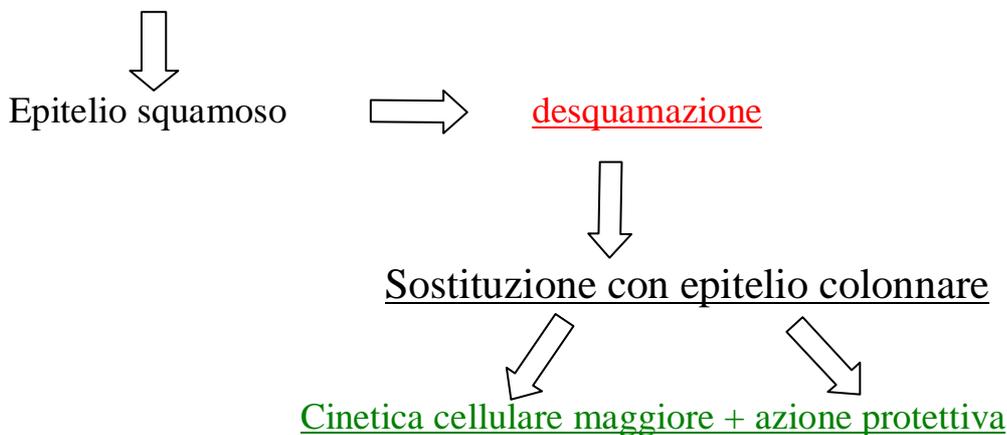
Così nasce la definizione di "Esophago di Barrett" (EB): metaplasia colonnare dell'esofago distale in sostituzione del normale epitelio squamoso generalmente in conseguenza di malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE).

\*\*\*

L' iter fisiopatologico dell'EB sembrerebbe iniziare con la distruzione dell'epitelio squamoso dell'esofago distale dove più accentuata è l' azione lesiva del materiale refluito. Il rivestimento di tipo squamoso verrebbe rimpiazzato da epitelio di tipo colonnare che ha una cinetica cellulare 4-5 volte più veloce di quello squamoso. Le aree di epitelio esofageo denudate sarebbero così sostituite da un rivestimento che offrirebbe maggiore resistenza all'insulto dannoso.

### iter fisiopatologico dell'EB

Azione lesiva del materiale refluito



Questo processo si verificherebbe solo in presenza di un'alterazione perdurante dell'ambiente endoluminale esofageo e, come dirò più avanti, anche in funzione della qualità del refluito. Quando invece il danno mucosale consegue a reflussi di minore entità e diversa qualità, la riparazione avviene come di regola ad opera dell'epitelio squamoso.

\*\*\*

Molti studi sono stati effettuati nel tempo per indagare i rapporti tra insorgenza dell'EB e qualità del refluito. La pH-metria 24 ore ha permesso di identificare alcuni patterns di reflusso gastro-esofageo maggiormente implicati nei soggetti con EB.

Si è constatato ciò che era abbastanza ovvio e cioè la frequenza di reflussi con pH particolarmente basso (es. pH <3 - 2) nei soggetti con metaplasia (Fig. 1).

Quello che poteva essere non altrettanto ovvio, ma a pensarci bene molto comprensibile, è stato il ruolo rilevante degli acidi biliari presenti nel refluito gastro-esofageo. Da molti Autori è stato dimostrato infatti che pazienti con EB hanno una più severa esposizione dell'esofago ai reflussi alcalini rispetto a pazienti con esofagite senza metaplasia. Anche con tecniche radioisotopiche basate sull'uso di acidi biliari marcati con isotopi radioattivi (quali il tecnezio<sup>99m</sup>) si è confermato che reflussi alcalini si verificano più frequentemente in soggetti con EB. Questo avverrebbe particolarmente nei cosiddetti "reflussori misti", nei quali cioè il refluito è una miscelazione di succo gastrico acido e succo duodenale alcalino (Fig. 2). Il danno sulla mucosa esofagea in queste circostanze sarebbe maggiore, perchè la componente alcalina, in particolare i sali biliari, comprometterebbe la impermeabilità della mucosa esofagea e, indebolendo la cosiddetta "barriera mucosa", indurrebbe la retrodiffusione degli ioni idrogeno con grave danno mucosale. Nella malattia da reflusso duodeno-gastro-esofageo (MRDGE) il refluito porta in esofago con il secreto acido gastrico tutti i componenti dei secreti endoduodenali e cioè, oltre agli acidi e sali biliari già citati, gli enzimi e i bicarbonati pancreatici, la lisolecitina, e così via. Se si aggiunge a questo fattore anche il deficit di clearance esofagea presente in questi soggetti con conseguente ristagno del refluito nell'esofago terminale, ben se ne comprende il grado di lesività.

Questi dati comportano implicazioni di fisiopatologia chirurgica, nel senso che in presenza di Barrett l'azione lesiva della componente alcalina del reflusso misto potrebbe vanificare l'attesa azione terapeutica sull'EB del trattamento con inibitori della secrezione acida gastrica a fronte di maggiore resa protettiva da parte di trattamenti chirurgici antireflusso.

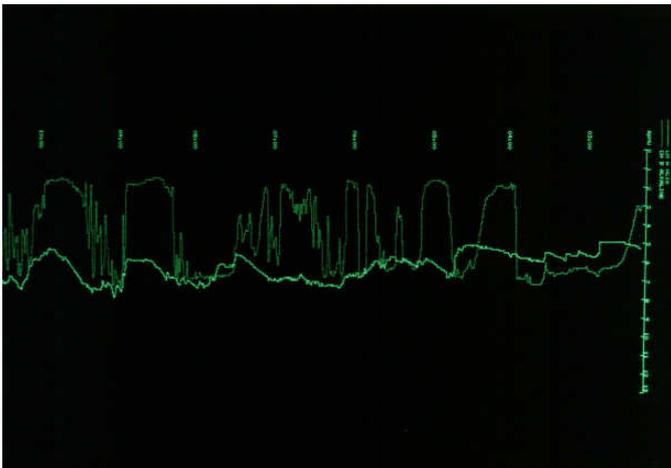


Fig. 1

Reflussi acidi frequenti a pH molto basso

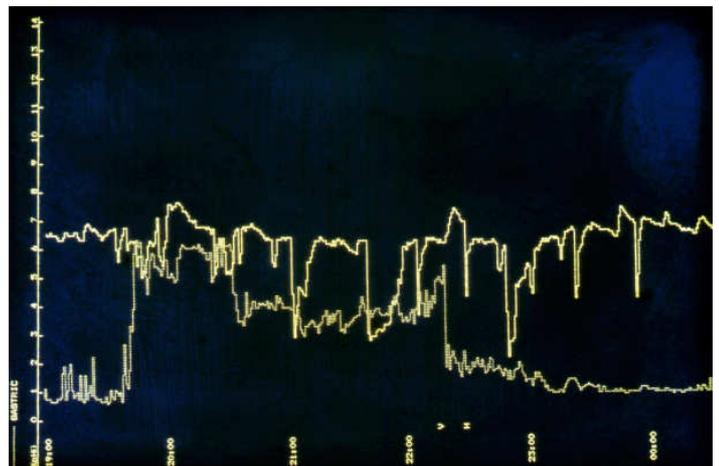


Fig. 2

Reflussi misti e/o alcalini



Riduzione attività terapeutica PPI



**Chirurgia antireflusso**

In un paziente con MRGE **l'esame endoscopico** rappresenta la fase diagnostica fondamentale e di prima istanza. Esso permette infatti la valutazione delle eventuali lesioni che il reflusso induce sulla parete esofagea: generalmente i segni dell'esofagite nei suoi diversi livelli di gravità fino appunto al Barrett:

esofagite {  
iperemica  
erosiva  
ulcerativa  
stenotica cicatriziale  
Barrett

Il Barrett si riconosce per la risalita della linea Z, che diventa molto irregolare disegnando lembi di rivestimento epiteliale rossastro ora in modo circonferenziale, più spesso a forma di lingue con aspetto di fiamma oppure isole dello stesso colore rosso nel contesto dell'epitelio esofageo di normale colorito bianco perlaceo (Fig. 3 - 4).

Si distinguono due forme di Barrett in riferimento alla risalita dell'epitelio colonnare metaplasico: long Barrett (>3 cm) e short Barrett (<3 cm).

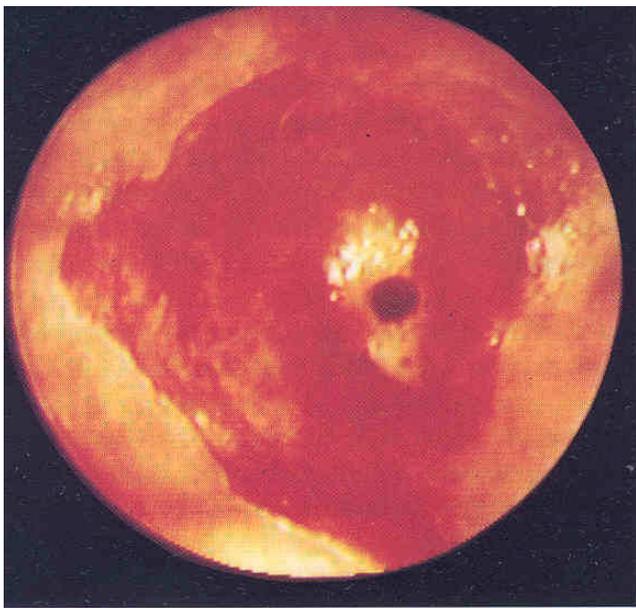


Fig. 3

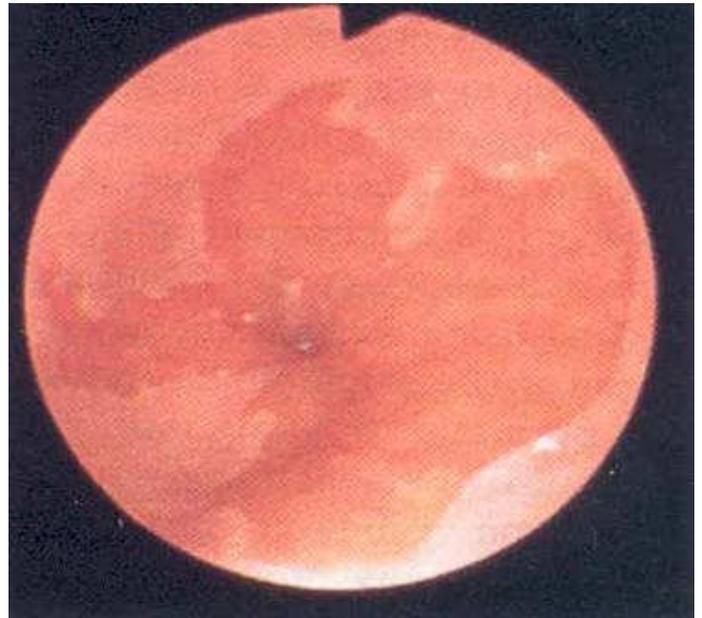


Fig. 4

**L'istologia** rappresenta il “gold standard” nella diagnosi di EB mentre il solo esame endoscopico non sempre è in grado di rilevarne con certezza la presenza nè di escluderlo, soprattutto se coesistono manifestazioni di un'esofagite severa. E' pur vero che endoscopisti esperti possono con grande approssimazione formulare la diagnosi o comunque il sospetto diagnostico di EB, ma la certezza si ottiene soltanto con il confronto fra la diagnosi endoscopica e quella istologica. Mai come in questo caso è fondamentale la collaborazione tra endoscopista e patologo.

L'istomorfologia distingue tre tipi di epitelio colonnare metaplasico, che possono presentarsi isolati o in combinazione tra loro:

- 1 - epitelio di tipo intestinale o specializzato
- 2 - epitelio di tipo gastrico fundico
- 3 - epitelio di tipo gastrico cardiaco o giunzionale

Di queste tre forme la metaplasia intestinale specializzata è quella più frequente e soprattutto più delle altre è soggetta alla displasia e alla trasformazione neoplastica. Ecco perchè, e lo vedremo più avanti, essa richiede molta attenzione e accuratezza nei prelievi biotici e spesso l'esigenza di raffronti tra patologi per l'interpretazione degli aspetti istomorfologici.

La metaplasia intestinale si presenta con superficie a villi ed epitelio costituito da cellule caliciformi (goblet-cells) e da cellule colonnari. In profondità si osservano ghiandole simili a cripte rivestite da cellule cuboidali sieromucose, con cellule enterocromaffini e rare cellule endocrine contenenti somatostatina e gastrina. La lamina propria può presentare vario grado di congestione, edema e aspetti di flogosi cronica rappresentati da infiltrati di plasmacellule, linfociti, granulociti spesso eosinofili, mastcellule e istiociti con aspetti talora di fibrosi (Fig. 6). Questi aspetti infiammatori sono proporzionati all'entità del danno provocato dal reflusso gastro-esofageo.

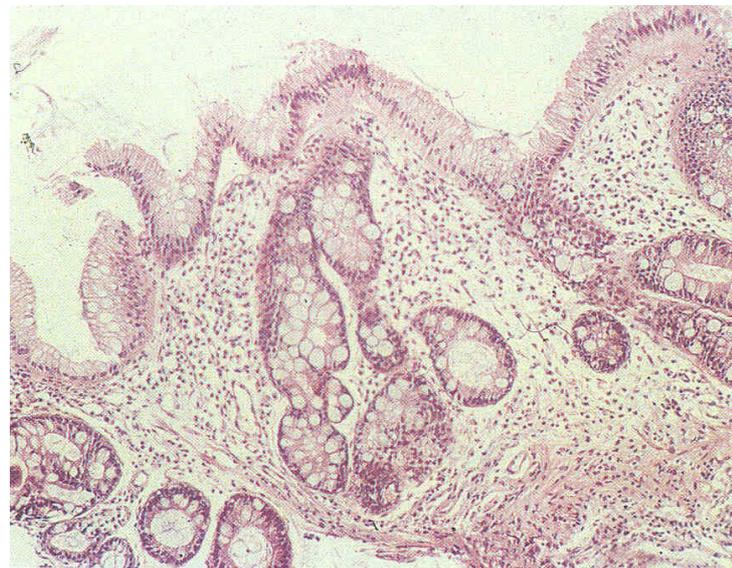
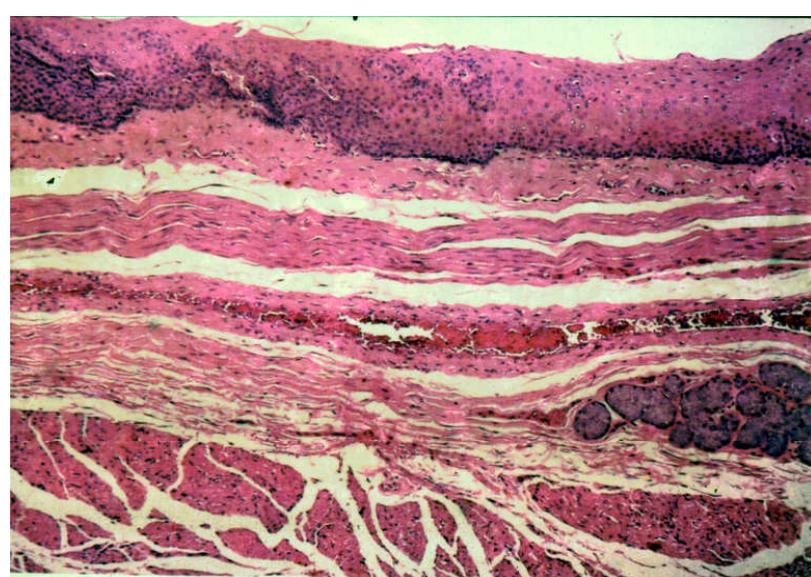


Fig. 5 - epitelio squamoso in esofago normale

Fig. 6 - metaplasia tipo intestinale in EB (1)

La metaplasia di tipo gastrico - fundico presenta architettura analoga a quella della mucosa gastrica fundico - corpale: superficie foveolare con epitelio superficiale mucosecernente e ghiandole costituite da cellule principali e parietali; rare cellule endocrine. Abbondante connettivo della lamina propria separa tra loro le ghiandole, conferendo un aspetto atrofico alla mucosa.

La metaplasia di tipo gastrico - cardiaco o giunzionale è caratterizzata da struttura simifoveolare gastrica con epitelio superficiale colonnare e ghiandole mucose di tipo cardiaco.

Non è rara la combinazione di queste manifestazioni metaplasiche tra loro o quadri di aspetti istopatologici talmente vari e poco caratterizzanti da indurre alcuni Autori a definirli “indeterminati”.

Si capisce pertanto quali difficoltà il patologo possa incontrare nel formulare una diagnosi esatta e soprattutto, come si dirà più avanti, identificare possibili elementi di rischio neoplastico. Di qui la necessità di eseguire biopsie multiple nelle aree metaplasiche; da molti è anche consigliato cimentare la diagnosi tra diversi osservatori.

\*\*\*

La metaplasia colonnare dell'esofago, segnatamente quella intestinale, costituisce rischio di adenocarcinoma dell'esofago (ACE). La prevalenza di ACE in soggetti per i quali vien fatta per la prima volta diagnosi di EB è compresa secondo diverse statistiche tra cifre oscillanti dal 5 - 6 % fino a raggiungere il 15% e oltre. Secondo Autori diversi il rischio di cancro nell' EB è maggiore da 20 a 350 volte di quello dell'esofago normale. Rispetto alla popolazione generale i soggetti con EB hanno un rischio 30 - 125 volte maggiore di sviluppare un ACE con un tasso di incidenza pari a un cancro ogni 150 pazienti all'anno. Se consideriamo che la prevalenza dell'EB nella popolazione occidentale sarebbe calcolata in 22 casi/100.000 soggetti su casistiche endoscopiche, ma che in studi autoptici essa sarebbe stimata essere 17 volte superiore, pari cioè a 376 casi/100.000 soggetti, ben si capisce perchè l'EB è considerata lesione precancerosa. D'altra parte questi dati si concordano con l'aumento nella popolazione occidentale dell'adenocarcinoma cardiac/esofago terminale e con l' incremento di frequenza della MRGE nello stesso gruppo di popolazione, suggerendo pertanto un nesso patogenetico fra queste tre condizioni patologiche (MRGE > EB > ACE).

Sul passaggio tra EB e ACE i dati e le relative ipotesi sono molteplici, ma su una convinzione la maggior parte degli AA è concorde: la tappa che precede la trasformazione neoplastica sarebbe rappresentata dall'insorgenza di displasia nell'ambito dell'epitelio colonnare. La presenza di displasia epiteliale infatti è frequente (83 - 100%) nell'epitelio colonnare circostante l'ACE, con una sequenza pertanto: metaplasia > displasia > ACE.

In letteratura è segnalata una frequenza di displasia del 5 - 10% nei soggetti con EB con grande prevalenza nella forma specializzata intestinale.

La displasia è definita come modificazioni epiteliali di gradazioni diverse, disordine architetonico e atipie citologiche. Soprattutto queste ultime caratteristiche se diffuse e accentuate possono far sospettare o comunque presagire una natura neoplastica. Il maggiore problema nella interpretazione di queste manifestazioni è distinguere la displasia da modificazioni reattive o riparative indotte dalla stimolazione flogistica, come avviene nell'esofagite. Non sempre pertanto la discriminazione è agevole. In tali casi è spesso utilizzata la dizione “diagnosi indefinita per displasia”. Si capisce dunque la necessità in tali posizioni dubitative di ricorrere oltre che a biopsie multiple a pareri di osservatori diversi per una diagnosi consensuale.

La displasia epiteliale è comunemente graduata in due classi: basso grado (LGD), cioè lieve e alto grado (HGD), cioè moderato-grave; quest' ultima categoria include anche il carcinoma in situ. Questa classificazione ci viene dai lavori di Schmidt e Coll. (8) e per molti versi è più convincente della più recente classificazione di Vienna - 2000 (7), che usa il termine di “neoplasia non invasiva” per etichettare le forme a basso e alto grado sopra indicate: la prima per molti Autori è di più agevole classificazione .

La LGD la si riconosce dalla presenza di ghiandole dilatate e stratificate con dismorfismi nucleari caratterizzati da ipercromatismo, forme allungate cosiddette “a matita”, affollamento e stratificazione.

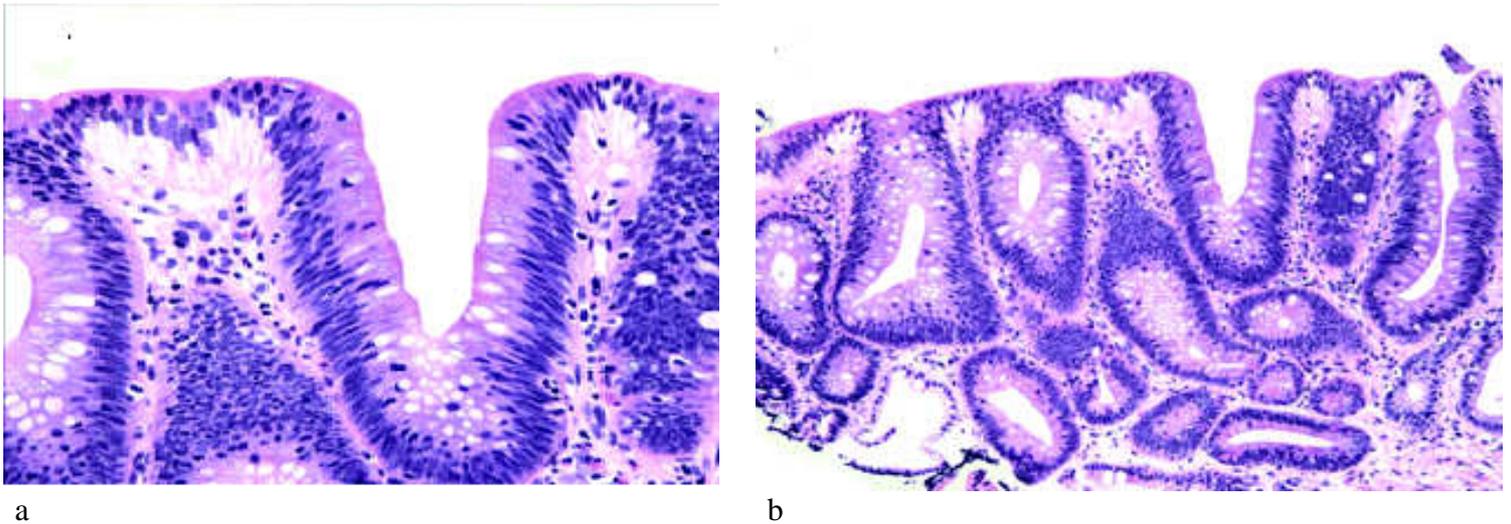


Fig. 7 - LGD: displasia basso grado (2)

La HGD mostra amplificazione delle caratteristiche sopradette per la LGD e cioè maggiore complessità nella struttura ghiandolare, affollamento spesso esasperato dei nuclei con stratificazione e aumento del pleiomorfismo nucleare; perdita della polarità nucleare che nella forma precedente era conservata. Quando tali anomalie diventano viepiù spinte e l'architettura generale ancor più distorta si configura il carcinoma in situ.

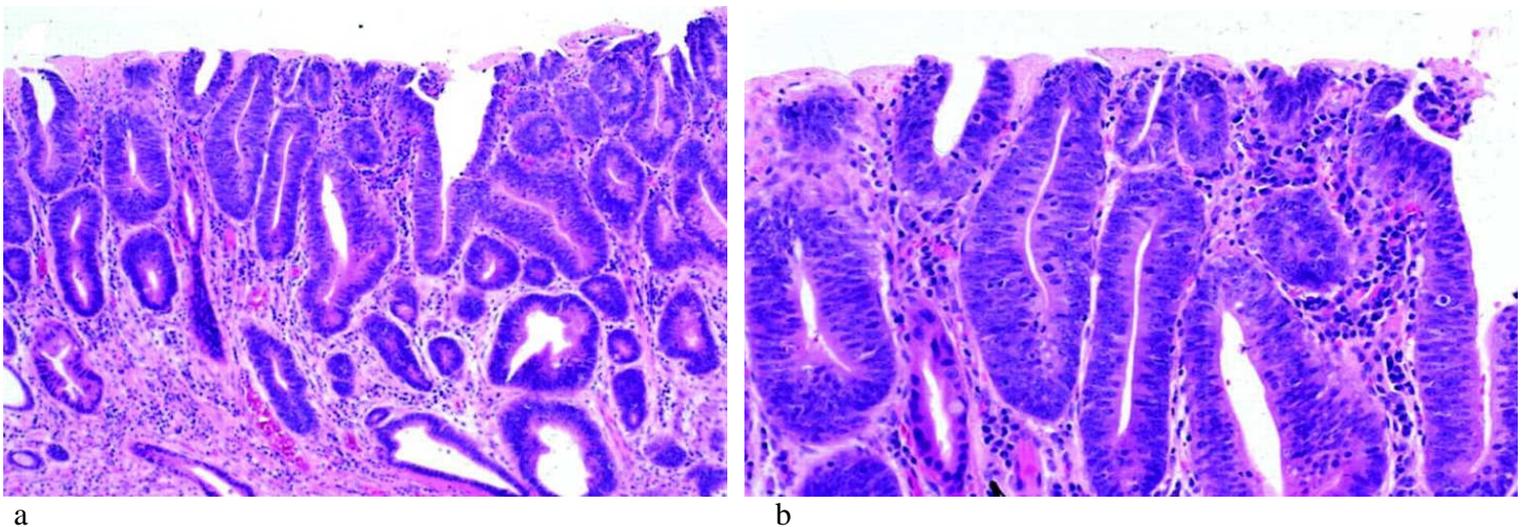
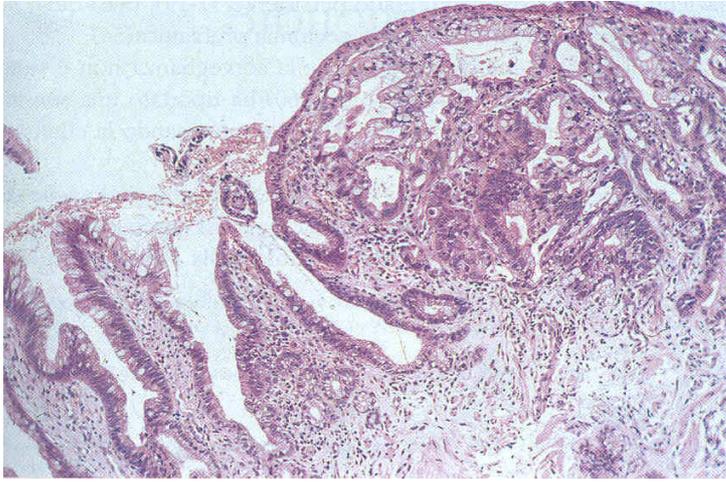
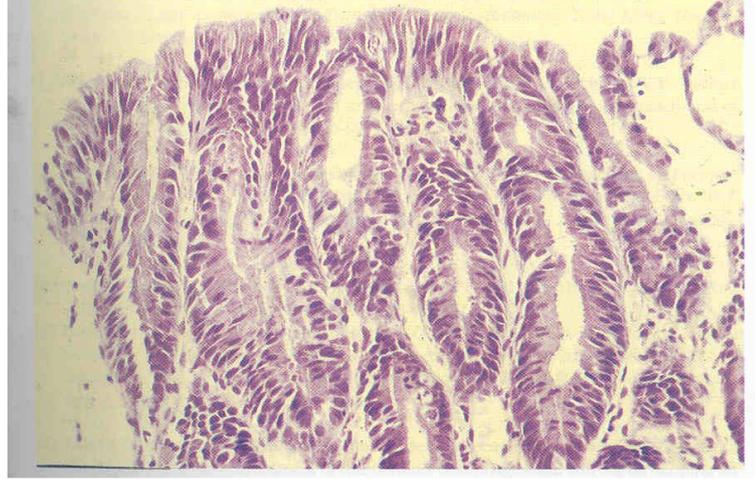


Fig. 8 - HDG: displasia alto grado (2)

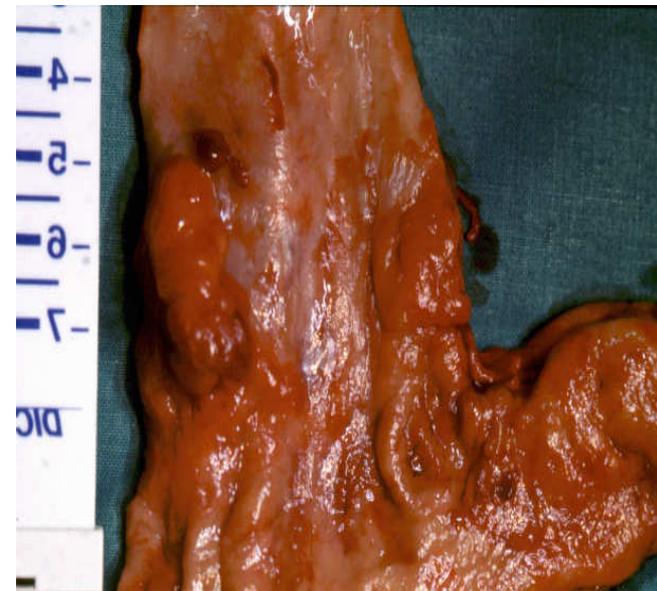


a



b

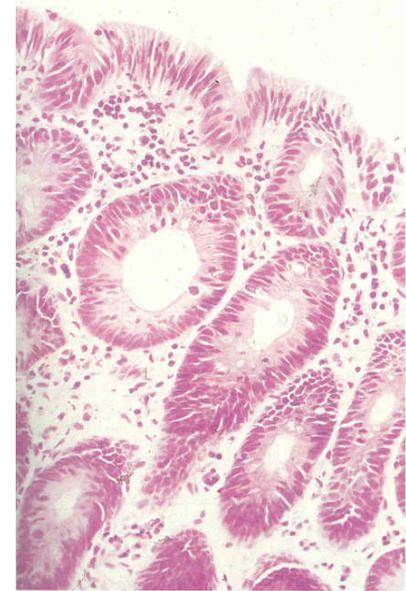
Fig. 9 - a: LGD - b: HGD (1)



a



b



c

Fig. 10 - a: ACE su esofago di Barrett; b:ACE su metaplasia intestinale in blu - Alcian (1); c: ACE su metaplasia intestinale (1)

Mentre la LGD può essere una diagnosi non raramente discordante tra i patologi, quella di HGD per la sovente estrema evidenza delle manifestazioni trova una concordanza vicina all'85% dei casi.

Basare tuttavia la diagnosi di displasia e relative potenzialità evolutive unicamente sulla natura istopatologica della biopsia può non essere corretto proprio a causa della più volte citata incerta concordanza di interpretazione tra diversi patologi. Di qui l'esigenza di trovare markers

biologici meno soggettivi atti a descrivere i processi di progressione neoplastica. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato nell'iter carcinogenetico dell'EB processi di instabilità genomica con frequenti modificazioni del contenuto in DNA della popolazione cellulare addirittura già in fase metaplasica.

Su questa base da tempo gli studiosi cercano di capire gli eventi alla base della progressione e di individuare possibili markers molecolari precoci atti a valutare le fasi di tale progressione.

E' così che sono stati individuati due markers, p53 e Ki-67, che risponderebbero a questo scopo, perchè il loro accumulo sarebbe correlato al grado della progressione metaplasica. Ecco i dati riportati in un recente lavoro su tale argomento (3):

	<b>p53</b>	<b>Ki-67</b>
1. G1: epitelio squamoso esofageo normale	7%	21,3 +/- 19,5 %
2. G2: esofagite	37,5%	38,8 +/- 24 %
3. G3: epitelio colonnare con metaplasia non specializzata	30%	37,7 +/- 26,3 %
4. G4: epitelio colonnare con metaplasia intestinale	62,5%	52,8 +/- 24,6 %
5. G5: adenocarcinoma	71,4 %	57,1 +/- 25,1 %

Per quanto riguarda il p53 in altri lavori (4) si dimostra sovrapponibile comportamento nelle fasi di LGD e di HGD.

Analogo andamento nella transizione da displasia ad adenocarcinoma sembra essere dimostrato anche per la proteina Her-2/neu, denominata anche ErbB-2 (5 - 6).

Il rischio di sviluppare carcinoma nell'EB attraverso le fasi di cui s'è detto deve essere pertanto attentamente valutato e si basa fundamentalmente sulla sorveglianza endoscopica. Questa prevede l'esecuzione della biopsia ogni 2 cm sui quadranti di area metaplasica; in caso di displasia, tanto più se di alto grado, ogni cm. Sono ritenuti utili alcuni mezzi per perfezionare la diagnosi. Il blu di metilene ha la capacità di colorare l'epitelio metaplasico, ma non le aree displasiche altrimenti indistinguibili da quelle non displasiche; viene anche indicato da alcuni autori l'uso di un cromoforo, come l'acido 5-aminolevulinico, che è captato maggiormente nelle aree neoplastiche, che diventano riconoscibili sotto la stimolazione laser.

Circa la frequenza con la quale condurre la sorveglianza endoscopica e bioptica i pareri sono vari. Diversi schemi di comportamento sono rilevabili in letteratura. Quando si ha a che fare con EB senza displasia il controllo andrebbe fatto ogni 24 mesi in caso di "basso rischio", cioè con metaplasia di tipo gastrico-cardiale oppure fundico, ogni 12 mesi in caso di metaplasia di tipo intestinale, considerata a ragione ad "alto rischio". In presenza di displasia i pareri sono ancora più discordi: da sei mesi a dodici mesi per la LGD, anche in rapporto ad eventuali e comunque improbabili modificazioni secondarie a terapia farmacologica. I sopra citati risultati della diagnostica molecolare dovrebbero rendere più attendibili i criteri derivanti dalla sorveglianza endo-bioptica dell'EB.

La gestione dei pazienti con esofago di Barrett non è semplice, nè condivisa in modo univoco da tutti. La realtà è che le nostre nozioni su tale complicanza della patologia da reflusso, specialmente sul grado del rischio neoplastico, non sono del tutto e sempre soddisfacenti, malgrado la messe di studi che ne fanno oggetto.

L'orientamento prognostico e dunque i criteri di terapia allo stato attuale delle cose si basano fundamentalmente sull'estensione dell' area metaplasica (short e long Barrett) e sul grado di displasia. Le scelte terapeutiche pertanto si fanno sulle evidenze endoscopiche e sui dati bioptici.

Si discute se un Barrett senza displasia possa regredire dopo trattamento medico e/o chirurgico della patologia da reflusso; se a displasia di basso grado il processo evolutivo possa arrestarsi (regredire ?) dopo trattamento. Anche se ammesse tali possibilità, resta comunque indiscutibile l'obbligatorietà di un monitoraggio nel tempo, tanto più frequente quanto maggiori sono i segnali di rischio.

Le alterazioni presenti nella displasia di alto grado (atipie citologiche, vari gradi e combinazioni di disordine epiteliale e architetonico, ecc.) sono sempre più interpretate come equivalenti a quelle di un carcinoma in situ e ad ogni modo situazione ad altissimo rischio neoplastico.

In sintesi il trattamento dell'esofago di Barrett deve essere condizionato da dette evidenze. In prima istanza esso può essere conservativo, ferma restando la necessità di trattamento chirurgico efficace della patologia da reflusso.

Dopo di che le opzioni possono essere

- monitoraggio post- chirurgico endo-bioptico
- ablazione endoscopica

Le metodiche sperimentate di ablazione endoscopica sono le seguenti:

- Termiche
  - Laser
    - Elettrocoagulazione mono/bipolare
    - coagulazione con plasma di argon
- Chimiche
  - Terapia fotodinamica
- Meccaniche
  - Aspirazione a ultrasuoni
  - Mucosectomia endoscopica

Queste procedure possono essere applicate in pazienti selezionati, soprattutto se inseriti in protocolli sperimentali controllati. Necessitano spesso di applicazioni ripetitive e non sono esenti da eventi indesiderati.

I risultati comunque appaiono contrastanti per molte motivazioni, tra le quali principalmente l'ablazione incompleta dell'area metaplasico-displasica.

Quando il Barrett ha assunto stigate di rischio neoplastico elevato, come la displasia di alto grado, è ovvio inserire il paziente in un programma resettivo, che può andare dalla resezione parziale dell'esofago e ricanalizzazione con ansa interposta o alla esofagectomia totale.

-----

## **Bibliografia**

- 1 - Lapertosa G. - Anatomia Patologica - L'esofago di Barrett - G.O.S.P.E.; 1995; Ed. Ulisse-Milano
- 2 - Odze RD - Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus - J Clin Pathol 2006 - 59: 1029-1038
- 3 - Binato M, Gurski RR, Fagundes RB, Meurer L, Edelweiss MI - P53 and Ki-67 overexpression in gastroesophageal reflux disease - Barrett's esophagus and adenocarcinoma sequence - Dis esophagus 2009,22(7):588-95.
- 4 - Fronza G, Campomenosi P, Urbini S, Bogliolo M, Camoriano A, Iannone R, Inga A, Menichini P, Abbondandolo A - Biologia Molecolare dell'esofago di Barrett: alterazioni del gene soppressore di tumore p53 - L'esofago di Barrett - G.O.S.P.E.; 1995; Ed Ulisse Milano
- 5 - Rossi E, Grisanti S, Villanacci V, Casa DD, Cengia P, Missale G, Minelli L, Buglione M, Cestari R, Bassotti G - Her-2 overexpression/amplification in Barrett's esophagus predicts early transition from dysplasia to adenocarcinoma: a clinico-pathologic study - Cell Mol Med, 2008 Oct 56

- 6 - Walch A, Specht K, Bink K, Zitzeiberger H, Braselmann H, Bauer M, Aubele M, Stein H, Siewert JR, Hofler H, Werner M. - Her-2/neu gene amplification, elevated mRNA expression, and protein overexpression in the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence of Barrett's esophagus. *Lab Invest* 2001 Jun; 81 (6):791-801
- 7 - Kaye PVF, Haider SA, Ilyas M, James PD, Soomro I, Faisal W, Catton J, Parson SL, Tagunath K - Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry - *Histopathology* 2009 may; 54(6): 699-712
- 8 - Schimdt HG, Riddell RH, Walter B, Skinner DB, RiemannJF - Dysplasia in Barrett's esofagus - *J Cancer Res Clin Oncol* 110, 145-152, 1985
- 9 - Vogt N, Sconegg R, Gschossmann M, Borovicka J - Benefit of baseline cytometry for surveillance of patients with Barrett's esophagus - *Surg Endosc* 2010; 24:1144-1150
- 10 - Rucker-Schmidt RL, Sanchez CA Blount PL, Ayub K, Li X, Rabinovitch PS, Reid BJ, Odze RD. Non adenomatous dysplasia in Barrett esophagus: Clinical pathologic, and DNA content flow cytometric study - *Am J Surg Pathol* 2009 feb. 3
- 11 - Fiocca R, Mastracci R, Milione M, Parente P, Savarino V - Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: The Histology report - *Digestive & liver Diseases* 43S (2011) S105-S116

-----