



Universidad Autónoma de Chiapas
Facultad de Medicina Humana
“Dr. Manuel Velasco Suárez”



“Artículos 1ª Unidad: Esófago de Barret”
Gastroenterología

POR:
VIII Modulo D

Dr. Julio César Díaz Carrión.

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; Enero-Junio 2015

WJGP 5th Anniversary Special Issues (4): Barrett's

Biomarkers of Barrett's esophagus

Yasser Mahrous Fouad, Ibrahim Mostafa, Reem Yehia, Hisham El-Khayat

Yasser Mahrous Fouad, Reem Yehia, Gastroenterology and Hepatology Unit, Tropical Medicine Department, Minia University, Minia 11432, Egypt

Ibrahim Mostafa, Hisham El-Khayat, Gastroenterology and Hepatology Department, Theodore Research Institute, Cairo 11435, Egypt

Author contributions: All authors contributed to the manuscript; Fouad YM and Yehia R collected the data; Mostafa I and El-Khayat H revised the whole manuscript.

Correspondence to: Yasser Mahrous Fouad, MD, Professor of Gastroenterology and Hepatology Unit, Tropical Medicine Department, Minia University, Main Road, Minia 11432, Egypt. yasserfouad10@yahoo.com

Telephone: +20-1-114721500

Received: December 28, 2013 Revised: July 2, 2014

Accepted: July 17, 2014

Published online: November 15, 2014

Abstract

Barrett's esophagus is the strongest risk for esophageal adenocarcinoma (EAC). Metaplasia in patients with BE may progress to dysplasia and then invasive carcinoma. Well-defined diagnostic, progressive, predictive, and prognostic biomarkers are needed to identify the presence of the disease, estimate the risk of malignant transformation, and predict the therapeutic outcome and survival of EAC patients. There are many predictive and prognostic markers that lack substantial validation, and do not allow stratification of patients with gastroesophageal reflux disease in clinical practice for outcome and effectiveness of therapy. In this short review we summarize the current knowledge regarding possible biomarkers, focusing on the pathophysiologic mechanisms to improve prognostic and therapeutic approaches.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Biomarkers

Core tip: The importance of biomarkers of Barrett's esophagus is to provide identification of the disease, estimate the risk of malignant transformation, predict the response to therapy, and indicate the overall survival-prognosis for esophageal adenocarcinoma patients. Proposed predictive and prognostic markers do not allow stratification of gastroesophageal reflux disease patients for progression, outcome, and effectiveness of therapy in clinical practice. The aim of this short review is to discuss the current knowledge regarding proposed biomarkers to improve prognostic and predictive therapeutic approaches, with a focus on the pathophysiologic mechanisms.

Fouad YM, Mostafa I, Yehia R, El-Khayat H. Biomarkers of Barrett's esophagus. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 450-456 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v5/i4/450.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.450>

INTRODUCTION

Barrett's esophagus (BE) is characterized by the replacement of squamous epithelium in the esophagus by metaplastic columnar epithelium with goblet cells^[1]. BE is a well-known risk factor for esophageal adenocarcinoma (EAC), a malignancy with the most rapid increase in incidence (approximately 500%) over the past 3 decades in the Western world, and with persistently poor outcomes when diagnosed after the onset of symptoms (survival less than 20% at 5 years)^[2]. An important problem in treating the patients with BE is the absence of satisfactory surveillance programs in spite of the known stages of carcinogenesis from BE to adenocarcinoma. Over the past two decades, there have been many studies attempting to identify patients with BE and predict patients with a high risk of progression to adenocarcinoma^[3-6].

In this review, the definition, mechanisms of produc-

Table 1 Phases of biomarker production

Phases of biomarker validation and development

Phase 1: Biomarkers of promise are identified based on application in other cancers and elucidation of novel pathways
Phase 2: Cross-sectional studies validate the biomarker of interest to be sufficiently discriminatory and biomarker assays are standardized
Phase 3: Case-control studies with a retrospective but longitudinal design confirm the biomarker is expressed before the development of cancer
Phase 4: Prospective longitudinal studies avoid biases associated with case-control studies
Phase 5: Population-based studies show the impact of biomarker detection on disease burden and cancer control

tion, and types of biomarker in patients with BE will be summarized.

DEFINITION OF BIOMARKERS

The biomarker

A biological marker affords an indication of the condition or disease, whether normal or abnormal. It is found in the blood, body fluids, and tissues. Moreover, a biomarker may be used for assessment of the response of the body to treatment of a disease or condition^[7].

Phases of biomarker identification and validation

Biomarker discovery has to pass through 5 to 6 phases before clinical application (Table 1). Phases 4, 5 and 6 present a significant challenge because of the required large sample sizes, long follow-up and high costs^[8].

TYPES OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH BE

Genomic instability

The similarity of the genetic patterns of BE and EAC demonstrated by DNA microarray studies supported the hypothesis that BE is a step preceding EAC. The genomic instability has been shown to be a poor prognostic marker in BE patients. Chromosomal alterations, deletions, point mutations, methylation abnormalities, and loss of heterozygosity (LOH) are the main indications of genomic instability in patients with BE^[9-11].

DNA abnormalities

DNA abnormalities, *e.g.*, aneuploidy or tetraploidy, assessed by flow cytometry, can be used as predictive markers in patients with BE with no or low grade dysplasia^[12,13]. LOH represents the loss of normal function of one allele of a gene in which the other allele was already inactivated. In a long-term follow-up study of BE patients, a panel combining 9p LOH, 17p LOH in addition to aneuploidy and tetraploidy was a strong predictor of EAC^[14].

Abnormalities of tumor loci

An important predictor of risk of dysplasia and EAC in patients with BE is LOH for p53. LOH for p53 was shown to be associated with a 16-fold increase in the risk of progression to cancer^[15]. However, in another study, in patients with non-dysplastic BE, only 32.4% of patients with progression showed overexpression of p53 in their

initial biopsy^[16]. Furthermore, alteration of APC, a regulator of the WNT pathway, by methylation^[17] and LOH^[18] were found in patients with BE with a positive predictive value.

Epigenetics

Epigenetics entails post-transcriptional silencing of specific genes without a change in the DNA sequence. A variety of mechanisms are involved, including methylation and acetylation. It has been shown that hypermethylation and loss of p16, are independently associated with an increased risk of progression from intestinal metaplasia (IM) to high-grade dysplasia (HGD)^[19,20].

The p16 methylation was shown to be highly prevalent in patients with BE (34%-66%)^[17,19,21]. Moreover, in a multicenter study, a panel of 8 genes (*p16*, *RUNX3*, *HPP1*, *NELL1*, *TAC1*, *SST*, *AKAP12*, and *CDH13*), was used to predict the risk of progression in patients with BE. In this study, 195 patients were included and sensitivities for prediction of progression approached 50%^[22].

Cell cycle predictors

A dysregulated cell cycle may lead to accumulation of genetic aberrations in most cancer cells. Cyclins are cell cycle regulator proteins, and potentially useful biomarkers for progression. In patients with BE, cyclin D1 overexpression was shown to be associated with progression to EAC^[23-26]. Further research in large groups of patients is needed to confirm the predictive values of cyclins.

Proliferation abnormalities

The association between increasing proliferation and worsening of dysplasia in BE was shown in many studies^[26-28], while other studies found no association^[29,30]. Researchers explained the discrepancies between these results by the use of different techniques, the different histological pattern between columnar and squamous epithelium, and the use of different proliferative indices. One of the important markers of cellular proliferation is Ki67. However, in a long follow-up study, Ki67-positive proliferative fractions were not associated with risk of progression^[31]. Further larger studies with standardized techniques are needed to measure proliferation.

Clonal diversity in BE

Genetic instabilities may lead to multiple distinct clones. The coexistence of multiple distinct clones is called clonal diversity. In patients with BE, clonal diversity measures

Table 2. Types of biomarkers in Barrett's esophagus

	Biomarker	Method	Remarks	Ref.
Diagnostic	TFF3	IHC	To screen asymptomatic patients for BE	[49,50]
	Chromosome 7 and 17 changes	IDKA and FISH	Early stages of BE	[52]
	8q24 (C-MYC), 17q12 (HER2), and 20q13 changes	FISH	Early stages of BE	[53]
	17q11.2 (ERBB2)	Microarray analysis	EAC	[54]
	Serum proteomic analysis	Mass spectrometry	EAC	[55]
Predictive	P16 allelic loss	FISH	Response to therapy	[56]
	DNA ploidy abnormalities	ICDA	Covariate value for recurrence	[57]
	HSP27	IHC	No response to therapy	[58]
	Ephrin B receptor	Microarray	Response to therapy in EAC	[59]
	Genetic polymorphism	qRT-PCR	Associated with clinical outcome	[60]
	P21	IHC	Correlated with better CTX response	[61]
	P53	IHC	Correlated with better CTX response	[62]
Progression markers	ERCC1	IHC	Predicts CTX resistance	[16]
	P53	IHC	Limited efficacy as a progression marker	[13,63]
	DNA abnormalities	Flow cytometry	High risk for progression to EAC	[13]
	LOH of 157p and 9p	Flow cytometry	Predict progression to EAC	[14]
	EGFR	IHC	Overexpression in HGD and EAC	[64]
	Cyclin A	IHC	Predicts progression to dysplasia	[65]
	Cyclin D1	IHC	Risk of Progression to EAC	[19]
	Hypermethylation of p16, RUNX2, HPI1 8 gene methylation panel	RT-PCR	Risk of progression to EAC/HGD	[22]
	RT-PCR	RT-PCR	Predicts progression to EAC/HGD	[66]
	Prognostic biomarkers	Cathepsin D, AKR1D10, AKR1C2 mRNA levels	Western blot, qRT-PCR	Dysregulation predicts progression to EAC/HGD
DCK, PAPSS2, SIRT, TRIM44		RT-PCR, IHC	4 gene signature in EAC, predict 5 year survival	[56]
P16 loss, C-MYC gain		FISH	Associated with therapy response	[68]
ASS expression		Microarray	Low expression associated with metastases	[69]
MicroRNA expression profile		Microarray, RT-PCR	Low level associated with worse prognosis in EAC	[70]
Cyclin D1		IHC, FISH	Decreased survival	[71]
EGFR		IHC	Decreased expression associated with decreased survival	[72]
TGF- α		IHC, ISH	High level indicates progression and metastases	[73]
TGF- β 1		RT-PCR, ELISA	High expression associated with decreased survival	[73]
APC		PCR	High level associated with decreased survival	[74]
COX-2		IHC	Associated with metastases and recurrence	[75]
Telomerase		Southern-blot and PCR	Associated with decreased survival	[76]
VEGF		IHC	Associated with metastases and decreased survival	[77]
Cadherin		IHC	Decreased level associated with decreased survival	[78]
TIMP	IHC, PCR	Decreased level associated with decreased survival	[79]	

ACIS: Automated cellular imaging system; ASS: Argininosuccinate synthase; APC: Adenomatous polyposis coli; BE: Barrett's esophagus; COX: Cyclooxygenase; DCK: Deoxycytidine kinase; DICM: Digital image cytometry; EAC: Esophageal adenocarcinoma; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; FISH: Fluorescence in-situ hybridization; ICDA: Image cytometric DNA analysis; HSP27: Heat-shock protein 27; IHC: Immunohistochemistry; LOH: Loss of heterozygosity; PAPSS2: 3-phosphoadenosine 5-phosphosulfate synthase 2; PCR: Polymerase chain reaction; qRT: Quantitative reverse transcriptase; MLPA: Multiplex ligation dependent probe amplification; NF- κ B: Nuclear factor kappa B; SIRT2: Sirtuin 2; SNP: Single nucleotide polymorphism; TFF3: Trefoil factor 3; TGF: Transforming growth factor; TIMP: Tissue inhibitors of metalloproteinases; TRIM44: Tripartite motif containing 44; uPA: Urokinase-type plasminogen activator; VEGF: Vascular endothelial growth factor.

were strong predictors of progression^[32]. However, the complicated methodology limited the use of clonal diversity as a predictive marker.

Mitochondrial DNA

Mitochondrial DNA (mtDNA) has been implicated in the process of carcinogenesis^[33]. mtDNA mutations were found in 53% of patients with BE without dysplasia^[33]. In patients with BE, deletion of the mitochondrial genome (4977 bp) was found in 15.4% in IM, 40% in low-grade dysplasia, 69.2% in HGD, and 90% in paratumoral tissue^[34].

FLUORESCENCE *IN-SITU* HYBRIDIZATION

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) is a technique which detects DNA content and loci abnormalities in the

cells by fluorescent-tagged DNA probes. FISH can detect aneusomy (abnormalities of chromosome copy number), deletion, duplication, amplification and translocation at tumor suppressor loci and protooncogene loci.

In patients with BE, FISH was used to detect genetic abnormalities by investigators in different studies from multiple centers^[35-39]. Detection of dysplasia in BE and identification of HGD and EAC using the FISH 4-probe set has been shown to have a reasonable sensitivity (84%-93%) and specificity (93%)^[39]. In another multi-center study, polysomy detected by FISH has been shown to predict risk of progression to HGD/EAC^[40].

CLASSIFICATION OF BIOMARKERS OF BE

Biomarkers of BE can be classified into 4 groups: (1)

diagnostic biomarkers; (2) biomarkers of progression; (3) predictive biomarkers; and (4) prognostic biomarkers. This classification is based on the previous intensive research, and review articles^[6,41-43] (Table 2).

Diagnostic biomarkers

Diagnostic biomarkers indicate the presence of disease. The histochemical analysis of biopsies of the gastroesophageal junction remains the conventional approach for detection and diagnosis of BE. In patients with asymptomatic BE, trefoil factor 3 combined with a non-invasive diagnostic technique has been investigated with promising results in the screening of these patients^[44,45]. Further validation and assessment are needed to confirm the results of these studies.

Progression biomarkers

The degree of dysplasia in obtained biopsies is the main marker of progression of BE, although there is much intra- and inter-observer errors^[46-48]. The most promising biomarkers are minichromosome maintenance 2 (MCM2) expression pattern and LOH on distinct gene loci, especially at 17p. The cost and intensive laboratory time limit the use of these markers in clinical practice.

Predictive biomarkers

These biomarkers predict the response to therapy. A limited number of predictive biomarkers are available (Table 2) and this category is in need of further intensified research.

Prognostic biomarkers

These biomarkers indicate overall survival and prognosis of EAC. The majority of biomarkers are in this category. Prognostic biomarkers include growth signals, insensitivity to growth inhibitory signals, markers of evasion of programmed cell death, limitless replicative potential (telomerase), markers of sustained angiogenesis, markers of invasion and metastasis, marker of tumor differentiation, and cancer-related inflammation (Table 2).

Biomarkers in the clinical field: problems and obstacles

Much work is needed to set up clinical trials of biomarkers as this requires cooperation between clinical researchers and experts in molecular techniques. Moreover, the validation of a biomarker passes through 5 phases and requires multicenter studies, with prohibitive costs and long-term follow-up.

The method of specimen collection is another challenge. While microarray studies require special equipment and may not be easy to access by clinical scientists, molecular profiling using formalin-fixed paraffin-embedded specimens is interesting to researchers because of easy availability of specimens. In patients with hepatocellular carcinoma, the use of large scale (> 6000) gene profiling resulted in high quality data even from specimens archived for as long as 24 years^[49].

The lack of prospective controlled trials is another

important problem attributed to high costs and the need for large sample sizes. Moreover, the lack of reproducibility of assays between laboratories represent another obstacle for identification of clinically useful cancer biomarkers^[50]. The reanalysis of DNA microarray studies showed that the selection of patients had an impact on the predictor role of genes in prognosis^[51]. Careful interpretation of biomarker studies is needed by using large datasets such as DNA microarray repositories.

CONCLUSION

A biomarker for BE should help in population screening, improve the surveillance of patients with BE, and identify the prognostic groups and best therapy once EAC develops. Many biomarkers have been intensively studied and accurately predict the progress of BE to EAC. The MCM2 expression pattern, LOH on distinct gene loci, especially at 17p, hypermethylation of p16 and the expression pattern of P53 are promising markers especially for progression of the disease. Important prognostic biomarkers include cyclin D1, Ki-67, transforming growth factor- α , adenomatous polyposis coli, cyclooxygenase-2, telomerase and vascular endothelial growth factor. Till now, no biomarker has been able to replace the current gold standard of dysplasia in routine clinical practice. Panels of biomarkers seem to be better in predicting progression more accurately. The issue of costs and practicality of biomarkers should be considered before research is performed. A model incorporating clinical data and biomarkers will be promising and can accurately predict the risk of progression, prognosis or response to therapy. Similar models have been used in other cancers and diseases such as the Nottingham prognostic index for breast cancer and MELD score for liver disease. After generation and validation of such a model, it should then be rigorously validated in a large cohort of patients in a prospective fashion.

REFERENCES

- Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2548-2556 [PMID: 20032324 DOI: 10.1056/NEJMc0902173]
- Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142-146 [PMID: 15657344]
- Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 2-9 [PMID: 17185192 DOI: 10.1016/j.semradonc.2006.09.003]
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-256 [PMID: 12424848 DOI: 10.1016/S1055-3207(02)00002-9]
- Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, de Bruine A, Driessen A, ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 2007; 50: 920-927 [PMID: 17543082 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02706.x]

- 6 Illig R, Klieser E, Kiesslich T, Neureiter D. GERD-Barrett-Adenocarcinoma: Do We Have Suitable Prognostic and Predictive Molecular Markers? *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 643084 [PMID: 23573078 DOI: 10.1155/2013/643084]
- 7 National cancer institute. Available from: URL: <http://www.cancer.gov/dictionary?Cdrid=45618>
- 8 Jankowski JA, Odze RD. Biomarkers in gastroenterology: between hope and hype comes histopathology. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1093-1096 [PMID: 19417749 DOI: 10.1038/ajg.2008.172]
- 9 Paulson TG, Maley CC, Li X, Li H, Sanchez CA, Chao DL, Odze RD, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Chromosomal instability and copy number alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3305-3314 [PMID: 19417022 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2494]
- 10 Li X, Galipeau PC, Sanchez CA, Blount PL, Maley CC, Arnauo J, Peiffer DA, Pokholok D, Gunderson KL, Reid BJ. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide chromosome copy change, loss of heterozygosity, and aneuploidy in Barrett's esophagus neoplastic progression. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1: 413-423 [PMID: 19138988 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0121]
- 11 Selaru FM, Zou T, Xu Y, Shustova V, Yin J, Mori Y, Sato F, Wang S, Oлару A, Shibata D, Greenwald BD, Krasna MJ, Abraham JM, Meltzer SJ. Global gene expression profiling in Barrett's esophagus and esophageal cancer: a comparative analysis using cDNA microarrays. *Oncogene* 2002; 21: 475-478 [PMID: 11821959 DOI: 10.1038/sj.onc.1205111]
- 12 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: 1669-1676 [PMID: 10925966 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02196.x]
- 13 Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, Levine DS, Reid BJ. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3071-3083 [PMID: 11721752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05261.x]
- 14 Galipeau PC, Li X, Blount PL, Maley CC, Sanchez CA, Odze RD, Ayub K, Rabinovitch PS, Vaughan TL, Reid BJ. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007; 4: e67 [PMID: 17326708 DOI: 10.1371/journal.pmed.0040067]
- 15 Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2839-2848 [PMID: 11693316 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04236.x]
- 16 Murray L, Sedo A, Scott M, McManus D, Sloan JM, Hardie LJ, Forman D, Wild CP. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut* 2006; 55: 1390-1397 [PMID: 16682429 DOI: 10.1136/gut.2005.083295]
- 17 Bian YS, Osterheld MC, Fontollet C, Bosman FT, Benhattar J. p16 inactivation by methylation of the CDKN2A promoter occurs early during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1113-1121 [PMID: 11910361 DOI: 10.1053/gast.2002.32370]
- 18 Zhuang Z, Vortmeyer AO, Mark EJ, Odze R, Emmert-Buck MR, Merino MJ, Moon H, Liotta LA, Duray PH. Barrett's esophagus: metaplastic cells with loss of heterozygosity at the APC gene locus are clonal precursors to invasive adenocarcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 1961-1964 [PMID: 8616831]
- 19 Schulmann K, Sterian A, Berki A, Yin J, Sato F, Xu Y, Oлару A, Wang S, Mori Y, Deacu E, Hamilton J, Kan T, Krasna MJ, Beer DG, Pepe MS, Abraham JM, Feng Z, Schmiegel W, Greenwald BD, Meltzer SJ. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk. *Oncogene* 2005; 24: 4138-4148 [PMID: 15824739 DOI: 10.1038/sj.onc.1208598]
- 20 Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. p16 gene mutations in Barrett's esophagus in gastric metaplasia - intestinal metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. *Adv Med Sci* 2012; 57: 71-76 [PMID: 22440936 DOI: 10.2478/v10039-012-0003-0]
- 21 Maley CC, Galipeau PC, Li X, Sanchez CA, Paulson TG, Blount PL, Reid BJ. The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 7629-7633 [PMID: 15492292 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1738]
- 22 Jin Z, Cheng Y, Gu W, Zheng Y, Sato F, Mori Y, Oлару AV, Paun BC, Yang J, Kan T, Ito T, Hamilton JP, Selaru FM, Agarwal R, David S, Abraham JM, Wolfson HC, Wallace MB, Shaheen NJ, Washington K, Wang J, Canto MI, Bhattacharyya A, Nelson MA, Wagner PD, Romero Y, Wang KK, Feng Z, Sampliner RE, Meltzer SJ. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2009; 69: 4112-4115 [PMID: 19435894 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0028]
- 23 Shi XY, Bhagwande B, Leong AS. p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16: 447-452 [PMID: 18665038 DOI: 10.1097/PAL0b013e318168598b]
- 24 van Dekken H, Hop WC, Tilanus HW, Haringsma J, van der Valk H, Wink JC, Vissers KJ. Immunohistochemical evaluation of a panel of tumor cell markers during malignant progression in Barrett esophagus. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 745-753 [PMID: 18854267 DOI: 10.1309/AJCP031TH-GVEUTDH]
- 25 Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LJ, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, Wild CP. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1316-1321 [PMID: 10944553 DOI: 10.1093/jnci/92.16.1316]
- 26 Lao-Sirieix P, Brais R, Lovat L, Coleman N, Fitzgerald RC. Cell cycle phase abnormalities do not account for disordered proliferation in Barrett's carcinogenesis. *Neoplasia* 2008; 6: 751-760 [PMID: 15720801 DOI: 10.1593/neo.04280]
- 27 Going JJ, Keith WN, Neilson L, Stoeber K, Stuart RC, Williams GH. Aberrant expression of minichromosome maintenance proteins 2 and 5, and Ki-67 in dysplastic squamous oesophageal epithelium and Barrett's mucosa. *Gut* 2002; 50: 373-377 [PMID: 11839717 DOI: 10.1136/gut.50.3.373]
- 28 Hong MK, Laskin WB, Herman BE, Johnston MH, Vargo JJ, Steinberg SM, Allegra CJ, Johnston PG. Expansion of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer* 1995; 75: 423-429 [PMID: 7812911]
- 29 Pellish LJ, Hermos JA, Eastwood GL. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *Gut* 1980; 21: 26-31 [PMID: 7364315 DOI: 10.1136/gut.21.1.26]
- 30 Reid BJ, Sanchez CA, Blount PL, Levine DS. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages of neoplastic progression. *Gastroenterology* 1993; 105: 119-129 [PMID: 8514029]
- 31 Chao DL, Sanchez CA, Galipeau PC, Blount PL, Paulson TG, Cowan DS, Ayub K, Odze RD, Rabinovitch PS, Reid BJ. Cell proliferation, cell cycle abnormalities, and cancer outcome in patients with Barrett's esophagus: a long-term prospective study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6988-6995 [PMID: 18980994 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5063]
- 32 Merlo LM, Shah NA, Li X, Blount PL, Vaughan TL, Reid BJ, Maley CC. A comprehensive survey of clonal diversity measures in Barrett's esophagus as biomarkers of progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1388-1397 [PMID: 20947487 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0108]

- 33 Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science* 2008; **320**: 661-664 [PMID: 18388260 DOI: 10.1126/science.1156906]
- 34 Lee S, Han MJ, Lee KS, Back SC, Hwang D, Kim HY, Shin JH, Suh SP, Ryang DW, Kim HR, Shin MG. Frequent occurrence of mitochondrial DNA mutations in Barrett's metaplasia without the presence of dysplasia. *PLoS One* 2012; **7**: e37571 [PMID: 22629421 DOI: 10.1371/journal.pone.0037571]
- 35 Tan BH, Skipworth RJ, Stephens NA, Wheelhouse NM, Gilmour H, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC, Ross JA. Frequency of the mitochondrial DNA 4977bp deletion in oesophageal mucosa during the progression of Barrett's oesophagus. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 736-740 [PMID: 19211242 DOI: 10.1016/j.ejca.2009.01.013]
- 36 Rossi E, Grisanti S, Villanacci V, Della Casa D, Cengia P, Missale G, Minelli L, Buglione M, Cestari R, Bassotti G. HER-2 overexpression/amplification in Barrett's oesophagus predicts early transition from dysplasia to adenocarcinoma: a clinico-pathologic study. *J Cell Mol Med* 2009; **13**: 3826-3833 [PMID: 19292734 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00517]
- 37 Rygiel AM, Milano F, Ten Kate FJ, Schaap A, Wang KK, Peppelenbosch MP, Bergman JJ, Krishnadath KK. Gains and amplifications of c-myc, EGFR, and 20.q13 loci in the no dysplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 1380-1385 [PMID: 18559552 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2734]
- 38 Falk GW, Skacel M, Gramlich TL, Casey G, Goldblum JR, Tubbs RR. Fluorescence in situ hybridization of cytologic specimens from Barrett's esophagus: a pilot feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 280-284 [PMID: 15278064 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01687-6]
- 39 Brankley SM, Wang KK, Harwood AR, Miller DV, Legator MS, Lutzke LS, Kipp BR, Morrison LE, Halling KC. The development of a fluorescence in situ hybridization assay for the detection of dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *J Mol Diagn* 2006; **8**: 260-267 [PMID: 16645214 DOI: 10.2353/jmoldx.2006.050118]
- 40 Wang KK, Barr Fritcher E, Halling KC. The use of FISH in a multicenter blinded study to predict development of neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009; **136**: A157
- 41 Ong CA, Lao-Siriex P, Fitzgerald RC. Biomarkers in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: predictors of progression and prognosis. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 5669-5681 [PMID: 21128316 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5669]
- 42 Fang D, Das KM, Cao W, Malhotra U, Triadafilopoulos G, Najarian RM, Hardie LJ, Lightdale CJ, Beales IL, Felix VN, Schneider PM, Bellizzi AM. Barrett's esophagus: progression to adenocarcinoma and markers. *Ann N Y Acad Sci* 2011; **1232**: 210-229 [PMID: 21950815 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06053.x]
- 43 Huang Q, Hardie LJ. Biomarkers in Barrett's oesophagus. *Biochem Soc Trans* 2010; **38**: 343-347 [PMID: 20298180 DOI: 10.1042/BST0380343]
- 44 Lao-Siriex P, Boussioutas A, Kadri SR, O'Donovan M, Debram I, Das M, Harihar L, Fitzgerald RC. Non-endoscopic screening biomarkers for Barrett's oesophagus: from microarray analysis to the clinic. *Gut* 2009; **58**: 1451-1459 [PMID: 19651633 DOI: 10.1136/gut.2009.180281]
- 45 Kadri SR, Lao-Siriex P, O'Donovan M, Debram I, Das M, Blazeby JM, Emery J, Boussioutas A, Morris H, Walter FM, Pharoah P, Hardwick RH, Fitzgerald RC. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c4372 [PMID: 20833740]
- 46 Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988; **19**: 166-178 [PMID: 3343052 DOI: 10.1016/S0046-8177(88)80344-7]
- 47 Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Toledano AY, Shyr Y, Washington K. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol* 2001; **32**: 368-378 [PMID: 11331953]
- 48 Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer* 2010; **10**: 87-101 [PMID: 20094044]
- 49 Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chuang DY, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel MJ, Lerner J, Reich M, Chan JA, Glickman JN, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone MG, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen HB, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1995-2004 [PMID: 18923165 DOI: 10.1056/NEJMoa0804525]
- 50 Wilson JF. The rocky road to useful cancer biomarkers. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 945-948 [PMID: 16785487 DOI: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00022]
- 51 Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005; **365**: 488-492 [PMID: 15705458 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17866-0]
- 52 Rygiel AM, Milano F, Ten Kate FJ, de Groot JG, Peppelenbosch MP, Bergman JJ, Krishnadath KK. Assessment of chromosomal gains as compared to DNA content changes is more useful to detect dysplasia in Barrett's esophagus brush cytology specimens. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; **47**: 396-404 [PMID: 18265409 DOI: 10.1002/gcc.20543]
- 53 Fritcher EG, Brankley SM, Kipp BR, Voss JS, Campion MB, Morrison LE, Legator MS, Lutzke LS, Wang KK, Sebo TJ, Halling KC. A comparison of conventional cytology, DNA ploidy analysis, and fluorescence in situ hybridization for the detection of dysplasia and adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 2008; **39**: 1128-1135 [PMID: 18602665 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.02.003]
- 54 Dahlberg PS, Jacobson BA, Dahal G, Fink JM, Kratzke RA, Maddaus MA, Ferrin LJ. ERBB2 amplifications in esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 1790-1800 [PMID: 15511476]
- 55 Hammoud ZT, Dobrolecki L, Kesler KA, Rahmani E, Rieger K, Malkas LH, Hickey RJ. Diagnosis of esophageal adenocarcinoma by serum proteomic pattern. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 384-392 [discussion 392] [PMID: 17643604]
- 56 Prasad GA, Wang KK, Halling KC, Buttar NS, Wongkeesong LM, Zinsmeister AR, Brankley SM, Westra WM, Lutzke LS, Borkenhagen LS, Dunagan K. Correlation of histology with biomarker status after photodynamic therapy in Barrett esophagus. *Cancer* 2008; **113**: 470-476 [PMID: 18553666]
- 57 Dunn JM, Mackenzie GD, Oukrif D, Mosse CA, Banks MR, Thorpe S, Sasieni P, Bown SG, Novelli MR, Rabinovitch PS, Lovat LB. Image cytometry accurately detects DNA ploidy abnormalities and predicts late relapse to high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus following photodynamic therapy. *Br J Cancer* 2010; **102**: 1608-1617 [PMID: 20461081 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605688]
- 58 Langer R, Ott K, Specht K, Becker K, Lordick F, Burian M, Herrmann K, Schratzenholz A, Cahill MA, Schwaiger M, Hofler H, Wester HJ. Protein expression profiling in esophageal adenocarcinoma patients indicates association of heat-shock protein 27 expression and chemotherapy response. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 8279-8287 [PMID: 19088045 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0679]
- 59 Wu X, Gu J, Wu TT, Swisher SG, Liao Z, Correa AM, Liu J, Etzel CJ, Amos CI, Huang M, Chiang SS, Milas L, Hittelman WN, Ajani JA. Genetic variations in radiation and chemotherapy drug action pathways predict clinical outcomes in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3789-3798 [PMID:

- 16785472 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6640]
- 60 Heeren PA, Kloppenberg FW, Hollema H, Mulder NH, Nap RE, Plukker JT. Predictive effect of p53 and p21 alteration on chemotherapy response and survival in locally advanced adenocarcinoma of the esophagus. *Anticancer Res* 2004; 24: 2579-2583 [PMID: 15330218]
 - 61 Nakashima S, Natsugoe S, Matsumoto M, Kijima F, Takebayashi Y, Okumura H, Shimada M, Nakano S, Kusano C, Baba M, Takao S, Aikou T. Expression of p53 and p21 is useful for the prediction of preoperative chemotherapeutic effects in esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 1933-1937 [PMID: 10928129]
 - 62 Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB. ERCC1 predicting chemoradiation resistance and poor outcome in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 54-60 [PMID: 17976974 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.09.006]
 - 63 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: 1355-1362 [PMID: 11374668 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03851.x]
 - 64 Cronin J, McAdam E, Danikas A, Tselepis C, Griffiths P, Baxter J, Thomas L, Manson J, Jenkins G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus and may represent a biomarker of histological progression in Barrett's esophagus (BE). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 46-56 [PMID: 21157443 DOI: 10.1038/ajg.2010.433]
 - 65 Lao-Siriex P, Lovat L, Fitzgerald RC. Cyclin A immunocytology as a risk stratification tool for Barrett's esophagus surveillance. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 659-665 [PMID: 17255290 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1385]
 - 66 Breton J, Gage MC, Hay AW, Keen JN, Wild CP, Donnellan C, Findlay JB, Hardie LJ. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldo-keto reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Proteome Res* 2008; 7: 1953-1962 [PMID: 18396902 DOI: 10.1021/pr7007835]
 - 67 Peters CJ, Rees JR, Hardwick RH, Hardwick JS, Vowler SL, Ong CA, Zhang C, Save V, O'Donovan M, Rassl D, Alderson D, Caldas C, Fitzgerald RC. A 4-gene signature predicts survival of patients with resected adenocarcinoma of the esophagus, junction, and gastric cardia. *Gastroenterology* 2010; 139: 1995-2004.e15 [PMID: 20621683]
 - 68 Lagarde SM, Ver Loren van Themaat PE, Moerland PD, Gilhuijs-Pederson LA, Ten Kate FJ, Reitsma PH, van Kampen AH, Zwinderman AH, Baas F, van Lanschot JJ. Analysis of gene expression identifies differentially expressed genes and pathways associated with lymphatic dissemination in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3459-3470 [PMID: 18825457 DOI: 10.1245/s10434-008-0165-y]
 - 69 Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, Zhao Y, Budhu A, Schetter AJ, Braun R, Reimers M, Kumamoto K, Hughes D, Altorki NK, Casson AG, Liu CG, Wang XW, Yanaihara N, Hagiwara N, Dannenberg AJ, Miyashita M, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6192-6200 [PMID: 19789312 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1467]
 - 70 Izzo JG, Wu TT, Wu X, Ensor J, Luthra R, Pan J, Correa A, Swisher SG, Chao CK, Hittelman WN, Ajani JA. Cyclin D1 guanine/adenine 870 polymorphism with altered protein expression is associated with genomic instability and aggressive clinical biology of esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 698-707 [PMID: 17308274 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0283]
 - 71 Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H, Sarbia M. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59: 631-634 [PMID: 16731604 DOI: 10.1136/jcp.2005.034298]
 - 72 D'Errico A, Barozzi C, Fiorentino M, Carella R, Di Simone M, Ferruzzi L, Mattioli S, Grigioni WF. Role and new perspectives of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Br J Cancer* 2000; 82: 865-870 [PMID: 10732760 DOI: 10.1054/bjoc.1999.1013]
 - 73 von Rahden BH, Stein HJ, Feith M, Pühringer F, Theisen J, Siewert JR, Sarbia M. Overexpression of TGF-beta1 in esophageal (Barrett's) adenocarcinoma is associated with advanced stage of disease and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2006; 45: 786-794 [PMID: 16921482 DOI: 10.1002/mc.20259]
 - 74 Kawakami K, Brabender J, Lord RV, Groshen S, Greenwald BD, Krasna MJ, Yin J, Fleisher AS, Abraham JM, Beer DG, Sidransky D, Huss HT, Demeester TR, Eads C, Laird PW, Ilson DH, Kelsen DP, Harpole D, Moore MB, Danenberg KD, Danenberg PV, Meltzer SJ. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1805-1811 [PMID: 11078757 DOI: 10.1093/jnci/92.22.1805]
 - 75 Buskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, Offerhaus GJ, Van Lanschot JJ, Ristimäki A. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1800-1807 [PMID: 12055587 DOI: 10.1053/gast.2002.33580]
 - 76 Gertler R, Doll D, Maak M, Feith M, Rosenberg R. Telomere length and telomerase subunits as diagnostic and prognostic biomarkers in Barrett carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 2173-2180 [PMID: 18348304 DOI: 10.1002/cncr.23419]
 - 77 Saad RS, El-Gohary Y, Memari E, Liu YL, Silverman JF. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in esophageal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2005; 36: 955-961 [PMID: 16153457 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.06.019]
 - 78 Falkenback D, Nilbert M, Oberg S, Johansson J. Prognostic value of cell adhesion in esophageal adenocarcinomas. *Dis Esophagus* 2008; 21: 97-102 [PMID: 18269642 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00749.x]
 - 79 Darnton SJ, Hardie LJ, Muc RS, Wild CP, Casson AG. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) gene is methylated in the development of esophageal adenocarcinoma: loss of expression correlates with poor prognosis. *Int J Cancer* 2005; 115: 351-358 [PMID: 15688381 DOI: 10.1002/ijc.20830]

P- Reviewer: Hillman LC S- Editor: Wen LL
L- Editor: Cant MR E- Editor: Wang CH





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
<http://www.wjgnet.com>



Biomarcadores de Esófago de Barrett

Yasser MahrousFouad, Ibrahim Mostafa,
ReemYehia, Hisham El-Khayat

Yasser MahrousFouad, ReemYehia, Gastroenterology
and
HepatologyUnit, Tropical Medicine Department, Minia
University,
Minia 11432, Egypt

Ibrahim Mostafa, Hisham El-Khayat,
Gastroenterology and
HepatologyDepartment, Theodore ResearchInstitute,
Cairo
11435, Egypt

Authorcontributions: Allauthorscontributed to
themanuscript;

Fouad YM and Yehia R collectedthe data; Mostafa I and
El-Khayat H revisedthewholemanuscript.

Correspondence to: Yasser MahrousFouad, MD,
Professor

ofGastroenterology and HepatologyUnit, Tropical
Medicine Departement,
Minia University, Main Road, Minia 11432,
Egypt. yasserfouad10@yahoo.com

Telephone: +20-1-114721500

Received: December 28, 2013 Revised: July 2, 2014

Accepted: July 17, 2014

Published online: November 15, 2014

Resumen

El esófago de Barrett es el factor de riesgo más importante para el adenocarcinoma esofágico (EAC). La metaplasia en pacientes con esófago de Barrett puede progresar a displasia y carcinoma invasivo. El diagnóstico bien definido, progresivo, predictivo, y pronóstico es necesario con biomarcadores para identificar la presencia de la enfermedad, estimar el riesgo de

Punto central: La importancia de los biomarcadores de esófago de Barrett es para proporcionar la identificación de la enfermedad, estimar el riesgo de transformación maligna, predecir la respuesta a la terapia, e indicar el pronóstico de supervivencia general para los pacientes con adenocarcinoma esofágico. Los marcadores predictivos y pronósticos propuestos no permiten hacer la estratificación de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico para la progresión, los resultados y la eficacia de terapia en la práctica clínica. El objetivo de esta breve reseña es discutir los conocimientos actuales sobre proponer biomarcadores para mejorar la terapéutica pronóstica y predictiva, enfocado a los mecanismos fisiopatológicos.

Fouad YM, Mostafa I, Yehia R, El-Khayat H. Biomarkers of Barrett's

esophagus. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 450-456 Available from: URL: [http://www.wjgnet.com/2150-5330/](http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v5/i4/450.htm)

[full/v5/i4/450.htm](http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v5/i4/450.htm)

DOI:

<http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.450>

transformación a malignidad, y predecir el resultado terapéutico y la supervivencia de los pacientes con EAC. Hay muchos predictores y marcadores de pronóstico que carecen de validación sustancial, y no permiten la estratificación de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico en la práctica clínica para resultados y la eficacia de la terapia. En esta breve reseña resumimos el conocimiento actual con respecto a posibles biomarcadores, centrándose en mecanismos fisiopatológicos para mejorar los enfoques pronósticos y terapéuticos.

Palabras claves: Esófago de Barrett; Adenocarcinoma esofágico; Biomarcadores.

Tabla 1 Fases de producción de biomarcadores

Fases de la validación de biomarcadores y su desarrollo

Fase 1: Los biomarcadores de promesa son identificados en base a la aplicación de otros tipos de cáncer y la evaluación de nuevas vías

Fase 2: Estudios transversales que validan el biomarcador de interés para ser lo suficiente discriminatoria y estandarizarla en ensayos de biomarcadores

Fase 3: Estudios de casos y caso-control con una retrospectiva pero con diseño longitudinal confirmando que el biomarcador se expresa antes del desarrollo de cáncer

Fase 4: Estudios longitudinales prospectivos para evitar sesgos asociados con los estudios de caso-control

Fase 5: Los estudios poblacionales muestran el impacto de la detección de biomarcadores en la carga de la enfermedad y el control del cáncer

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (BE) se caracteriza por la sustitución de epitelio escamoso en el esófago por epitelio columnar metaplásico con células caliciformes [1]. El esófago de Barrett es un factor de riesgo conocido para el adenocarcinoma esofágico (EAC), una enfermedad maligna con el aumento más rápido de la incidencia (aproximadamente 500%) en los últimos 3 décadas en el mundo occidental, y con resultados persistentemente pobres cuando se diagnostica después de la aparición de los síntomas (supervivencia menos de 20% a 5 años) [2]. Un problema importante en el tratamiento de los pacientes con esófago de Barrett es la ausencia de satisfactoria programas de vigilancia, a pesar de las etapas conocidas de la carcinogénesis del esófago de Barrett al adenocarcinoma. Durante las dos últimas décadas, ha habido muchos estudios que intentan identificar a los pacientes con esófago de Barrett y predecir a los pacientes con un alto riesgo de progresión a adenocarcinoma [3-6].

En esta revisión, la definición, los mecanismos de producción y los tipos de biomarcadores en pacientes con esófago de Barrett serán resumidos.

DEFINICIÓN DE BIOMARCADORES

El biomarcador

Un marcador biológico ofrece una indicación de la condición o enfermedad, ya sea normal o anormal. Se encuentra en la sangre, fluidos corporales, y los tejidos. Por otra parte, un biomarcador puede ser utilizado para la evaluación de la respuesta del cuerpo para el tratamiento de una enfermedad o condición [7].

Fases de la identificación y validación de biomarcadores

El descubrimiento de biomarcadores tiene que pasar a través de 5 a 6 fases antes de la aplicación

clínica (Tabla 1). Las fases 4, 5 y 6 presentar un reto significativo debido a la necesidad de muestras de gran tamaño, largo seguimiento y altos costos [8].

TIPOS DE BIOMARCADORES EN PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT

Inestabilidad genómica

La similitud de los patrones genéticos del esófago de Barrett y de adenocarcinoma esofágico demostrado por estudios de chip de ADN soportan la hipótesis de que el esófago de Barrett es un paso anterior al adenocarcinoma esofágico. La inestabilidad genómica se ha demostrado que es un pobre marcador pronóstico en pacientes con esófago de Barrett. Las alteraciones cromosómicas, deleciones, mutaciones puntuales, las anomalías de metilación, y la pérdida de heterocigosidad (LOH) son los principales indicadores de la inestabilidad genómica en pacientes con esófago de Barrett [9-11].

Anormalidades del ADN

Las anomalías del ADN, por ejemplo, la aneuploidia o tetraploidia, evaluados por citometría de flujo, se pueden utilizar como marcadores predictivos en pacientes con esófago de Barrett con o sin bajo grado de displasia [12,13]. La pérdida de heterocigosidad (LOH) representa la pérdida de la función normal de un alelo de un gen en el que el otro alelo se inactiva.

Tabla 2: Biomarcadores del Esófago de Barrett

	Biomarker	Method	Remarks	Ref.
Diagnostic	TFF3	IHC	To screen asymptomatic patients for BE	[49,50]
	Chromosome 7 and 17 changes	IDK, A and FISH	Early stages of BE	[52]
	8q24 (<i>C-MYC</i>), 17q12 (<i>HER2</i>), and 20q13 changes	FISH	Early stages of BE	[53]
Predictive	17q11.2 (<i>ERBB2</i>)	Microarray analysis	EAC	[54]
	Serum proteomic analysis	Mass spectrometry	EAC	[55]
	P16 allelic loss	FISH	Response to therapy	[56]
	DNA ploidy abnormalities	ICDA	Covariate value for recurrence	[57]
	HSP27	IHC	No response to therapy	[58]
	Ephrin B receptor	Microarray	Response to therapy in EAC	[59]
	Genetic polymorphism	qRT-PCR	Associated with clinical outcome	[60]
	P21	IHC	Correlated with better CTX response	[61]
	P53	IHC	Correlated with better CTX response	[62]
	Progression markers	ERCC1	IHC	Predicts CTX resistance
P53		IHC	Limited efficacy as a progression marker	[13,63]
LOH of 17p and 9p		Flow cytometry	Predict progression to EAC	[14]
EGFR		IHC	Overexpression in HGD and EAC	[64]
Cyclin A		IHC	Predicts progression to dysplasia	[65]
Cyclin D1		IHC	Risk of progression to EAC	[19]
Hypermethylation of p16, RUNX2, HPP1		RT-PCR	Risk of progression to EAC/HGD	[22]
8 gene methylation panel		RT-PCR	Predicts progression to EAC/HGD	[66]
Cathepsin D, AKR1D10, AKR1C2 mRNA levels		Western blot, qRT-PCR	Dysregulation predicts progression to EAC/HGD	[67]
DCK, PAPS2, SIRT, TRIM44		RT-PCR, IHC	4 gene signature in EAC, predict 5 years survival	[56]
P16 loss, C-MYC gain		FISH	Associated with therapy response	[68]
ASS expression		Microarray	Low expression associated with metastases	[69]
MicroRNA expression profile		Microarray, RT-PCR	Low level associated with worse prognosis in EAC	[70]
Cyclin D1		IHC, FISH	Decreased survival	[71]
EGFR		IHC	Decreased expression associated with decreased survival	[72]
TGF- α	IHC, ISH		[73]	
TGF- β 1		High level indicates progression and metastases	[73]	
APC	PCR	High level associated with decreased survival	[74]	
COX-2	IHC	Associated with metastases and recurrence	[75]	
Telomerase	Southern-blot and PCR	Associated with decreased survival	[76]	
VEGF	IHC	Associated with metastases and decreased survival	[77]	
Cadherin	IHC	Decreased level associated with decreased survival	[78]	
TIMP	IHC, PCR	Decreased level associated with decreased survival	[79]	

ACIS: Automated cellular imaging system; ASS: Argininosuccinatesynthase; APC: Adenomatous polyposis coli; BE: Barrett's esophagus; COX: Cyclooxygenase; DCK: Deoxycytidine kinase; DICM: Digital image cytometry; EAC: Esophageal adenocarcinoma; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay; FISH: Fluorescence in situ hybridization; ICDA: Image cytometric DNA analysis; HSP27: Heat-shock protein 27; IHC: Immunohistochemistry; LOH: Loss of heterozygosity; PAPS2: 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2; PCR: Polymerase chain reaction; qRT: Quantitative reverse transcriptase; MLPA: Multiplex ligation dependent probe amplification; NF- κ B: Nuclear factor kappa B; SIRT2: Sirtuin 2; SNP: Single nucleotide polymorphism; TFF3: Trefoil factor 3; TGF: Transforming growth factor; TIMP: Tissue inhibitor of metalloproteinases; TRIM44: Tripartite motif containing 44; uPA: Urokinase-type plasminogen activator; VEGF: Vascular endothelial growth factor.

En un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes con esófago de Barrett, un panel 9p combinando la pérdida de heterocigosidad (LOH) 17p, además de aneuploidía y tetraploidía era un fuerte predictor de adenocarcinoma esofágico [14].

Anormalidades del loci tumoral

Un importante predictor de riesgo de displasia y adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett es la pérdida de heterocigosidad (LOH) para p53. Esta pérdida (LOH) para p53 era demostrado que se asocia con un aumento de 16 veces en el riesgo de progresión

a cáncer [15]. Sin embargo, en otro estudio, en pacientes sin displasia del esófago de Barrett, sólo el 32,4% de los pacientes con la progresión mostró sobreexpresión de p53 en

su biopsia inicial [16]. Además, la alteración del gen APC, un regulador de la vía Wnt, por metilación [17] y LOH [18] fueron encontrados en pacientes con esófago de Barrett con valor predictivo positivo.

Epigenética

La epigenética implica silenciamiento post-transcripcional específica de genes sin un cambio

en la secuencia de ADN. Una variedad de mecanismos están involucrados, incluyendo la metilación y la acetilación. Se ha demostrado que la hipermetilación y la pérdida de p16, se asocian de forma independiente con un aumento en el riesgo de progresión de la metaplasia intestinal (IM) para la displasia de alto grado (DAG) [19,20].

La metilación de p16 ha demostrado ser altamente prevalente en pacientes con EB (34% -66%) [17,19,21]. Además, en un estudio multicéntrico, un panel de 8 genes (p16, RUNX3, HPP1, NELL1, TAC1, SST, AKAP12 y CDH13), se utilizó para predecir el riesgo de progresión en pacientes con esófago de Barrett.

En este estudio, se incluyeron 195 pacientes y la sensibilidad para la predicción de la progresión acercaron a 50% [22].

Predictores del ciclo celular.

Un ciclo celular alterado puede conducir a la acumulación de aberraciones genéticas en la mayoría de las células cancerosas. Las ciclinas son proteínas reguladoras del ciclo celular, y biomarcadores potencialmente útiles para la progresión. En los pacientes con esófago de Barrett, la sobreexpresión de ciclina D1 fue demostrado que se asocia con la progresión de adenocarcinoma esofágico [23-26]. La investigación adicional en grandes grupos de pacientes es necesario para confirmar los valores predictivos de las ciclinas.

Anomalías de la proliferación

La asociación entre el aumento de la proliferación y empeoramiento de la displasia en esófago de Barrett se demostró en muchos estudios [26-28], mientras que otros estudios no encontraron asociación [29,30]. Los investigadores explicaron las discrepancias entre los resultados por el uso de diferentes técnicas, el diferente patrón histológico entre el epitelio columnar y escamoso, y el uso de diferentes índices proliferativos.

Uno de los marcadores importantes de la proliferación celular es Ki67. Sin embargo, en un estudio de seguimiento a largo plazo, Ki67, positivos fracciones proliferativas no se asociaron con riesgo de progresión [31]. Los estudios más grandes necesitan técnicas estandarizadas para medir la proliferación.

Diversidad clonal en esófago de Barrett

Inestabilidades genéticas pueden dar lugar a múltiples clones distintos. La coexistencia de múltiples clones distintos se llama diversidad clonal. En los pacientes con esófago de Barrett, las medidas con diversidad clonal fueron los factores predictores de la progresión [32]. Sin embargo, la metodología complicada limita el uso de la diversidad clonal como un marcador predictivo.

ADN mitocondrial

El ADN mitocondrial (ADNmt) ha sido implicado en el proceso de la carcinogénesis [33]. Las mutaciones de ADNmt fueron encontrados en el 53% de los pacientes con esófago de Barrett sin displasia [32]. En pacientes con esófago de Barrett, la supresión del genoma mitocondrial (4977 pb) se encontró en el 15,4% en IM, 40% en bajo grado displasia, 69,2% en HGD, y 90% en el tejido paratumoral [34].

HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN-SITU

La hibridación fluorescente in situ (FISH) es una técnica que detecta el contenido de ADN y las anomalías loci en las células mediante sondas de ADN fluorescente etiquetados. La FISH puede detectar aneusomía (anomalías del número de copias del cromosoma), delección, duplicación, amplificación y translocación en tumor supresor de loci y lociprotooncogén.

En los pacientes con esófago de Barrett, se usó FISH por los investigadores para detectar anomalías genéticas en diferentes estudios de múltiples centros [35-39]. La detección de la displasia en esófago de Barrett e identificación de displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma esofágico (EAC) usando la sonda-FISH 4 en conjunto ha demostrado tener una sensibilidad razonable (84% -93%) y especificidad (93%) [39]. En otro estudio multicéntrico, la polisomía detectada por FISH se ha demostrado para predecir el riesgo de progresión a DAG / EAC [40].

CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE ESÓFAGO BARRETT

Biomarcadores de esófago de Barrett se pueden clasificar en 4 grupos: (1) biomarcadores de diagnóstico; (2) los biomarcadores de progresión; (3) biomarcadores predictivos; y (4)

biomarcadores de pronóstico. Esta clasificación se basa en la investigación intensiva anterior, y los artículos de revisión [6,41-43] (Tabla 2).

Biomarcadores de diagnóstico

Los biomarcadores de diagnóstico indican la presencia de la enfermedad. El análisis histoquímico de biopsias de la unión gastroesofágica sigue siendo el enfoque convencional para la detección y diagnóstico de esófago de Barrett. En los pacientes con ser asintomática, el factor trébol 3 combinado con un procedimiento diagnóstico no invasivo de se ha investigado con resultados prometedores en la detección de estos pacientes [44,45]. Además validación y evaluación son necesarias para confirmar los resultados de estos estudios.

Biomarcadores de progresión

El grado de displasia en las biopsias obtenidas es el principal marcador de la progresión del esófago de Barrett, aunque hay muchos errores intra e inter-observador [46-48]. El más prometedor de los biomarcadores son los micromitosomas de mantenimiento 2 (MCM2), el patrón de expresión y la pérdida de heterocigosidad (LOH) en distintos loci de genes, especialmente en 17p. El costo y laboratorio intensivo ha limitado el uso de estos marcadores en la práctica clínica.

Biomarcadores predictivos.

Estos biomarcadores predicen la respuesta a la terapia. Un limitado número de biomarcadores predictivos están disponibles (Tabla 2) y esta categoría está en la necesidad más intensificada de investigación.

Biomarcadores pronósticos

Estos biomarcadores indican la supervivencia global y pronóstico del adenocarcinoma esofágico. La mayoría de los biomarcadores están en esta categoría. Tenemos biomarcadores pronósticos como señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, marcadores de evasión de la muerte celular programada, potencial de replicación ilimitado (telomerasa), marcadores de la angiogénesis sostenida, marcadores de la invasión y la metástasis, marcador de diferenciación tumoral, y la inflamación relacionada con el cáncer (Tabla 2).

Biomarcadores en el campo clínico: problemas y obstáculos

Se necesita mucho trabajo para establecer los ensayos clínicos de biomarcadores ya que esto requiere la cooperación entre investigadores clínicos y expertos en técnicas moleculares. Además, la validación de un biomarcador pasa a través de 5 fases y requiere estudios multicéntricos, con costos prohibitivos y de seguimiento a largo plazo. El método de recolección de muestras es otro desafío. Si bien los estudios de chip de ADN requieren equipo especial y puede no ser fácil de acceder por los científicos clínicos, se utilizan perfiles moleculares en especímenes fijando en formol en parafina, es interesante para los investigadores porque la fácil disponibilidad de las muestras. En pacientes con carcinoma hepatocelular, el uso de perfiles de genes a gran escala (> 6000) resultan en datos de alta calidad, incluso a partir de muestras archivadas de hasta 24 años [49]. La falta de ensayos controlados prospectivos es otro problema importante atribuido a los altos costos y la necesidad para muestras de gran tamaño. Por otra parte, la falta de reproducibilidad de ensayos entre laboratorios representan otro obstáculo para la identificación de biomarcadores de cáncer clínicamente útiles [50]. El nuevo análisis de los estudios de chip de ADN mostró que la selección de los pacientes tuvo un impacto en el papel predictor de genes en el pronóstico [51]. La interpretación cuidadosa de estudios de biomarcadores que se necesita mediante el uso de grandes conjuntos de datos como repositorios de chip de ADN.

CONCLUSIÓN

Un biomarcador para esófago de Barrett debería ayudar en la detección de la población, mejorar la vigilancia de los pacientes con EB, e identificar los grupos pronósticos y mejor terapia una vez que el adenocarcinoma esofágico desarrolla. Muchos biomarcadores han sido intensamente estudiados y predecir con precisión el progreso del esófago de Barrett para adenocarcinoma esofágico. El patrón de expresión MCM2, LOH en distintos loci de genes, especialmente en 17p, hipermetilación de p16 y la expresión patrón de P53 son marcadores prometedores especialmente para la progresión de la enfermedad. Biomarcadores pronósticos importantes incluyen la ciclina D1, Ki-67, factor de crecimiento

transformante alfa, el gen APC, la ciclooxigenasa-2, la telomerasa y factor de crecimiento vascular endotelial. Hasta ahora, ningún biomarcador ha sido capaz de sustituir el actual estándar de oro de la displasia en la práctica clínica habitual.

Los paneles de biomarcadores parecen ser mejores en la predicción de la progresión más que la precisión. El tema de los costos y practicidad de biomarcadores se debe considerar antes de se realiza la investigación. Un modelo que incorpora clínica datos y biomarcadores será prometedor y puede con precisión predecir el riesgo de progresión, el pronóstico o la respuesta a terapia. Modelos similares se han utilizado en otros tipos de cáncer y enfermedades como el índice pronóstico de Nottingham para el cáncer de mama y la puntuación MELD para la enfermedad hepática. Después la generación y validación de un modelo de este tipo, se debe entonces ser rigurosamente validado en una gran cohorte de pacientes en unprospectivo de la moda.

REFERENCIAS

- 1 Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2548-2556 [PMID: 20032324 DOI: 10.1056/NEJMcpr0902173]
- 2 Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 142-146 [PMID: 15657344]
- 3 Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; **17**: 2-9 [PMID: 17185192 DOI: 10.1016/j.semradonc.2006.09.003]
- 4 Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; **11**: 235-256 [PMID: 12424848 DOI: 10.1016/S1055-3207(02)00002-9]
- 5 Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, de Bruïne A, Driessen A, ten Kate FJ, Kuipers JG, Kuipers EJ, Siersema PD. Grading of dysplasia in Barrett's esophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 2007; **50**: 920-927 [PMID: 17543082 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02706.x]
- 6 Illig R, Klieser E, Kiesslich T, Neureiter D. GERD-Barrett-Adenocarcinoma: Do We Have Suitable Prognostic and Predictive Molecular Markers? *Gastroenterol Res Pract* 2013; **2013**: 643084 [PMID: 23573078 DOI: 10.1155/2013/643084] 7 National Cancer Institute. Available from: URL: <http://www.cancer.gov/dictionary?CdID=45618>
- 8 Jankowski JA, Odze RD. Biomarkers in gastroenterology: between hope and hype comes histopathology. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 1093-1096 [PMID: 19417749 DOI: 10.1038/ajg.2008.172]
- 9 Paulson TG, Maley CC, Li X, Li H, Sanchez CA, Chao DL, Odze RD, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Chromosomal instability and copy number alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 3305-3314 [PMID: 19417022 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2494]
- 10 Li X, Galipeau PC, Sanchez CA, Blount PL, Maley CC, Arnaudo J, Peiffer DA, Pokholok D, Gunderson KL, Reid BJ. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide chromosomal copy change, loss of heterozygosity, and aneuploidy in Barrett's esophagus neoplastic progression. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; **1**: 413-423 [PMID: 19138988 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0121]
- 11 Selaru FM, Zou T, Xu Y, Shustova V, Yin J, Mori Y, Sato F, Wang S, Olaru A, Shibata D, Greenwald BD, Krasna MJ, Abraham JM, Meltzer SJ. Global gene expression profiling in Barrett's esophagus and esophageal cancer: a comparative analysis using cDNA microarrays. *Oncogene* 2002; **21**: 475-478 [PMID: 11821959 DOI: 10.1038/sj.onc.1205111]
- 12 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**: 1669-1676 [PMID: 10925966 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02196.x]
- 13 Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, Levine DS, Reid BJ. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3071-3083 [PMID: 11721752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05261.x]
- 14 Galipeau PC, Li X, Blount PL, Maley CC, Sanchez CA, Odze RD, Ayub K, Rabinovitch PS, Vaughan TL, Reid BJ. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007; **4**: e67 [PMID: 17326708 DOI: 10.1371/journal.pmed.0040067]
- 15 Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2839-2848 [PMID: 11693316 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04236.x]
- 16 Murray L, Sedo A, Scott M, McManus D, Sloan JM, Hardie LJ, Forman D, Wild CP. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut* 2006; **55**: 1390-1397 [PMID: 16682429 DOI: 10.1136/gut.2005.083295]
- 17 Bian YS, Osterheld MC, Fontollet C, Bosman FT, Benhattar J. p16 inactivation by methylation of the CDKN2A promoter occurs early during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1113-1121 [PMID: 11910361 DOI: 10.1053/gast.2002.32370]
- 18 Zhuang Z, Vortmeyer AO, Mark EJ, Odze R, Emmert-Buck MR, Merino MJ, Moon H, Liotta LA, Duray PH. Barrett's esophagus: metaplastic cells with loss of heterozygosity at the APC gene locus are clonal precursors to invasive adenocarcinoma. *Cancer Res* 1996; **56**: 1961-1964 [PMID: 8616831]
- 19 Schutmann K, Sterian A, Berki A, Yin J, Sato F, Xu Y, Olaru A, Wang S, Mori Y, Deacu E, Hamilton J, Kan T, Krasna MJ, Beer DG, Pepe MS, Abraham JM, Feng Z, Schmiegel W, Greenwald BD, Meltzer SJ. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk. *Oncogene* 2005; **24**: 4138-4148 [PMID: 15824739 DOI: 10.1038/sj.onc.1208598]
- 20 Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. p16 gene mutations in Barrett's esophagus in gastric metaplasia - intestinal metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. *Adv Med Sci* 2012; **57**: 71-76 [PMID: 22440936 DOI: 10.2478/v10039-012-0003-0]
- 21 Maley CC, Galipeau PC, Li X, Sanchez CA, Paulson TG, Blount PL, Reid BJ. The combination of genetic instability and

- clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2004; **64**: 7629-7633 [PMID: 15492292 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1738]
- 22 **Jin Z**, Cheng Y, Gu W, Zheng Y, Sato F, Mori Y, Oлару AV, Paun BC, Yang J, Kan T, Ito T, Hamilton JP, Selaru FM, Agarwal R, David S, Abraham JM, Wolfson HC, Wallace MB, Shaheen NJ, Washington K, Wang J, Canto MI, Bhattacharyya A, Nelson MA, Wagner PD, Romero Y, Wang KK, Feng Z, Sampliner RE, Meltzer SJ. A multicenter, double-blind validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2009; **69**: 4112-4115 [PMID: 19435894 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0028]
- 23 **Shi XY**, Bhagwande B, Leong AS. p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett's esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; **16**: 447-452 [PMID: 18665038 DOI: 10.1097/PAL0b013e318168598b]
- 24 **van Dekken H**, Hop WC, Tilanus HW, Haringsma J, van der Valk H, Wink JC, Vissers KJ. Immunohistochemical evaluation of a panel of tumor cell markers during malignant progression in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 2008; **130**: 745-753 [PMID: 18854267 DOI: 10.1309/AJCPO31THGVEUIDH]
- 25 **Bani-Hani K**, Martin IG, Hardie LJ, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, Wild CP. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 1316-1321 [PMID: 10944553 DOI: 10.1093/jnci/92.16.1316]
- 26 **Lao-Sirieix P**, Brais R, Lovat L, Coleman N, Fitzgerald RC. Cell cycle phase abnormalities do not account for disordered proliferation in Barrett's carcinogenesis. *Neoplasia* 2008; **6**: 751-760 [PMID: 15720801 DOI: 10.1593/neo.04280]
- 27 **Going JJ**, Keith WN, Neilson L, Stoeber K, Stuart RC, Williams GH. Aberrant expression of minichromosome maintenance proteins 2 and 5, and Ki-67 in dysplastic squamous esophageal epithelium and Barrett's mucosa. *Gut* 2002; **50**: 373-377 [PMID: 11839717 DOI: 10.1136/gut.50.3.373]
- 28 **Hong MK**, Laskin WB, Herman BE, Johnston MH, Vargo JJ, Steinberg SM, Allegra CJ, Johnston PG. Expansion of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer* 1995; **75**: 423-429 [PMID: 7812911]
- 29 **Pellish LJ**, Hermos JA, Eastwood GL. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *Gut* 1980; **21**: 26-31 [PMID: 7364315 DOI: 10.1136/gut.21.1.26]
- 30 **Reid BJ**, Sanchez CA, Blount PL, Levine DS. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages of neoplastic progression. *Gastroenterology* 1993; **105**: 119-129 [PMID: 8514029]
- 31 **Chao DL**, Sanchez CA, Galipeau PC, Blount PL, Paulson TG, Cowan DS, Ayub K, Odze RD, Rabinovitch PS, Reid BJ. Cell proliferation, cell cycle abnormalities, and cancer outcome in patients with Barrett's esophagus: a long-term prospective study. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 6988-6995 [PMID: 18980994 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5063]
- 32 **Merlo LM**, Shah NA, Li X, Blount PL, Vaughan TL, Reid BJ, Maley CC. A comprehensive survey of clonal diversity measures in Barrett's esophagus as biomarkers of progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; **3**: 1388-1397 [PMID: 20947487 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0108]

Squamous cell carcinoma in Barrett's esophagus

Esteban Trakál,¹ Juan José Trakál,¹ Abel L. L. Butti,¹ Fabián E. Zárate,¹ Andrés Guidi,² Rubén Sambuelli²

¹Department of Gastroenterology.

²Department of Pathology.

Reina Fabiola Clinic, School of Medicine, Catholic University of Córdoba, Córdoba, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:257-259

Summary

Barrett's esophagus (BE), consequence of chronic gastroesophageal reflux disease (GERD), is a premalignant condition, capable of turning into adenocarcinoma (ACa). However, the presence of squamous cell carcinoma (SCa) coexisting with Barrett's metaplasia is reported in some papers. The aim of this paper is to present 17 patients involving synchronous BE and SCa.

Key words. Barrett's esophagus, adenocarcinoma, squamous carcinoma.

Carcinoma epidermoide en esófago de Barrett

Resumen

El esófago de Barrett, consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico, es una condición premaligna capaz de desarrollar adenocarcinoma. Sin embargo, la presencia de carcinoma epidermoide, coexistiendo con metaplasia de Barrett, fue reportado en algunas publicaciones. El propósito de este trabajo es presentar 17 pacientes con esófago de Barrett y carcinoma epidermoide sincrónicos.

Palabras claves. Esófago de Barrett, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide.

Abreviaturas

BE: Barrett's Esophagus

C&M: Prague criteria

GM: gastric metaplasia

Correspondencia: Esteban Trakál
Jacinto Ríos 571. (X5004FHP). Córdoba, Argentina.
Tel / Fax (+54) 351-451-7299
E-mail: e-trakal@onenet.com.ar

IM: intestinal (specialized) metaplasia

GERD: gastro-esophageal reflux disease

ACa: adenocarcinoma

SCa: squamous carcinoma

Mx: maximum

Mn: minimum

Barrett's esophagus (BE), according with the Montreal Consensus criteria,¹ is defined as columnar metaplasia lining the distal esophagus, with specialized intestinal metaplasia, with goblet cells (IM), or gastric metaplasia, and with cardial type or fundic-oxynitic type mucosa (GM).

It is a pre-malignant condition with an increased risk of adenocarcinoma (ACa). Only IM develops ACa. No cancer was found in other types of columnar mucosa.²⁻⁴ All the same, non-goblet columnar metaplasia of the esophagus could progress to cancer, but the magnitude of risk is unknown.²

However, we found some papers in which squamous or adenosquamous carcinoma develops jointly with Barrett's mucosa instead of ACa.⁵⁻²³

Case report

All patients were diagnosed by means of upper endoscopy, and multiple biopsies were performed in the Barrett's mucosa and all visible lesions. The appearance and measurement of the metaplasia were classified according to C&M Prague Criteria.^{2,24} Patients examined previously to the existence of these criteria were reviewed and reclassified according to the present nomenclature. At least two experienced gastrointestinal pathologists evaluated all biopsies in order to avoid interobserver variation.^{2,25}

From January 1982 to January 2013, 1,424 BE were diagnosed. IM was found in 501 of them and GM in 923. ACa developed in 67 patients and squamous cell carcinoma (SCa) in 17. Two patients had simultaneously both types of cancer.

In Table 1 we show: date of diagnosis, patient identification with the record number, sex, age, Prague C&M criteria, location and gross appearance. Thirteen patients were male. The average age was 58,23 years old (range 32 to 81 years old). Among women, the average age was 73,25 years old (range 67 to 83 years old).

According to Prague C&M criteria, the appearance was tongue-shaped (M) in 3 patients and circumferential (C) in 14. Regarding the length, 7 BE were short (less than 3 cm)

and 10 long (3 cm or more). 9 of the SCa were located in the middle esophagus with a free space of malignant tissue reaching columnar metaplasia. In 2 of them ACa in Barrett's mucosa was synchronous with SCa, in the remaining cases. Neither tumor nor displasia were found in Barrett's columnar metaplasia, while the other 8 SCa had evolved to distal esophagus nearby columnar metaplasia. There were three types of gross appearance in the endoscopy: mass, ulcerative or infiltrative. Varying strictures were present in all cases.

Table 1. Squamous cell carcinoma in Barrett's esophagus.

Date	Patient	Sex	Age	Prague C&M	Esophageal location	Gross appearance
7/8/08	470 AT	F	67	M1	Middle	Mass
30/10/96	159 AJ	M	52	C1	Middle	Ulcerative
15/5/96	125 BJ	F	72	C3	Distal	Ulcerative
23/4/97	168 GA	M	54	C1	Middle	Mass
22/5/87	38 GPI	M	64	M3	Middle	Mass
28/3/96	121 LF	M	58	C3	Distal	Mass
31/10/96	161 MJF	M	72	C1	Middle	Ulcerative
30/10/98	195 MV	M	76	C3	Middle + distal (SCa+ACa)	Mass
26/7/00	219 OF	M	83	C2	Distal	Mass
12/9/96	145 OT	M	58	C2	Middle	Infiltrative
9/8/94	86 PH	M	63	M3	Distal	Infiltrative
8/2/94	81 LC	M	32	C9	Middle	Ulcerative
10/10/96	149 QD	F	83	C1	Middle + distal (SCa+ACa)	Mass
7/10/02	464 RJ	M	59	C6	Distal	Mass
13/9/02	463 RE	M	55	C3	Distal	Infiltrative
7/2/96	116 RME	F	71	C6	Distal	Infiltrative
11/10/02	465 TB	M	81	C4	Distal	Infiltrative

Discussion

It is known that the natural history evolves from GERD to ACa through BE, but only occasional papers report that other types of cancer, mostly squamous or adenocarcinoma, can appear related to BE.⁵ This fact reminds us that BE is a mosaic of metaplasia, dysplasia and neoplasia, showing variable degrees of architectural and cell changes in the intestinal and gastric epithelium lining the esophagus.²⁶ So, why would not it be possible that BE turn into SCa instead of ACa? We should not forget that BE is a consequence of long-term gastro-esophageal reflux disease.²⁷ Various kinds of refluxed material cause different types of lesions, including

ulcers, strictures, metaplasia, dysplasia, and cancer.^{5, 21, 28}

ACa in BE develops on IM. Failure in detection of ACa in biopsies cannot be interpreted as absence of it because of the patchy appearance that it may adopt.^{26, 29} In our series of 923 GM, no cancer was found in gastric-fundic or cardial columnar mucosa. Both type of cancer (ACa and SCa) were developed in esophagus with IM.

Referencias

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.

2. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, Sanders S, Gay L, Pech O, Longcroft-Wheaton G, Romero Y, Inadomi J, Tack J, Corley DA, Manner H, Green S, Al Dulaimi D, Ali H, Allum B, Anderson M, Curtis H, Falk G, Fennerty MB, Fullarton G, Krishnadath K, Meltzer SJ, Armstrong D, Ganz R, Cengia G, Going JJ, Goldblum J, Gordon C, Grabsch H, Haigh C, Hongo M, Johnston D, Forbes-Young R, Kay E, Kaye P, Lerut T, Lovat LB, Lundell L, Mairs P, Shimoda T, Spechler S, Sontag S, Malfertheiner P, Murray I, Nanji M, Poller D, Ragunath K, Regula J, Cestari R, Shepherd N, Singh R, Stein HJ, Talley NJ, Galmiche JP, Tham TC, Watson P, Yerian L, Ruge M, Rice TW, Hart J, Gittens S, Hewin D, Hochberger J, Kahrlas P, Preston S, Sampliner R, Sharma P, Stuart R, Wang K, Waxman I, Abley C, Loft D, Penman I, Shaheen NJ, Chak A, Davies G, Dunn L, Falck-Ytter Y, DeCaestecker J, Bhandari P, Ell C, Griffin SM, Atrwood S, Barr H, Allen J, Ferguson MK, Moayyedi P, Jankowski JA. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 2012;143:336-346.
3. Trakál E, Butti ALL, Otiz GA, Armando R, Sambuelli R, Guidi A. Precancerous and not precancerous Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 1997;112:A670.
4. Trakál E, Butti ALL, Zárate FE, Guidi A, Sambuelli R, Trakál JJ. Barrett's esophagus. Prevalence of dysplasia and adenocarcinoma in Córdoba, Argentina. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl C):0083.
5. Szentpáli K, Széll M, Paszt A, Wolfárd A, Dobozy A, Németh I, Tizlavicz L, Iván L, Boros M. Simultaneous adeno and squamous cell carcinoma with different phenotypic profiles in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2007;20:305-310.
6. Streppe MM, Siersema PD, de Leng WW, Morsink FH, Vleggar FP, Maitra A, Montgomery EA, Offerhaus GJ. Squamous cell carcinoma in Barrett's esophagus: field effect versus metastasis. *Dis Esophagus* 2012;25:630-637.
7. Noguchi T, Uchida Y, Fumoto S, Wada S, Sato T, Takeno S. Adenosquamous carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:537-540.
8. Gorospe EC, Gupta M, Prasad GA, Lewis JT, Wang KK. Double trouble: two cases of squamous carcinoma arising from Barrett's dysplasia after endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1595-1596.
9. Rubio CA, Aberg B. Barrett's mucosa in conjunction with squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991;68:583-586.
10. Naritaka Y, Ogawa K, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Isohata N, Asaka S, Miyaki A, Shiozawa S, Katsube T, Yoshimatsu K, Aiba M, Ide H. Collision carcinoma of the residual cervical esophagus 27 years after esophageal cancer surgery. *Anticancer Res* 2007;27:505-511.
11. Dessureault S, Coppola D, Weitzner M, Powers P, Karl RC. Barrett's esophagus and squamous cell carcinoma in a patient with psychogenic vomiting. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:57-61.
12. MM, Kuipers EJ, Hermesen MA, van Grieken NC, Offerhaus J, Baak JP, Meuwissen SG, Meijer GA. Barrett's adenocarcinomas resemble adenocarcinomas of the gastric cardia in terms of chromosomal copy number changes, but relate to squamous cell carcinomas of the distal oesophagus with respect to the presence of high-level amplifications. *J Pathol* 2003;199:157-165.
13. Li H, Walsh TN, Hennessy TP. Carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:167-172.
14. Paraf F, Fléjou JF, Potet F, Molas G, Fékéré F. Esophageal squamous carcinoma in five patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992;87:746-750.
15. Rosengard AM, Hamilton SR. Squamous carcinoma of the esophagus in patients with Barrett esophagus. *Mod Pathol* 1989;2:2-7.
16. Allan NK, Weitzner S, Scott L, Khalil KG. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus with synchronous squamous cell carcinoma of the esophagus. *South Med J* 1986;79:1036-1039.
17. Sheahan DG, Berman MA. Barrett's mucosa with multiple carcinomas of the esophagus and oral cavity. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:103-107.
18. Resano CH, Cabrera N, Gonzalez Cueto D, Sanchez Basso AE, Rubio HH. Double early epidermoid carcinoma of the esophagus in columnar epithelium. *Endoscopy* 1985;17:73-75.
19. Tamura H, Schulman SA. Barrett-type esophagus associated with squamous carcinoma. *Chest* 1971;59:330-333.
20. Ter RB, Govil YK, Leite L, Infantolino A, Ghabra M, Galan A, Katz PO. Adenosquamous carcinoma in Barrett's esophagus presenting as pseudoachalasia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:268-270.
21. Miwa K, Miyashita T, Hattori T. Reflux of duodenal or gastroduodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Nihon Rinsho* 2004;62:1433-1438.
22. Allende D, Dumot J, Yerian L. Esophageal squamous cell carcinoma arising after endoscopic ablation therapy of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Report of a case. *Dis Esophagus* 2013;26:314-318.
23. Pascal RR, Clearfield HR. Mucoepidermoid (adenosquamous) carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1987;32:428-432.
24. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshizawa Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
25. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988;19:166-178.
26. Thompson JJ, Zinsler KR, Enterline HT. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1983;14:42-61.
27. Cohen H, Moraes-Filho JP, Cafferata ML, Tomasso G, Salis G, González O, Valenzuela J, Sharma P, Malfertheiner P, Armstrong D, Lundell L, Corti R, Sakai P, Ceconello I, Latin-American GORD Consensus Group. An evidence-based, Latin-American consensus on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:349-368.
28. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, Kobayashi G, Ma Y, Peters J, Demeester T. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1188-1193.
29. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, Ma Y, Hagen J, Zarnis L, DeMeester T. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1-7.

El carcinoma de células escamosas en el Esófago de Barrett.

Esteban Trakál,¹ Juan José Trakál,¹ Abel L. L. Butti,¹ Fabián E. Zárate,¹ Andrés Guidi,² Rubén Sambuelli².

¹Departamento de Gastroenterología.

²Departamento de Patología.

Reina Fabiola Clinic, School of Medicine, Catholic University of Córdoba, Córdoba, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:257-259

Summary

Barrett's esophagus (BE), consequence of chronic gastroesophageal reflux disease (GERD), is a premalignant condition, capable of turning into adenocarcinoma (ACa). However, the presence of squamous cell carcinoma (SCa)

coexisting with Barrett's metaplasia is reported in some papers. The aim of this paper is to present 17 patients involving synchronous BE and SCa.

Key words. Barrett's esophagus, adenocarcinoma, squamous carcinoma.

Carcinoma epidermoide en esófago de Barrett

Resumen

El esófago de Barrett, consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico, es una condición premaligna capaz de desarrollar adenocarcinoma. Sin embargo, la presencia de carcinoma epidermoide, coexistiendo con metaplasia de Barrett, fue reportado en algunas publicaciones. El propósito de este trabajo es presentar 17 pacientes con esófago de Barrett y carcinoma epidermoide sincrónicos.

Palabras claves. Esófago de Barrett, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide.

Abreviaturas

BE: Barrett's Esophagus

C&M: Prague criteria

GM: gastric metaplasia

IM: intestinal (specialized) metaplasia

GERD: gastro-esophageal reflux disease

ACa: adenocarcinoma

SCa: squamous carcinoma

Mx: maximum

Mn: minimum

El esófago de Barrett, de acuerdo con los criterios de la Clasificación de Montreal, se define como una metaplasia columnar que recubre el esófago distal, con metaplasia intestinal especializada, con células caliciformes o metaplasia gástrica y con mucosa de tipo cardial o de tipo fúndica-oxíntica. Es una condición pre-maligna con mayor riesgo de adenocarcinoma. Sólo las células caliciformes desarrollan adenocarcinoma. El cáncer no se encontró en otros tipos de mucosa columnar. De todos modos, la metaplasia columnar no-caliciforme del esófago podría progresar a un cáncer, pero la magnitud del riesgo se desconoce.

No obstante, encontramos en algunos estudios que los carcinomas escamosos se desarrollan conjuntamente con el esófago de Barrett en lugar de Adenocarcinoma.

Caso Clínico

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante endoscopia digestiva alta y múltiples biopsias se realizaron en el esófago de Barrett, todas con lesiones visibles. La apariencia y la dimensión de la metaplasia fueron clasificadas de acuerdo a los criterios de Praga. Los pacientes previamente examinados a la existencia de estos criterios fueron revisados y reclasificados acorde a la nomenclatura actual. Al menos dos patólogos gastrointestinales experimentados evaluaron todas las biopsias a fin de evitar variaciones. Desde Enero de 1982 hasta Enero de 2013,

1,424 pacientes fueron diagnosticados.

De ellos, 501 se encontró metaplasia intestinal especializada y metaplasia gástrica en 923. 67 pacientes desarrollaron adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas en 17. Dos pacientes tuvieron simultáneamente ambos tipos de cáncer. En la tabla 1 se muestra, fecha del

de ellos con adenocarcinoma, el esófago de Barrett fue sincrónica con el carcinoma escamoso, en los casos restantes. Ni tumor ni displasia fueron encontrados en la metaplasia columnar de Barrett, mientras que los otros 8 con carcinoma de células escamosas habían evolucionado cerca del esófago distal a metaplasia columnar. Había

Tabla 1. Squamous cell carcinoma in Barrett's esophagus.

Date	Patient	Sex	Age	Prague C&M	Esophageal location	Gross appearance
7/8/08	470 AT	F	67	M1	Middle	Mass
30/10/96	159 AJ	M	52	C1	Middle	Ulcerative
15/5/96	125 BJ	F	72	C3	Distal	Ulcerative
23/4/97	168 GA	M	54	C1	Middle	Mass
22/5/87	38 GPI	M	64	M3	Middle	Mass
28/3/96	121 LF	M	58	C3	Distal	Mass
31/10/96	161 MJF	M	72	C1	Middle	Ulcerative
30/10/98	195 MV	M	76	C3	Middle + distal (SCa+ACa)	Mass
26/7/00	219 OF	M	63	C2	Distal	Mass
12/9/96	145 OT	M	58	C2	Middle	Infiltrative
9/8/94	86 PH	M	63	M3	Distal	Infiltrative
8/2/94	81 LC	M	32	C9	Middle	Ulcerative
10/10/96	149 QD	F	83	C1	Middle + distal (SCa+ACa)	Mass
7/10/02	464 RJ	M	59	C6	Distal	Mass
13/9/02	463 RE	M	55	C3	Distal	Infiltrative
7/2/96	116 RME	F	71	C6	Distal	Infiltrative
11/10/02	465 TB	M	81	C4	Distal	Infiltrative

diagnóstico, identificación del paciente con su número de registro, sexo, edad, criterios de Praga, ubicación y aspecto macroscópico. Trece pacientes eran hombres. El promedio de edad fue de 58.23 años (rango 32 a 81 años). Entre las mujeres el promedio de edad fue de 73.25 años (rango de 67 a 83 años). Según los criterios de Praga, la apariencia era (M) en 3 pacientes y circunferencial (C) en forma de lengua en 14. En cuanto a la longitud, en 7 con esófago de Barrett eran cortas (menos de 3 cm) y 10 de largo (3 cm o más). 9 de los carcinomas de células escamosas se localizaron en el esófago medio con un espacio libre de tejido maligno llegando a metaplasia columnar. En 2

tres tipos de aspecto macroscópico de la endoscopia: masa, ulcerosa o con infiltrados. Diversas estenosis estaban presentes en todos los casos.

Discusión

Se sabe que la historia natural evoluciona desde una ERGE a adenocarcinoma a través del esófago de Barrett, pero los papeles sólo ocasionalmente reportan que otros tipos de cáncer, principalmente escamosas o carcinoma adenoescamoso, puede aparecer relacionadas con el esófago de Barrett.^{5,23}. Este hecho nos recuerda que el esófago de Barrett es un mosaico de metaplasia, displasia y neoplasia, que muestra grados variables de

cambios arquitectónicos y de células con epitelio intestinal y gástrico que recubre al esófago.²⁶ Así que, ¿por qué no es posible un carcinoma de células escamosas en lugar del adenocarcinoma? Nosotros no debemos olvidar que el esófago de Barrett es una consecuencia a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico.²⁷ Varios tipos de material refluído de causa diferentes tipos de lesiones, incluyendo úlceras, estenosis, metaplasia, displasia y cáncer.^{5, 21, 28} El adenocarcinoma en esófago de Barrett desarrolla sobre metaplasia intestinal

especializada. El fracaso en la detección del adenocarcinoma en biopsias no puede interpretarse como ausencia de ella debido a la aparición irregular que puede adoptar.²⁶ En nuestra serie de 923 con metaplasia gástrica, no se encontró cáncer en la mucosa columnar gástrica del fundus o cardias. Ambos tipo de cáncer (adenocarcinoma y de células escamosas) se desarrollaron en el esófago con metaplasia intestinal especializada.

Referencias.

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
2. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, Sanders S, Gay L, Pech O, Longcroft-Wheaton G, Romero Y, Inadomi J, Tack J, Corley DA, Manner H, Green S, Al Dulaimi D, Ali H, Allum B, Anderson M, Curtis H, Falk G, Fennerty MB, Fullarton G, Krishnadath K, Meltzer SJ, Armstrong D, Ganz R, Cengia G, Goings JJ, Goldblum J, Gordon C, Grabsch H, Haigh C, Hongo M, Johnston D, Forbes-Young R, Kay E, Kaye P, Lerut T, Lovat LB, Lundell L, Mairs P, Shimoda T, Spechler S, Sontag S, Malfertheiner P, Murray I, Nanji M, Poller D, Raganath K, Regula J, Cestari R, Shepherd N, Singh R, Stein HJ, Talley NJ, Galimiche JP, Tham TC, Watson P, Yerian L, Rugge M, Rice TW, Hart J, Gittens S, Hewin D, Hochberger J, Kahrilas P, Preston S, Sampliner R, Sharma P, Stuart R, Wang K, Waxman I, Abley C, Loft D, Penman I, Shaheen NJ, Chak A, Davies G, Dunn L, Falck-Ytter Y, DeCaestecker J, Bhandari P, Eil C, Griffin SM, Attwood S, Barr H, Allen J, Ferguson MK, Moayyedi P, Jankowski JA. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 2012;143:336-346.
3. Trakál E, Butti ALL, Otiz GA, Armando R, Sambuelli R, Guidi A. Precancerous and not precancerous Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 1997;112:A670.
4. Trakál E, Butti ALL, Zárate FE, Guidi A, Sambuelli R, Trakál JJ. Barrett's esophagus. Prevalence of dysplasia and adenocarcinoma in Córdoba, Argentina. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl C):0083.
5. Szentpáli K, Széll M, Paszt A, Wolfárd A, Dobozy A, Németh I, Tizslavicz L, Iván L, Boros M. Simultaneous adeno and squamous cell carcinoma with different phenotypic profiles in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2007;20:305-310.
6. Strepel MM, Siersema PD, de Leng WW, Morsink FH, Vleggaar FP, Maitra A, Montgomery EA, Offerhaus GJ. Squamous cell carcinoma in Barrett's esophagus: field effect versus metastasis. *Dis Esophagus* 2012;25:630-637.
7. Noguchi T, Uchida Y, Fumoto S, Wada S, Sato T, Takeno S. Adenosquamous carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:537-540.
8. Gorospe EC, Gupta M, Prasad GA, Lewis JT, Wang KK. Double trouble: two cases of squamous carcinoma arising from Barrett's dysplasia after endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1595-1596.
9. Rubio CA, Aberg B. Barrett's mucosa in conjunction with squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991;68:583-586.
10. Naritaka Y, Ogawa K, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Isohata N, Asaka S, Miyaki A, Shiozawa S, Katsube T, Yoshimatsu K, Aiba M, Ide H. Collision carcinoma of the residual cervical esophagus 27 years after esophageal cancer surgery. *Anticancer Res* 2007;27:505-511.
11. Dessureault S, Coppola D, Weitzner M, Powers P, Karl RC. Barrett's esophagus and squamous cell carcinoma in a patient with psychogenic vomiting. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:57-61.
12. MM, Kuipers EJ, Hermsen MA, van Grieken NC, Offerhaus J, Baak JP, Meuwissen SG, Meijer GA. Barrett's adenocarcinomas resemble adenocarcinomas of the gastric cardia in terms of chromosomal copy number changes, but relate to squamous cell carcinomas of the distal esophagus with respect to the presence of high-level amplifications. *J Pathol* 2003;199:157-165.
13. Li H, Walsh TN, Hennessy TP. Carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:167-172.
14. Paraf F, Fléjou JF, Potet F, Molas G, Fékété F. Esophageal squamous carcinoma in five patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992;87:746-750.

15. Rosengard AM, Hamilton SR. Squamous carcinoma of the esophagus in patients with Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 1989;2:2-7.
16. Allan NK, Weitzner S, Scott L, Khalil KG. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus with synchronous squamous cell carcinoma of the esophagus. *South Med J* 1986;79:1036-1039.
17. Sheahan DG, Berman MA. Barrett's mucosa with multiple carcinomas of the esophagus and oral cavity. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:103-107.
18. Resano CH, Cabrera N, Gonzalez Cueto D, Sanchez Basso AE, Rubio HH. Double early epidermoid carcinoma of the esophagus in columnar epithelium. *Endoscopy* 1985;17:73-75.
19. Tamura H, Schulman SA. Barrett's type esophagus associated with squamous carcinoma. *Chest* 1971;59:330-333.
20. Ter RB, Govil YK, Leite L, Infantolino A, Ghabra M, Galan A, Katz PO. Adenosquamous carcinoma in Barrett's esophagus presenting as pseudoachalasia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:268-270.
21. Miwa K, Miyashita T, Hattori T. Reflux of duodenal or gastroduodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Nihon Rinsho* 2004;62:1433-1438.
22. Allende D, Dumot J, Yerian L. Esophageal squamous cell carcinoma arising after endoscopic ablation therapy of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Report of a case. *Dis Esophagus* 2013;26:314-318.
23. Pascal RR, Clearfield HR. Mucoepidermoid (adenosquamous) carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1987;32:428-432.
24. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
25. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988;19:166-178.
26. Thompson JJ, Zinsser KR, Enterline HT. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1983;14:42-61.
27. Cohen H, Moraes-Filho JP, Cafferata ML, Tomasso G, Salis G, Gonzalez O, Valenzuela J, Sharma P, Malfertheiner P, Armstrong D, Lundell L, Corti R, Sakai P, Ceconello I, Latin-American GORD Consensus Group. A evidence-based, Latin-American consensus on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:349-368.
28. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, Kobayashi G, Ma Y, Peters J, Demeester T. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1188-1193.
29. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, Ma Y, Hagen J, Zarnis L, DeMeester T. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1-7.

Esófago de Barrett: Actualización del tema

Nicolás González,¹ Adolfo Parra-Blanco,² Henry Cohen¹

¹ Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:333-347

Resumen:

El esófago de Barrett es una condición adquirida cuyo resultado es una lesión grave de la mucosa esofágica y cuya importancia radica en la posible evolución hacia el adenocarcinoma esofágico. La incidencia de adenocarcinoma de esófago continúa en aumento en el mundo occidental, siendo la tasa de supervivencia muy sombría cuando se realiza el diagnóstico en etapas tardías. Por este motivo las estrategias actuales para mejorar la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de esófago se centran en la detección del cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable. Esto se podría lograr ya sea mediante el cribado en pacientes con mayor probabilidad de tener esófago de Barrett o mediante la vigilancia endoscópica de aquellos con esófago de Barrett conocido. A pesar de ello, actualmente las estrategias de detección y vigilancia son, por el momento, invasivas, caras y sin un beneficio realmente comprobado. Sin embargo, se han desarrollado y se están desarrollando nuevas técnicas para mejorar el diagnóstico y el tratamiento con el objetivo de poder cambiar la realidad actual. El objetivo de este trabajo es el de actualizar al lector sobre esta patología en lo referente a los aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos, pero sobre todo en los avances relacionados con el diagnóstico y tratamiento endoscópico. También se propone una pauta de seguimiento y manejo clínico en este grupo de pacientes.

Palabras clave. Esófago de Barrett, epidemiología, prevalencia, diagnóstico, tratamiento.

Barrett's esophagus: an update

Summary

Barrett's esophagus is an acquired condition that results

Correspondencia: Nicolás González.
Av Italia 2370 (11600) Montevideo, Uruguay.
Telefax: 5982-4801228
E-mail: nicolasendoscopia@yahoo.es

in a serious injury of the esophageal mucosa and whose importance lies in the possible progression to esophageal adenocarcinoma. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise in the Western world, being survival rate very grim when diagnosis is made in later stages. For this reason the current strategies to improve survival in patients with esophageal adenocarcinoma focus on cancer detection at an early and potentially curable stage. This purpose could be achieved either by screening patients most likely to have Barrett's esophagus or by endoscopic surveillance in patients with known Barrett's esophagus. However, the detection and monitoring strategies are currently invasive, expensive and with not really proven benefit. However, new techniques have been and are developed to improve the diagnosis and treatment in order to change the current reality. The aim of this paper is to update the reader on this pathology in terms of pathophysiological and epidemiological aspects, but especially in relation to advances in diagnosis and endoscopic treatment. We also propose a guideline for monitoring and clinical management in this group of patients.

Key words. Barrett's esophagus, epidemiology, prevalence, diagnosis, treatment.

Definición

Por esófago de Barrett (EB) se designa a una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes denominado "metaplasia intestinal especializada" (MIE).¹

Es importante hacer énfasis en que, para poder definir el EB, la metaplasia columnar que sustituye al epitelio escamoso esofágico debe ser de tipo intestinal, pura o combinada con otros patrones histológicos, y no exclusivamente de tipo oxíntico o fúndico como anteriormente se consideraba, ya que la metaplasia intestinal es la que concede un riesgo

oncogénico y posee, por lo tanto, potencial preneoplásico, no siendo así con las restantes.² Por consiguiente, la importancia clínica del EB radica en su potencial preneoplásico y en el riesgo de transformación cancerosa (adenocarcinoma esofágico) que se ha estimado cuarenta veces mayor que el de la población general.³

La prevalencia del EB en la población es incierta debido a que para su diagnóstico se requiere la realización de una endoscopia alta. Los estudios llevados a cabo con el objetivo de conocerla han estimado que es de un 1%, predominando en personas mayores de 60 años, de raza blanca y sexo masculino.⁴

Etiopatogenia y fisiopatología

La importancia de conocer las consideraciones etiopatogénicas que se mencionarán a continuación radica en que al suprimirlas o evitarlas se podría, al menos teóricamente, impedir el desarrollo del EB o cuanto más disminuir su extensión, evitando que progrese hacia una transformación maligna, e inclusive lograr su regresión. Actualmente no se conoce con certeza por qué se produce el EB. Sin embargo, existe acuerdo en que se trata de un proceso patológico adquirido relacionado con el reflujo gastroesofágico crónico. Muchos son los datos aportados por la literatura, con ejemplos experimentales y clínicos, apoyando que el desarrollo de MIE se debe al reflujo crónico hacia el esófago de jugo gástrico ácido y/o contenido intestinal rico en bilis.⁵⁻¹¹

La implicancia de la posible participación del reflujo alcalino en el desarrollo de EB viene dada por la aparición de metaplasia intestinal en pacientes con anemia perniciosa, así como en portadores de una gastrectomía total, situaciones ambas que cursan con aclorhidria.¹² Esta idea es apoyada por el hallazgo de que la cantidad de bilis refluida (reflujo duodeno-gastro-esofágico) que presentan algunos pacientes con EB es significativamente mayor que en sujetos normales e incluso que en pacientes con esofagitis por reflujo, pero sin metaplasia.¹³⁻¹⁵

Se plantea que algunos componentes del reflujo duodeno-pancreático (sales biliares, enzimas pancreáticas) tienen un efecto lesivo sobre el epitelio esofágico. Es muy probable que éstos actúen de manera sinérgica con la actividad ácido-péptica del reflujo gastroesofágico y que la combinación de ambos sea más lesiva y propicie el desarrollo de metaplasia intestinal.

Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de EB, como el tabaquismo y el alcoholismo. Recientemente se ha publicado un estudio donde se determina que tanto el tabaquismo como la ingesta de más de 50 g de alcohol por semana constituyen factores de riesgo independientes. Este riesgo es tres veces mayor para cada uno de ellos por separado.¹⁶ Con respecto a la posible participación del *Helicobacter pylori*, se han realizado estudios que intenten determinar si la infección por este microorganismo puede jugar un papel etiológico en el desarrollo del EB. Los trabajos publicados hasta ahora indican que, si bien el *Helicobacter pylori* puede colonizar el epitelio metaplásico, es altamente improbable que sea un factor etiológico y no existe actualmente ninguna evidencia de que éste sea un factor de riesgo.^{17,18} Incluso se han reportado estudios caso-control que informan sobre una relación negativa entre la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el EB, particularmente cuando la infección es por cepas Cag A-positivas.¹⁹⁻²⁰ También se ha sugerido la posible existencia de alguna alteración genética que predisponga al desarrollo de EB debido a que se ha descrito agregación familiar en algunos casos.²¹⁻²³

Por lo tanto, seguramente no existe un único factor etiológico responsable del desarrollo del EB, ya que se lo diagnostica solo en menos del 10% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo el reflujo duodeno-gastroesofágico un requerimiento necesario y quizás el más importante, pero no suficiente. Deben existir otros factores o condiciones, entre los que se incluye la predisposición genética y algunos todavía no bien conocidos, que expliquen la evolución hacia esta complicación. Una vez que el reflujo gastroesofágico produce una esofagitis, o sea daño con inflamación y denudación a nivel del epitelio escamoso esofágico, se pone en marcha una respuesta adaptativa en el intento de reparar la mucosa esofágica, que conduce a la curación ad *integrum* o mantiene una situación de esofagitis escamosa crónica en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, esto no sucede aproximadamente en un 10% de los casos, desarrollándose el proceso metaplásico que caracteriza al EB.

Los mecanismos involucrados que llevan a que se produzca el proceso metaplásico no son bien conocidos y aún hoy sigue siendo una incógnita qué fuerzas son las que determinan el desarrollo de la metaplasia de Barrett y el sentido hacia esta diferenciación histológica. Con el fin de encontrar una explicación y así

poder llegar a comprenderlo se han propuesto varias hipótesis. Una de las más aceptadas es que el epitelio metaplásico se originaría a partir de las células germinales pluripotenciales (células madres) que se sitúan en el estrato basal del epitelio escamoso denudado y tienen la capacidad de diferenciarse a una pluralidad de fenotipos celulares, dependiendo de las características dominantes del estímulo.^{24,25} De esta manera, cuando el material refluído es predominantemente ácido el modelo metaplásico iría hacia una mucosa gástrica (mucosa cardial y/o fúndica) con el fin de conferirle resistencia; contrariamente, cuando el material refluído es a predominio biliar se originaría una línea celular hacia el tipo intestinal con igual objetivo y, en caso de reflujo mixto, el epitelio de revestimiento esofágico adquiriría un patrón histológico en mosaico conteniendo ambos componentes celulares.

De la metaplasia intestinal al adenocarcinoma

El problema más importante que plantea el EB es el de su posible evolución hacia el adenocarcinoma de esófago.²⁶ Otra de las razones mayores a tener en cuenta con respecto a la significación clínica del EB es el gran aumento en la incidencia del adenocarcinoma esofágico registrado en los últimos años, que se ha estimado de un 600% desde 1975 en países occidentales desarrollados,²⁷ correspondiendo actualmente a casi el 50% a 60% de los cánceres de esófago en países como Estados Unidos y del Oeste europeo. Este aumento en la prevalencia del adenocarcinoma de esófago también se ha observado de manera concomitante en la prevalencia de EB.²⁸

Si bien la posible evolución del EB a adenocarcinoma esofágico está bien establecida, la estimación de este riesgo es altamente heterogénea según los datos aportados por diferentes trabajos epidemiológicos. Esta heterogeneidad queda reflejada de acuerdo a los valores de incidencia de adenocarcinoma en pacientes con EB que varía en un rango de 1/46 a 1/441 pacientes por año según diferentes publicaciones.^{6,29,30} La variable incidencia en las estimaciones epidemiológicas puede estar condicionada por un sesgo de publicación como también por el modo en que se realizó la recolección de los datos. En un intento por esclarecer este aspecto y evidenciar o no la existencia de un sesgo en aquellas publicaciones en las que se reporta riesgo de adenocarcinoma en pacientes con EB se realizó una revisión sistemática en

la que fueron incluidos 27 trabajos publicados entre los años 1966 y 1998.³¹ Del análisis de los resultados surge que la mayor incidencia de adenocarcinoma se presentaba en aquellos trabajos en los que el número de pacientes incluidos era pequeño, mientras que el reporte de adenocarcinoma era mucho menor en los que incluían un gran número de pacientes. De lo anterior se concluye que, si bien el riesgo de adenocarcinoma en pacientes con EB es real, depende del tamaño muestral. El verdadero riesgo estimado luego del análisis detallado de los datos obtenidos de los diferentes trabajos es de 0,5% anual, siendo esta cifra más realista y compartida por otros estudios recientes.³²

Existen estudios que han investigado sobre la existencia de factores de riesgo en pacientes con EB que pueden predisponer o favorecer la evolución a adenocarcinoma. Han sido implicados como probables el sexo masculino, la obesidad, la edad mayor de 50 años, la raza blanca, el tabaquismo y el antecedente familiar de adenocarcinoma.³³⁻³⁵

A pesar de que la metaplasia intestinal constituye el principal factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico, el 95% de los pacientes con EB no desarrollan un adenocarcinoma durante toda su vida.³⁶ Está bien descrito que la progresión a adenocarcinoma se realizaría a través de la secuencia de displasia de bajo grado a displasia de alto grado, pero no se conocen completamente las fuerzas o mecanismos responsables de la secuencia carcinogénica y el por qué esto sucede solamente en algunos y no en todos los portadores de EB.³⁷ No obstante, estudios recientes han cuestionado la importancia de la metaplasia intestinal en el EB como factor imprescindible para la evolución neoplásica. Así, Takubo y col encontraron que de 141 adenocarcinomas precoces en EB extirpados endoscópicamente, la mucosa adyacente a la neoplasia no era metaplasia intestinal sino cardial o fúndica en 70% de los casos y no existía tejido de metaplasia intestinal en ninguna zona de la mucosa extirpada en 57%.³⁸

El epitelio intestinal similar, quizás debido a la localización atípica del mismo, presenta una actividad proliferativa anormalmente aumentada, favorecida probablemente por el efecto trófico de sustancias irritantes como el ácido y las sales biliares que inducen y mantienen un proceso inflamatorio crónico. Este proceso inflamatorio sostenido, constituido por células que poseen una rápida división y diferenciación, lo convierten en un tejido inestable, suscepti-

ble de que se produzcan y mantengan mutaciones y alteraciones genéticas, requerimiento necesario para el desencadenamiento de la cascada tumorigénica. Una de las alteraciones genéticas a la que se le ha dado mayor trascendencia y que podría estar implicada en la fase inicial de transformación neoplásica y posterior desarrollo de cáncer en el epitelio metaplásico es la inactivación del gen p53, que se encuentra presente en el 90% de los adenocarcinomas esofágicos y en el 75% de las metaplasias intestinales con displasia de alto grado.³⁹⁻⁴¹ Este gen codifica proteínas que tienen propiedades antiproliferativas y en condiciones normales actúa como gen supresor de tumores. Por lo tanto, su inactivación lleva a que se produzca proliferación y diferenciación celular de manera no controlada, alteraciones en los mecanismos de reparación y síntesis del ADN, como también trastornos vinculados con la apoptosis celular. Otras alteraciones genéticas que podrían estar implicadas en el proceso secuencial de la oncogénesis en el EB y en condiciones normales participan en la defensa antitumoral se producen a nivel de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2).

Por lo tanto, la metaplasia intestinal es un epitelio constituido por células con una actividad proliferativa anormal que posee múltiples alteraciones genéticas, conociéndose hoy tan solo algunas de ellas, responsables del crecimiento y diferenciación celular de manera descontrolada posibilitando la producción de nuevas alteraciones genéticas de manera progresiva y culminando en algunos casos en el desarrollo del adenocarcinoma esofágico.

Diagnóstico

Los pacientes con EB no poseen una clínica propia, siendo los síntomas que presentan los mismos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitaciones) o los de sus complicaciones (disfagia). Además, se estima que hasta un tercio de los pacientes con EB no han presentado síntomas al momento del diagnóstico.⁴² Para realizar el diagnóstico deben cumplirse dos criterios, endoscópico e histológico, de acuerdo a lo establecidos por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA).⁴³ El primero de ellos es la observación endoscópica del desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal. Endoscópicamente el epitelio columnar es de color rojizo y posee un aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio

escamoso que es de coloración blanquecino y brillante. La yuxtaposición de ambos epitelios constituye la unión escamo-columnar que es la llamada línea Z. La unión gastroesofágica (GEJ) es una línea imaginaria donde anatómicamente termina el esófago y comienza el estómago. Desde un punto de vista práctico se la puede definir en el nivel más proximal donde comienzan los pliegues gástricos. De esta manera, cuando la unión escamo-columnar migra en sentido proximal y no coincide con la GEJ queda un segmento entre ambas de epitelio columnar a nivel esofágico.

El segundo criterio diagnóstico es el estudio anatomopatológico de las biopsias obtenidas de este segmento. Si informa sobre la existencia de un epitelio intestinal especializado con presencia de células caliciformes (ausentes en los epitelios gástrico y esofágico), que se tiñen con azul de Alcian o son positivas con la técnica de PAS, entonces se puede realizar el diagnóstico de EB.⁴⁴ Si bien no está universalmente aceptado, para aumentar la sensibilidad diagnóstica se recomienda tomar múltiples biopsias, debido a que el epitelio intestinal muchas veces no se distribuye uniformemente en el epitelio columnar. Es por esto que el grupo de trabajo de la AGA recomienda tomar biopsias de los 4 cuadrantes, iniciándose a la altura del borde proximal de los pliegues gástricos y ascendiendo cada 2 cm hasta la unión escamo-columnar.⁴⁵

Utilidad de la cromoendoscopia en el EB

La cromoendoscopia es una técnica que utiliza la aplicación de tinciones para valorar los cambios epiteliales y las características del tejido, y mejorar el diagnóstico de lesiones del tracto gastrointestinal durante la endoscopia. Aunque existe desde hace muchos años, recientemente ha adquirido más protagonismo, fundamentalmente en dos áreas de estudio: el EB y la neoplasia colorrectal.⁴⁵ Es una técnica relativamente sencilla, de bajo costo y que no precisa obligatoriamente de equipo especial. Las tinciones empleadas se clasifican según su interacción con la mucosa en métodos de contraste, absorción o reacción. De los diferentes tipos de tinciones disponibles, las más empleadas ante la sospecha de EB son el azul de metileno, el lugol, el índigo carmín y el ácido acético.⁴⁶⁻⁴⁸

El azul de metileno es una tinción vital que se absorbe por el epitelio del intestino delgado y coló-

nico, pero no por la mucosa gástrica ni por el epitelio escamoso. Por lo tanto, solo se tiñen las zonas que contienen metaplasia intestinal especializada.⁴⁹ Los estudios del grupo de Canto mostraron que con la aplicación de azul de metileno en todo el epitelio metaplásico (pan-Barrett) podían detectarse más lesiones displásicas y más pacientes con estas lesiones al quedar la zona displásica menos teñida que el resto de epitelio de Barrett.⁵⁰ Sin embargo, dichos resultados no han podido ser reproducidos consistentemente y por ello su uso no puede ser recomendado actualmente.⁵¹

Contrariamente, el lugol reacciona con el glucógeno de las células escamosas esofágicas tiñéndolo de color pardo y no se deposita en áreas con metaplasia intestinal. Los argumentos para la utilización de la cromoendoscopia frente a la sospecha de EB son: 1) reconocimiento de la unión escamo-columnar, 2) toma de biopsias dirigidas del epitelio columnar, y 3) reconocimiento de metaplasia residual luego de realizar terapias ablativas.⁵²

El índigo carmín es un método de contraste que se deposita en las irregularidades de la mucosa, mejorando la observación de pequeñas alteraciones. No ha mostrado ser superior a la endoscopia de alta definición para facilitar la identificación de lesiones displásicas, aunque no se ha evaluado frente a endoscopios convencionales.⁵³ La experiencia clínica sugiere que su aplicación de forma dirigida, a lesiones ya identificadas, facilita el reconocimiento de sus márgenes y su clasificación macroscópica (Figura 1).

El ácido acético tiene un efecto mucolítico probablemente modesto y además modifica de forma transitoria la estructura terciaria de las proteínas, aumentando la opacidad de la mucosa y resaltando el contraste de su relieve (Figura 2). Guelrud y col describieron inicialmente su uso con endoscopios de magnificación para predecir la existencia de metaplasia intestinal mediante la observación de los patrones de las criptas. Más relevante parece el hecho de que podría facilitar la detección de lesiones displásicas, como la técnica de "bandera roja" mediante la aplicación pan-Barrett, y empleando endoscopios convencionales.⁵⁴ Son necesarios estudios bien diseñados para probar su utilidad antes de que pueda recomendarse el uso habitual del ácido acético en el EB.

Actualmente existen tecnologías endoscópicas avanzadas que permiten obtener un efecto similar al de la cromoendoscopia de tinciones, simplemente

Figura 1. A) Lesión plana elevada con displasia de alto grado en esófago distal; B) Mejor delimitación de los bordes y de la superficie con índigo carmín al 0,4%.



Figura 2. Realce del epitelio metaplásico con ácido acético al 2% utilizando un endoscopio de alta resolución.



apretando un botón del endoscopio: es la denominada "cromoendoscopia virtual". La imagen de banda estrecha, *narrow band imaging* (NBI), no ha demostrado una mayor detección de lesiones neoplásicas, aunque su aplicación junto con endoscopios de magnificación óptica sugirieron una utilidad como prueba confirmatoria en las lesiones sospechosas de displasia, mediante la autofluorescencia, cuando se practica endoscopia trimodal. En la endoscopia tri-

modal se emplean endoscopios *Olympus Lucera* dotados de imagen de alta definición, magnificación óptica, autofluorescencia y NBI. En la endoscopia de autofluorescencia se aprovecha la característica de los tejidos de emitir luz fluorescente cuando se iluminan con luz cercana a la ultravioleta, apareciendo el tejido displásico de color magenta y el tejido sano de color verde. En un estudio, del total de lesiones displásicas, el 40% solo fueron detectadas con autofluorescencia, aunque la mayoría de ellas eran falsos positivos (lesiones inflamatorias). Sin embargo, la aplicación de NBI con magnificación permitió reducir la tasa de falsos positivos de 81% a 26%.⁵⁵ Este abordaje diagnóstico para la detección de lesiones displásicas se muestra atractivo, pero los resultados deben ser confirmados por otros estudios.

La endomicroscopía láser confocal (EMC) es una tecnología recientemente desarrollada (*Optiscan*, Australia; *Pentax*, Japón) que incorpora en el extremo distal de un videoendoscopio un microscopio láser confocal, permitiendo la visión tisular microscópica *in vivo* mientras, simultáneamente, se realiza una exploración endoscópica estándar de esos mismos tejidos. La EMC es capaz de ofrecer imágenes *in vivo* aumentadas 1.000 e incluso más veces, en un campo visual de 500 x 500 μm , realizando cortes desde la superficie tisular a intervalos de 7 μm y alcanzando una profundidad máxima de 250 μm . La endomicroscopía requiere el empleo de agentes de contraste. Habitualmente se utiliza la fluoresceína sódica. Las alteraciones displásicas se detectan fácilmente mediante una serie de características endomicroscópicas. En la displasia o neoplasia de Barrett se pueden observar, con grados variables de alteración, cambios como distorsión arquitectural, irregularidad de los capilares (con o sin extravasación de contraste) y ennegrecimiento celular. La sensibilidad, la especificidad y la precisión para detectar EB o neoplasia asociada oscilan entre el 92,9% y el 98,4%.⁵⁶ Son deseables desarrollos técnicos de este equipo que permitan, por ejemplo, aunar la endoscopia de alta definición y la autofluorescencia.

También, con el objetivo de mejorar el realce de la superficie mucosa mediante tinción electrónica o cromoendoscopia virtual, la empresa *Fujinon* ha desarrollado endoscopios que permiten esta posibilidad (*Fujinon Intelligent Chromoendoscopy*, FICE) y tienen además la capacidad de realizar magnificación óptica y electrónica (Figura 3). La empresa *Pentax* también ha creado endoscopios con esta finalidad (*I-scan*).⁵⁷

Figura 3. A) Esófago de Barrett de segmento largo con alta definición; B) Realce de la mucosa de Barrett con FICE filtro 4; C) FICE + magnificación óptica evidenciándose patrón mucoso sugestivo de metaplasia intestinal.



Clasificaciones endoscópicas e histológicas

Desde el punto de vista endoscópico y de acuerdo a cómo se despliega el epitelio columnar en el esófago distal, al EB se lo puede clasificar en dos modelos principales: circunferencial o formando lengüetas.

El tipo circunferencial es el más convencional y se caracteriza por presentarse como una capa continua de epitelio columnar desde la línea Z hasta la GEJ. A su vez, el EB circunferencial se subdivide en

dos tipos según la longitud del segmento de epitelio columnar que recubre el epitelio escamoso: EB de segmento corto y EB de segmento largo. Se denomina EB de segmento corto cuando la longitud del epitelio columnar es menor de 3 cm y largo cuando es mayor o igual a 3 cm.⁵⁸ Antiguamente se creía que el EB de segmento corto era una forma benigna de esta enfermedad no existiendo la posibilidad de que se produjeran cambios displásicos y evolución al adenocarcinoma de esófago. Sin embargo, actualmente se sabe que, si bien la probabilidad de malignización es menor, esta eventualidad es posible ya que el epitelio metaplásico es biológica y genéticamente igual al EB de segmento largo.⁵⁹⁻⁶¹ En el caso del EB formando lengüetas, el ascenso del epitelio columnar hacia el esófago se realiza de manera irregular, con forma de dedos. Otra forma de presentación endoscópica del EB mucho menos frecuente son los islotes de mucosa columnar, la cual se encuentra rodeada por epitelio escamoso.

Recientemente, con el objetivo de estandarizar los criterios endoscópicos, un grupo de trabajo internacional ha sugerido que se comience a utilizar la clasificación endoscópica conocida como "criterios de Praga". Se utilizan dos criterios principales: C y M; donde la C refiere a la longitud del epitelio metaplásico circunferencial, y la M a la extensión máxima. Utilizando esta nueva clasificación, y a manera de ejemplo, el EB que se extiende circunferencialmente más allá de 3 cm de la GEJ con lengüetas de 5 cm debería ser descrito como C3 M5, mientras que la sola presencia de lengüetas de 3 cm de extensión sin Barrett circunferencial debería describirse como C0 M3.⁶²

En lo referente a la clasificación histológica, hay acuerdo unánime en que la displasia epitelial es el "patrón oro", es decir, lo que mejor indica el riesgo de desarrollar un cáncer. Fue definida inicialmente por Ridell como presencia de epitelio neoplásico que permanece limitado a la membrana basal. El diagnóstico de displasia es histológico y se basa en criterios citológicos y arquitecturales.^{63,64} Es de suma importancia establecer el grado histológico de displasia, ya que constituye el parámetro más importante para determinar el seguimiento de los pacientes con EB. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Viena, que presenta una menor variación tanto intra como interobservador, y además resulta más práctica. De esta manera, y según la clasificación de Viena, la neoplasia epitelial esofágica se pue-

de dividir en 5 categorías: 1) negativo para displasia, 2) indefinido para displasia, 3) neoplasia intraepitelial de bajo grado, 4) neoplasia intraepitelial de alto grado (HGIN), y 5) neoplasia epitelial invasiva (5.1. carcinoma invasivo intramucoso, 5.2. carcinoma invasivo submucoso).⁶⁵ La categoría indefinido para neoplasia intraepitelial indica diagnóstico dudoso entre alteraciones epiteliales regenerativas o reactivas y una verdadera neoplasia. Muchas veces establecer esta diferencia es difícil y a veces imposible cuando se encuentran presentes ulceraciones o erosiones (esofagitis) en el epitelio esofágico. En estos casos, cuando existe la duda si la alteración histológica es secundaria a un proceso regenerativo o si realmente existe algún grado de atipia citológica, es apropiado repetir la biopsia después de controlar el proceso inflamatorio con inhibidores de la secreción ácida.

Cuando la neoplasia intraepitelial es de alto grado (categoría 4) no existe invasión más allá de la membrana basal, o sea, que los cambios displásicos se encuentran limitados al epitelio. Esta denominación es lo que equivale, de acuerdo a la clasificación de la OMS, al término "carcinoma *in situ*". Es por esto que se requiere la confirmación del diagnóstico de la neoplasia intraepitelial de alto grado por un segundo patólogo experimentado en la evaluación de biopsias, sobre todo cuando estos cambios displásicos se encuentran en una mucosa de Barrett, ya que algunos tratamientos indicados en estos casos, como por ejemplo la esofagectomía, tienen una alta morbimortalidad.^{66,67} Además, cuando la displasia de alto grado se presenta en el epitelio de Barrett existe una probabilidad de un 10% a un 50% de que otros sectores del epitelio metaplásico presenten focos de adenocarcinoma invasor que no fueron detectados por errores de muestreo al tomar las biopsias.³

La categoría 5 se subdivide a su vez en dos dependiendo de si hay invasión de la lámina propia o de la muscular de la mucosa. En el primer caso (5.1) hay compromiso de la lámina propia, pero no hay invasión más allá de la muscular de la mucosa por lo que se denomina "carcinoma invasivo intramucoso". Cuando existe compromiso más allá de la muscular de la mucosa (5.2), afectando la submucosa pero no la muscular propia, se denomina "carcinoma invasivo submucoso". En éste existe una alta probabilidad de invasión de vasos sanguíneos y de metástasis ganglionares condicionando una menor tasa de supervivencia. Por último, se denomina cáncer avanzado de esófago cuando la neoplasia compromete la capa muscular propia.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del EB son controlar los síntomas de la ERGE (pirosis, regurgitaciones) en caso de estar presentes, evitar la progresión hacia el adenocarcinoma y realizar el tratamiento de la displasia. Esto incluye: 1) el tratamiento antirreflujo farmacológico o quirúrgico, y 2) las técnicas endoscópicas resectivas y ablativas de la mucosa metaplásica que son las resecciones endoscópicas del epitelio metaplásico (EMR) y las terapias ablativas de la mucosa utilizando distintas técnicas (terapia fotodinámica, gas argón, láser Nd: YAG, coagulación monopolar o radiofrecuencia).

Tratamiento antirreflujo

Tratamiento médico. Si la trascendencia del EB está en su elevado riesgo de transformación maligna, los tratamientos que induzcan su regresión y la sustitución de la mucosa metaplásica por epitelio escamoso normal pueden disminuir o suprimir el riesgo de cáncer. Dado que el epitelio de Barrett es una complicación del reflujo gastroesofágico, un tratamiento antirreflujo eficaz puede teóricamente inducir la regresión de la metaplasia o, cuando menos, evitar su progresión hacia la malignización. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentan la diferenciación celular, promueven la apoptosis, y reducen la proliferación celular y los niveles de COX-2. Estas acciones pueden hacer pensar que lograrían la regresión del EB y disminuirían el desarrollo de adenocarcinoma. Si bien existe alguna evidencia sobre esta posibilidad, los resultados de diferentes estudios son contradictorios no existiendo una evidencia clínica contundente que apoye que la supresión de ácido prevenga el desarrollo de adenocarcinoma en individuos con EB. El tratamiento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con EB es similar al de los pacientes con reflujo sin EB, siendo sus objetivos controlar los síntomas y mantener la mucosa esofágica sin esofagitis. Los fármacos recomendados para inhibir la secreción ácida en pacientes con EB son los IBP. Debido a que el EB se asocia frecuentemente a una gran exposición ácida, las dosis empleadas suelen ser superiores a las utilizadas en pacientes con reflujo sin EB, ya que las dosis convencionales reducen pero no eliminan la secreción ácida en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, utilizando doble dosis de IBP no siempre se consigue una adecuada supresión de ácido a pesar de controlar los síntomas,

por lo que se recomienda que las dosis sean ajustadas individualmente.^{68,69}

Tratamiento quirúrgico. Se han ensayado diferentes técnicas quirúrgicas (funduplicaturas) con la intención de suprimir el reflujo gastroesofágico y de esta manera conseguir la regresión del EB, o al menos, evitar la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma. La mayoría de los trabajos publicados no han demostrado esta regresión ni tampoco la disminución de la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma en el epitelio metaplásico luego del tratamiento quirúrgico, por lo que los pacientes con EB deben continuar con un programa de vigilancia endoscópica después de la cirugía antirreflujo, no solo por la falta de evidencia de que regrese el EB sino, sobre todo, porque aún regenerándose parcialmente la mucosa esofágica, puede persistir el riesgo de malignización en el área metaplásica que subsiste.⁷⁰⁻⁷³ Debe valorarse la posibilidad de realizar cirugía antirreflujo en aquellos pacientes que tienen un mal control de los episodios de regurgitaciones o presentan manifestaciones extraesofágicas que no pueden ser controladas adecuadamente con tratamiento médico, o en aquellos con buena respuesta a la terapia antsecretora pero que no desean continuar con ella, teniendo presente que el objetivo primordial es el control sintomático y no el de disminuir el riesgo de progresión a adenocarcinoma.

Técnicas de resección y ablativas de la mucosa metaplásica y displásica

Lo que se persigue a través de estas nuevas estrategias de tratamiento es la resección o destrucción del epitelio de Barrett. Actualmente, la utilización de estos diferentes procedimientos terapéuticos queda reservada para aquellos casos en que existe un elevado riesgo de progresión a adenocarcinoma como es la presencia de displasia de alto grado, donde el riesgo de evolucionar a cáncer puede ser de aproximadamente el 50%. No se utilizan, en cambio, frente a la sola presencia de EB sin displasia o con displasia de bajo grado. Si bien el riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma en estas dos últimas situaciones existe, es bajo. Además, estas técnicas no están exentas de complicaciones, por lo que actualmente no está indicada su realización en estas situaciones, quedando reservadas solo para protocolos de investigación. Se está investigando la posibilidad de determinar qué personas con EB presentan un mayor riesgo de pro-

gresión hacia displasia y cáncer mediante el análisis de biomarcadores (p53, p16, Ki-67, aneuploidía, etc).⁷⁴ En caso de conseguir unos marcadores fiables, en el futuro podría ser posible seleccionar a los sujetos de alto riesgo de evolución a displasia o cáncer y erradicar su EB sin necesidad de esperar a que se produzca dicha evolución.

EMR. Esta técnica consiste en la resección endoscópica de la mucosa esofágica pudiendo lograrse la excisión de grandes segmentos. La ventaja que ofrece este procedimiento frente a las técnicas ablativas es que el tejido resecado puede ser examinado, lográndose por lo tanto determinar el carácter y extensión de la lesión y conocer si se realizó una resección suficiente con intencionalidad curativa. Cuando se compara este tipo de procedimientos con el tratamiento quirúrgico (esofagectomía) para el manejo de la displasia de alto grado, la evidencia disponible sugiere que tienen similar eficacia, pero con menor tasa de complicaciones y morbimortalidad, por lo que constituyen una alternativa razonable. Existe una variedad de técnicas mediante las cuales se puede realizar la mucosectomía endoscópica, pero la más utilizada para el tratamiento de la displasia de alto grado focal es la que utiliza un capuchón previo a la inyección submucosa de adrenalina diluida para elevar la lesión. Una alternativa al procedimiento anterior es la utilización de bandas elásticas similares a las utilizadas para ligar las várices esofágicas. Mediante esta técnica también se aspira la lesión dentro del capuchón, luego se suelta la banda y posteriormente se realiza la resección utilizando un asa de polipectomía estándar. La resección mediante multibandas parece ser técnicamente más sencilla, permitiendo realizar procedimientos de menor duración, probablemente con menor riesgo de perforación, a expensas solo de un tamaño de los especímenes extirpados ligeramente menor.⁷⁵ También pueden utilizarse otras técnicas como el uso de un asa de polipectomía monofilamento sin previa inyección de adrenalina en la submucosa o el de un cuchillo aguja (*needle knife*) mediante la técnica de disección endoscópica submucosa. Esta opción es preferible cuando se desea resecar segmentos extensos de mucosa.^{76,78} Esta técnica está muy desarrollada en Japón y otros países asiáticos, pero en Occidente aún se emplea en forma anecdótica. La disección endoscópica submucosa es técnicamente muy compleja y se asocia a complicaciones importantes como la perforación, especialmente en el inicio de la curva de aprendizaje. Por lo tanto, debe realizarse con un entrenamiento adecuado e idealmente con supervisión de expertos.⁷⁹⁻⁸⁰ Es importante recordar que luego de realizar este tipo de pro-

cedimientos, como también procedimientos ablativos de la mucosa metaplásica, los pacientes deben recibir tratamiento con IBP de forma crónica para reducir el riesgo de que se desarrolle nuevamente tejido de MIE. Además, se debe llevar a cabo un seguimiento endoscópico con el fin de detectar lesiones recurrentes. Si bien el seguimiento endoscópico no está estandarizado, la mayoría de los estudios recomiendan realizarlo cada tres meses durante el primer año y de manera anual posteriormente.

Terapias ablativas de la mucosa metaplásica

El término ablación define el retiro o remoción de un tejido o parte de él mediante el uso de técnicas térmicas o fotodinámicas. Se implementan como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en pacientes portadores de EB con HGIN o carcinoma intramucoso. En la actualidad existen grupos en que los que el tratamiento de la HGIN y de los cánceres precoces de esófago no es quirúrgico en primera instancia, obteniéndose buenos resultados mediante el uso de terapias ablativas según trabajos bien diseñados como el del grupo de Schnell.⁸¹ De las diferentes técnicas ablativas disponibles, las más utilizadas con esta finalidad son la terapia fotodinámica (PDT) y la coagulación con gas argón (APC). Hace poco se ha incorporado la terapia con radiofrecuencia, que aparentemente brinda grandes beneficios. La razón por la cual se aplican estos procedimientos es intentar remover el epitelio metaplásico para que posteriormente se reepitelice con epitelio pluriestratificado, evento que se logra según distintas series en 75% a 100% de los casos, en especial en el EB de segmento corto.

Terapia fotodinámica. La fotodinamia moderna inició su uso clínico alrededor del año 1960 cuando Lipson administró por primera vez un derivado de hematoporfirina, observando cómo se acumulaba en distintos tipos de células cancerosas. Recién en 1997 fue aprobada en Estados Unidos para su uso clínico, incluyendo la terapia esofágica, ya sea en EB o en adenocarcinoma de la unión, con la gran ventaja de poder tratar grandes áreas de mucosa, incluso segmentos no bien individualizados, con excelentes resultados.^{82,83} La técnica de fotodinamia se realiza previa inyección intravenosa de un fotosensibilizador que generalmente es derivado de la hematoporfirina (Photofrin II) y se administra 48 horas antes del procedimiento. El mismo se distribuye en forma homogénea y luego se acumula en forma selectiva en los tejidos en prolifera-

ción (células tumorales). Posteriormente se aplica una luz láser de longitud de onda determinada a través de un difusor fibroóptico por el canal de biopsia de un endoscopio estándar. La absorción de la luz por el tejido fotosensibilizado hace que éste transmita energía a moléculas de oxígeno, las que producen reacciones peroxidativas en las estructuras celulares, llevando a la muerte celular y la apoptosis. Si bien el uso de esta nueva técnica para el tratamiento de la HGIN en el EB constituye una opción de tratamiento, se debe tener presente que es cara, se encuentra disponible en un pequeño número de centros médicos y no está libre de complicaciones, siendo la más frecuente la estenosis esofágica que puede presentarse hasta en un 40% de los casos.⁸⁴ Además, como sucede con otras terapias ablativas, pueden quedar zonas de epitelio metaplásico por debajo del epitelio escamoso regenerado con la posibilidad de evolucionar a un adenocarcinoma. Es por ello que no se la debe considerar, por lo menos hoy, como de primera línea para el tratamiento de la displasia de alto grado, quedando reservada para pacientes con alto riesgo quirúrgico luego de discutir otras alternativas terapéuticas.

Coagulación con argón plasma. La técnica se realiza como una endoscopia tradicional pero a través del canal de biopsias se pasa la cánula de argón para volatizarlo y luego, al aplicar el pedal eléctrico, la chispa prende el gas como un verdadero mechero, produciendo así la ablación de la mucosa por termocoagulación. Su aplicación permite realizar una destrucción de la mucosa de alrededor de 5 mm de profundidad y los pacientes necesitan de dos a cuatro sesiones para tener una erradicación completa. Sus complicaciones frecuentes son dolor torácico, estenosis, fiebre, sangrado y muy raramente perforación esofágica. La aparición de metaplasia intestinal bajo la mucosa pluriestratificada reepitelizada es quizás el punto más controversial de la terapia, puesto que el control endoscópico posterior es más difícil y se han reportado casos de adenocarcinoma en forma alejada en pacientes previamente tratados con argón plasma. Debido a esto, en la actualidad está discutido su uso para el tratamiento de la displasia de alto grado en mucosa de Barrett. Si bien se han desarrollado nuevos equipos de mayor potencia y profundidad de daño tisular con los que se podría evitar esta posibilidad, todavía se requieren estudios que avalen su uso. Por lo tanto, existen múltiples y variadas opciones terapéuticas para el tratamiento de la displasia de alto grado en pacientes con EB. La indicación de realizar alguna de

ellas, ya sea esofagectomía, mucosectomía o terapias ablativas, va a depender de la experiencia de cada centro, de la posibilidad de acceder a ellas y de la decisión de los pacientes luego de conocer los beneficios y consecuencias de cada una.

Ablación por radiofrecuencia. El uso de la ablación por radiofrecuencia fue descrito por primera vez por Ganz y col.⁸⁵ Emplearon un catéter de ablación montado en un balón y activado mediante un generador externo. Existe una placa con múltiples microelectrodos en la superficie del balón. El balón (*Halo*® 360) se emplea para tratar el EB circunferencial y extenso (mayor de 2 cm) (Figura 4), mientras que el catéter tipo placa (*Halo*® 360) se emplea para tratar las zonas residuales, o áreas de pequeño tamaño o islotes (Figura 5). Empleando estos catéteres se consigue erradicar la displasia leve, grave y el epitelio metaplásico en 90%, 81%, y 77% de los casos, respectivamente, con una menor progresión a cáncer que en un grupo control.⁸⁶ Esta técnica se considera muy segura, con una tasa de perforaciones nula en la mayoría de las series y con una incidencia de estenosis baja (me-

Figura 4. A) Aspecto de la mucosa de Barrett luego de aplicación de radiofrecuencia con balón Halo 360; B) Aspecto tras la eliminación del tejido coagulado en la primera ablación.

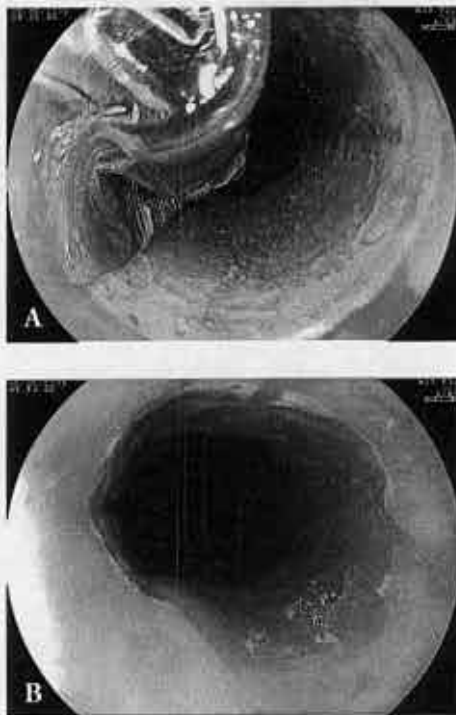


Figura 5. Islote residual en tercera sesión de radiofrecuencia del mismo paciente, detectado con cromoendoscopia virtual i-Scan (Pentax). Aspecto tras la aplicación de Halo 90.



nor de 10%). Es muy importante resaltar que con esta técnica se erradica el EB tanto macroscópica como microscópicamente, ya que en solo menos del 0,1% de las biopsias tomadas de la mucosa neoesamosa en el seguimiento se detectaron glándulas enterradas.⁸⁷ La estrategia para el tratamiento de la displasia en el EB con esta técnica consiste en la extirpación mediante mucosectomía de las lesiones evidentes, seguida de la erradicación con radiofrecuencia del resto del epitelio de Barrett una vez que ha curado la escara del tratamiento de resección.⁸⁷

Cribado del EB

El propósito de realizar un programa de cribado o screening para la detección precoz de aquellos pacientes que tendrían mayor probabilidad de presentar un EB es actualmente un aspecto controvertido. Esta controversia se debe a que no existe evidencia científica definitiva que apoye que la realización de una fibrogastroscofia a pacientes que poseen un riesgo mayor de presentar esta afección sea beneficiosa, ya que no reduciría la mortalidad por adenocarcinoma esofágico ni sería costo-efectiva. Es por esto que algunas organizaciones y sociedades como la Sociedad Americana de Gastroenterología y Endoscopia (ASGE) y la AGA actualmente no lo recomiendan de forma generalizada.

Como ya fue referido en el apartado de etiopatogenia, se han implicado varios factores de riesgo que, de estar presentes, podrían condicionar un mayor riesgo de que se desarrolle el EB. De todos ellos, el factor de riesgo más relevante sería el contar con el antecedente de una larga historia de ERGE.

Esto ha sido objetivado por varios estudios donde determinan que existe una fuerte asociación entre la duración de los síntomas de ERGE y la presencia de EB, siendo la probabilidad de presentar EB mayor del 10%, 15% y 20% cuando los síntomas de reflujo han estado presentes durante 5, entre 5 y 10, y más de 10 años, respectivamente.⁸⁸ Por esta razón se decidió en el Consenso Latinoamericano de ERGE recomendar la realización de una fibrogastroscofia a aquellos pacientes que presentan una ERGE de más de 5 años de evolución.⁸⁹ De la misma manera, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda en las guías de práctica clínica la realización de una fibrogastroscofia para la detección precoz de EB en aquellos pacientes que presentan síntomas de enfermedad por reflujo de larga evolución.⁹⁰ Es importante recordar que esta recomendación representa la opinión de un comité y los beneficios de esta conducta no están aún hoy avalados por estudios clínicos.

Vigilancia del EB

Los objetivos de implementar un programa de seguimiento en pacientes con EB consisten en detectar lesiones precancerosas o adenocarcinoma en estadios precoces para poder aplicar un tratamiento que mejore el pronóstico y la sobrevida. Si bien puede parecer lógico realizar un seguimiento en pacientes con EB para intentar cumplir con estos objetivos, hasta la fecha no se han demostrado los beneficios de esta conducta en trabajos prospectivos y randomizados. Como ya fue referido, el EB aumenta unas 40 veces el riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma esofágico pero, a pesar de ello, se debe tener presente que la malignización carcinomatosa del EB solo parece ocurrir en un 4% a 5% de estos pacientes, falleciendo la gran mayoría de quienes presentan un EB por causas no relacionadas con el adenocarcinoma esofágico, siendo la causa más frecuente de muerte secundaria a enfermedades cardiovasculares.³⁶

Otro aspecto a tener en cuenta es que hasta un 40% de quienes presentan EB no manifiestan síntomas. Por lo tanto, este grupo de pacientes no sería remitido para su incorporación en programas de vigilancia con la intención de disminuir la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma. Además, según datos aportados por diversos estudios, el seguimiento de pacientes con EB no sería costo-efectivo ya que se requeriría realizar un gran

número de procedimientos endoscópicos, con los costos y riesgos que esto implica, para detectar solamente un caso de adenocarcinoma.⁹¹ Por otro lado, existen estudios que no demuestran los beneficios en la implementación de programas de seguimiento en pacientes con EB, informando que no habría diferencias significativas en la sobrevida cuando se comparan grupos de pacientes con EB en quienes se les efectuó seguimiento endoscópico con grupos en que no se adoptó esta conducta.⁹²

Contrariamente a lo mencionado, existen trabajos que justifican la realización de la vigilancia endoscópica en pacientes con EB argumentando que a través de su implementación es posible detectar pacientes que poseen alto riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma esofágico (HGIN) o diagnosticar un adenocarcinoma en estadios precoces, y que, luego de realizar un tratamiento a estos pacientes, la sobrevida es significativamente mayor que cuando son diagnosticados en etapas avanzadas.⁹³ También hay estudios que informan que el seguimiento es costo-efectivo, comparable a los programas de seguimiento de cáncer de cuello de útero, mama y colon.^{94,95}

Por todo esto, sumado el gran aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esófago registrado en los últimos años, y por no disponer al momento actual de buena evidencia que muestre las ventajas o desventajas de realizar seguimiento endoscópico a pacientes con EB, es que diversas sociedades y organizaciones médicas recomiendan una vigilancia evolutiva programada en pacientes con EB, si bien todavía no existe acuerdo completo sobre la cronología óptima de la vigilancia en estos pacientes.

La técnica endoscópica para realizar el seguimiento de pacientes con EB sin lesiones macroscópicas consiste en tomar biopsias de los cuatro cuadrantes, ascendiendo cada dos centímetros en sentido proximal, y además tomar biopsias dirigidas de zonas irregulares de la mucosa (nódulos, cicatrices, depresiones, hiperemia, úlcera, etc) en caso de existir.

De todas las guías de seguimiento publicadas para pacientes con EB, la más difundida y utilizada ampliamente es la propuesta por el ACG.⁸⁴ Según el ACG, el intervalo de seguimiento endoscópico recomendado en pacientes con EB con dos endoscopías y biopsias sin datos de displasia es cada 3 años. En caso de existir displasia de bajo grado y luego de haber sido verificado este hallazgo por otro patólogo, se recomienda realizar un seguimiento de manera anual. Finalmente, de presentarse neoplasia intrae-

pitelial de alto grado y luego de haber sido confirmada por otro patólogo experto, el ACG recomienda diferentes estrategias de manejo dependiendo de las características del paciente y de si se trata de una HGIN focal o multifocal (difusa). De tratarse de una HGIN multifocal en un paciente joven con bajo riesgo quirúrgico, la esofagectomía es considerada como la primera opción terapéutica siempre que sea posible realizarla. Frente a la eventualidad de la HGIN focal, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico enérgico cada tres meses hasta que las biopsias informen sobre la presencia de un adenocarcinoma. Otra estrategia que se puede implementar en casos de HGIN focal, y sobre todo cuando ésta se presenta en una zona de mucosa irregular, es la realización de una mucosectomía endoscópica. Se debe tener presente que en lo relacionado con el manejo de la HGIN no existe una recomendación definitiva debido a que no se cuenta con suficiente base científica. Por lo tanto, la conducta a adoptar debe de ser individualizada en función de las características y deseo del paciente, de la disponibilidad de recursos y de la experiencia de cada centro.

Referencias

1. Parra Blanco A, Bracho Mosquera VE. Esófago de Barrett. Manual de tratamiento de enfermedades digestivas. Asociación Española de Gastroenterología, 2006.
2. Sánchez - Fayos P, Martín MJ, González A, Bosch O, Polo B, Arocena C, Porres JC. El esófago de Barrett: La realidad biológica de una metaplasia columnar premaligna. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:254-266.
3. Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett oesophagus. *Dig Dis* 2004;22:171-180.
4. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esoph* 2002;15:106-108.
5. Dahms RB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1984;86:318-323.
6. Hametman W, Tytgat GNJ, Houthoff H, van den Tweel JG. Barrett esophagus: development of dysplasia and carcinoma. *Gastroenterology* 1989;96:1249-1256.
7. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;111:1192-1199.
8. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Acid modulation of HT29 cell growth differentiation. An in vitro model for Barrett's esophagus. *Cell Sci* 1997;110:663-671.
9. Bremner CJ, Bremner RM. Barrett's esophagus. *Surg Clin North Am* 1997;77:1115-1137.
10. Burgess JN, Payne WS, Andersen HA, Weiland LH, Carlson HC. Barrett's esophagus: the columnar epithelial-lined lower esophagus. *Mayo Clin Proc* 1971;46:728-734.

11. Borrie J, Golwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 years experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:825-834.
12. Meyer M, Vollmar F, Barr W. Barrett's esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy* 1979;2:121-126.
13. Salis GB, Chiocia JC, García A, Mazzadi S. Epitelio de Barrett: revisión clínica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30:127-139.
14. Kauer WK, Peters JH, De Meester TR, Ireland AP. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995;222:525-531.
15. Vaezi MF, Richter JE. GERD, DGER or both in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 1996;111:1192-1199.
16. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-1831.
17. Henihan RD, Stuart RC, Nolan N, Gorey TF, Hennessy TP, O'Morain CA. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:542-546.
18. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Junghard O, Stolte M. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD Study. *Gut* 2005;54:746-751.
19. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008;57:727-733.
20. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, Ghazy A, McCarron P, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, Murray LJ. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut* 2008;57:734-739.
21. Polepalle SC, McCallum RW. Barrett's esophagus. Current assessment and future perspectives. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:733-744.
22. Lirón R, Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Robles R, Luján JA, Fuente T, Andrés B. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:32-36.
23. Parrilla P, Lirón R, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Molina J, De Andrés B. Gastric surgery does not increase the risk of developing Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:960-963.
24. Salo J, Kivilaasko E, Virtanen I. Barrett's esophagus originates from squamous esophageal epithelium as judged from its cytokeratin profile. *Gastroenterology* 1991;100:153A.
25. Jankowski J. Gene expression in Barrett's mucosa: acute and chronic adaptive responses in the oesophagus. *Gut* 1993;34:1649-1650.
26. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's oesophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362.
27. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Can Inst* 2005;36:58-65.
28. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Locke GR 3rd. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County Minnesota. *Gut* 2001;48:304-309.
29. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-371.
30. van der Veen AH, Dees J, Blankestijn JD, van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: an overrated risk. *Gut* 1989;30:14-18.
31. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymsky EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-338.
32. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-590.
33. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Pottern LM, Hayes RB, Schwartz AG. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:104-109.
34. Lagergren J, Bergstrom R, Lindaren A, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-890.
35. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpel M Jr, Fein JS, Harlap S. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:761-768.
36. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, Myskow M, Nash J, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574-579.
37. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Malignant degeneration of Barrett's oesophagus: Clinical point of view. *Rec Results Cancer Res* 2000;155:42-52.
38. Takubo AJ, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraiishi H, Matsuura M, Ell C, May A, Pech O, Stolte M, Vieth M. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2009; 40:65-74.
39. Casson AG, Mukhopadhyay T, Cleary KR, Ro JY, Levin B, Roth JA. p53 gene mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer. *Cancer Res* 1991;51:4495-4499.
40. Younes M, Lebovitz RM, Lechago LV, Lechago J. p53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia, and carcinoma: a follow-up study. *Gastroenterology* 1993;105:1637-1642.
41. Hamelin R, Fléjou JF, Muzeau F, Potet F, Laurent-Puig P, Fékété F, Thomas G. TP53 gene mutations and p53 protein immunoreactivity in malignant and premalignant Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994;107:1012-1018.
42. Tytgat GNJ. Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value? *Endoscopy* 1995;27:19-26.

43. Sharma P, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
44. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective study. *J Clin Pathol* 1984;37:607-610.
45. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999;31:479-486.
46. Rezende L, Parra-Blanco A. Utilidad de la cromoesoscopia como método auxiliar de la colonoscopia. *Gastr Latinoam* 2005;16:192-204.
47. Curvers WL, Bansal A, Sharma P, Bergman JJ. Endoscopic work-up of early Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2008;40:1000-1007.
48. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Nguyen-Tat M, Fissler-Eckhoff A, Ell C. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39:594-598.
49. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MB. Methylene-blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
50. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV Jr. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
51. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1021-1028.
52. Shailender S, Prateek S. Magnifying endoscopy in upper GI tract and lower GI tract. *Digest Endosc* 2005;17 (suppl):S17-S19.
53. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-936.
54. Vázquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Diz-Lois MT, Vázquez-Millán MA, Álvarez A, Lorenzo MJ. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:187-193.
55. Curvers WL, Singh R, Song LM, Wolfsen HC, Ragunath K, Wang K, Wallace MB, Fockens P, Bergman JJ. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008;57:167-172.
56. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:979-987.
57. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007;39:80-83.
58. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus: the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1033-1036.
59. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-620.
60. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short segment Barrett's esophagus: a prospective 3-years follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2012-2016.
61. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovskii M. Prospective long term endoscopic and histologic follow up of short segment Barrett's esophagus. Comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:407-413.
62. Prateek S. The current approach to Barrett's esophagus and dysplasia. *WGN* 2006;11:10-11.
63. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980;33:711-721.
64. Schmitdt HG, Riddell RH, Walther B. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989;110:145-152.
65. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
66. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-3387.
67. Hulscher JB, Haringsma J, Benraad J, Offerhaus GJ, Ten Kate FJ, Baak JP, Tytgat GN, van Lanschot JJ. Barrett Advisory Committee. Comprehensive Cancer Centre Amsterdam Barrett Advisory Committee: first results. *Neth J Med* 2001; 58:3-8.
68. Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:711-716.
69. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1231-1234.
70. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does and antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-1140.

71. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, Patterson JE, Stoddard CJ, Kingsnorth AN. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995;82:806-810.
72. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc* 1999;49:8-12.
73. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-1293.
74. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van Strien PM, Looman CW, van Dekken H, Siersema PD, Kuipers EJ. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2673-2680.
75. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Bergman JJ. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:311-315.
76. Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, Kihira K, Kaneko Y, Hosoya Y, Ido K, Saito K, Sugano K. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. *Gastrointest Endosc* 2001;54:629-632.
77. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electro-surgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;55:576-581.
78. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 2001;33:221-226.
79. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:149-155.
80. Gotoda T. Endoscopic resection for premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract from the esophagus to the colon. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:435-450.
81. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long term non-surgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.
82. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic therapy of high-grade dysplasia and early stage carcinomas by means of 5-aminolaevulinic acid. *Gastroenterology* 1998;22:239-245.
83. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MW. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;47:612-617.
84. Overholt B. Acid suppression and reepithelialization after ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2001;18:232-239.
85. 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;60:1002-1010.
86. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Jobe BA, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Fleischer DE, Sharma VK, Hawes RH, Hoffman BJ, Rothstein RI, Gordon SR, Mashimo H, Chang KJ, Muthusamy VR, Edmundowicz SA, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Falk GW, Kimmey MB, Madanick RD, Chak A, Lightdale CJ. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
87. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, Devière J, Neuhaus H, Bergman JJ. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29.
88. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE Consortium. *Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. Am J Gastroenterol* 1997;92:1293-1297.
89. Cohen H, Tomasso G, Luisa Cafferata M, Zapata C, Sharma P, Armstrong D, Moraes-Filho JP, Blasco C, Corti R, Estape G, Leite Luna L, Ortuño R, Sakai P, Salis G, Taulard D, Trakal E, Valdovinos M, Vergara M, González O. An evidence-based, Latin-American consensus on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:349-368.
90. Practice Parameters Committee ACG. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
91. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and Surveillance for Barrett's oesophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-186.
92. Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation. *Am J Med* 2001;11:33-37.
93. Menke-Pluymers MB, Schoute NW, Mulder AH, Hop WC, van Blankenstein M, Tilanus HW. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1992;33:1454-1458.
94. Sonnenberg A, Soni A, Sampliner RE. Medical decision analysis of surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophagus adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:41-50.
95. Peters JH, Clark GWB, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:813-822.

Barrett's Esophagus: Symptoms, Causes, and Treatments

In this article

- [What Is GERD and How Does It Relate to Barrett's Esophagus?](#)
- [Does GERD Always Cause Barrett's Esophagus?](#)
- [How Is Barrett's Esophagus Diagnosed?](#)
- [Can Barrett's Esophagus Be Treated?](#)
- [Are There Treatments That Specifically Target Barrett's Esophagus?](#)

Barrett's esophagus is a serious complication of GERD, which stands for gastroesophageal reflux disease. In Barrett's esophagus, normal tissue lining the esophagus -- the tube that carries food from the mouth to the stomach -- changes to tissue that resembles the lining of the intestine. About 10% of people with chronic symptoms of GERD develop Barrett's esophagus.

Barrett's esophagus does not have any specific symptoms, although patients with Barrett's esophagus may have symptoms related to GERD. It does, though, increase the risk of developing esophageal adenocarcinoma, which is a serious, potentially fatal cancer of the esophagus.

Although the risk of this cancer is higher in people with Barrett's esophagus, the disease is still rare. Less than 1% of people with Barrett's esophagus develop this particular cancer. Nevertheless, if you've been diagnosed with Barrett's esophagus, it's important to have routine examinations of your esophagus. With routine examination, your doctor can discover precancerous and cancer cells early, before they spread and when the disease is easier to treat.

What Is GERD and How Does It Relate to Barrett's Esophagus?

People with GERD may experience symptoms such as heartburn, a sour, burning sensation in the back of the throat, chronic cough, laryngitis, and nausea.

When you swallow food or liquid, it automatically passes through the esophagus, which is a hollow, muscular tube that runs from your throat to your stomach. The lower esophageal sphincter, a ring of muscle at the end of the esophagus where it joins the stomach, keeps stomach contents from rising up into the esophagus.

The stomach produces acid in order to digest food, but it is also protected from the acid it produces. With GERD, stomach contents flow backward into the esophagus. This is known as reflux.

Most people with acid reflux don't develop Barrett's esophagus. But in patients with frequent acid reflux, the normal cells in the esophagus may eventually be replaced by cells that are similar to cells in the intestine to become Barrett's esophagus.

Does GERD Always Cause Barrett's Esophagus?

No. Not everyone with GERD develops Barrett's esophagus. And not everyone with Barrett's esophagus had GERD. But long-term GERD is the primary risk factor.

Anyone can develop Barrett's esophagus, but white males who have had long-term GERD are more likely than others to develop it. Other risk factors include the onset of GERD at a younger age and a history of current or past smoking.

How Is Barrett's Esophagus Diagnosed?

Because there are often no specific symptoms associated with Barrett's esophagus, it can only be diagnosed with an upper endoscopy and biopsy. Guidelines from the American Gastroenterological Association recommend screening in people who have multiple risk factors for Barrett's esophagus. Risk factors include age over 50, male sex, white race, hiatal hernia, long standing GERD, and overweight, especially if weight is carried around the middle.

To perform an endoscopy, a doctor called a gastroenterologist inserts a long flexible tube with a camera attached down the throat into the esophagus after giving the patient a sedative. The process may feel a little uncomfortable, but it isn't painful. Most people have little or no problem with it.

Once the tube is inserted, the doctor can visually inspect the lining of the esophagus. Barrett's esophagus, if it's there, is visible on camera, but the diagnosis requires a biopsy. The doctor will remove a small sample of tissue to be examined under a microscope in the laboratory to confirm a diagnosis.

The sample will also be examined for the presence of precancerous cells or cancer. If the biopsy confirms the presence of Barrett's esophagus, your doctor will

probably recommend a follow-up endoscopy and biopsy to examine more tissue for early signs of developing cancer.

If you have Barrett's esophagus but no cancer or precancerous cells are found, the doctor will still most likely recommend that you have periodic repeat endoscopy. This is a precaution, because cancer can develop in Barrett tissue years after diagnosing Barrett's esophagus. If precancerous cells are present in the biopsy, your doctor will discuss treatment and surveillance options with you.

Can Barrett's Esophagus Be Treated?

One of the primary goals of treatment is to prevent or slow the development of Barrett's esophagus by treating and controlling acid reflux. This is done with lifestyle changes and medication. Lifestyle changes include taking steps such as:

- Make changes in your diet. Fatty foods, chocolate, caffeine, spicy foods, and peppermint can aggravate reflux.
- Avoid alcohol, caffeinated drinks, and tobacco.
- Lose weight. Being overweight increases your risk for reflux.
- Sleep with the head of the bed elevated. Sleeping with your head raised may help prevent the acid in your stomach from flowing up into the esophagus.
- Don't lie down for 3 hours after eating.
- Take all medicines with plenty of water.

The doctor may also prescribe medications to help. Those medications may include:

- Proton pump inhibitors that reduce the production of stomach acid
- Antacids to neutralize stomach acid
- H2 blockers that lessen the release of stomach acid
- Prokinetics -- drugs that speed up the movement of food from the stomach to the intestines

Are There Treatments That Specifically Target Barrett's Esophagus?

There are several treatments, including surgery, that are designed specifically to focus on the abnormal tissue. They include:


- Photodynamic therapy (PDT) uses a laser that's inserted into the esophagus with the endoscope to kill abnormal cells in the lining without damaging normal tissue. Before the procedure, the patient takes a drug known as Photofrin, which causes cells to become light-sensitive.
- Endoscopic mucosal resection (EMR) lifts the abnormal lining and cuts it off the wall of the esophagus before it's removed through the endoscope. The goal is to remove any precancerous or cancer cells contained in the lining. If cancer cells are present, an ultrasound is done first to be sure the cancer hasn't moved deeper into the esophagus walls.
- Surgery to remove most of the esophagus is an option in cases where severe precancer (dysplasia) or cancer has been diagnosed. The earlier the surgery is done following the diagnosis, the better the chance for the cure.

It's important to keep several facts in mind:

- GERD is common among American adults.
- Only a small percentage of people with GERD (less than one out of every 10) develop Barrett's esophagus.
- Between 0.1% to 2.0% of those with Barrett's esophagus each year go on to develop esophageal cancer.

A diagnosis of Barrett's esophagus is not a cause for major alarm. Barrett's esophagus, however, can lead to precancerous changes in a small number of people and has an increased risk for cancer. So, a diagnosis is a reason to work with your doctor to be watchful of your health.

WebMD Medical Reference

[View Article Sources](#) 

Reviewed by Melinda Ratini, DO, MS on June 21, 2013

© 2013 WebMD, LLC. All rights reserved.

Esófago de Barrett: Síntomas, causas y tratamientos

En este artículo

- [¿Qué es la ERGE y cómo se relaciona con el esófago de Barrett?](#)
- [¿Tiene ERGE siempre causan esófago de Barrett?](#)
- [¿Cómo se diagnostica el esófago de Barrett?](#)
- [¿Puede el esófago de Barrett ser tratada?](#)
- [¿Existen tratamientos Eso Específicamente esófago de Barrett Target?](#)

El esófago de Barrett es una complicación grave de ERGE , que significa la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el esófago de Barrett , el tejido normal que recubre el esófago - el tubo que lleva el alimento desde la boca hasta el estómago - cambios en el tejido que se asemeja a la mucosa del intestino. Alrededor del 10% de las personas con síntomas crónicos de ERGE desarrollar esófago de Barrett.

El esófago de Barrett no tiene síntomas específicos, aunque los pacientes con esófago de Barrett pueden tener síntomas relacionados con la ERGE. Lo hace, sin embargo, aumenta el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, que es un grave y potencialmente fatal de cáncer de esófago.

Aunque el riesgo de este tipo de cáncer es mayor en personas con esófago de Barrett, la enfermedad es todavía escasa. Menos de 1% de las personas con esófago de Barrett desarrollar este tipo de cáncer particular. Sin embargo, si usted ha sido diagnosticado con esófago de Barrett, que es importante hacerse exámenes de rutina de su esófago. Con un examen de rutina, el médico puede descubrir células precancerosas y cáncer temprano, antes de su extensión y cuando la enfermedad es fácil de tratar.

¿Qué es la ERGE y cómo se relaciona con el esófago de Barrett?

Las personas con GERD puede experimentar síntomas tales como ardor de estómago, una sensación de ardor amargo en la parte posterior de la garganta, tos crónica, laringitis , y náuseas .

Cuando usted traga alimento o líquido, éste pasa automáticamente a través del esófago, que es un tubo hueco, muscular que va desde la garganta hasta el

estómago. El esfínter esofágico inferior, un anillo de músculo al final del esófago donde se une con el estómago, mantiene el contenido del estómago se escape hacia el esófago.

El estómago produce ácido con el fin de digerir los alimentos, sino que también está protegido del ácido que produce. Con la ERGE, el contenido del estómago fluyen hacia el esófago. Esto se conoce como reflujo.

La mayoría de las personas con reflujo ácido no desarrollan el esófago de Barrett. Sin embargo, en pacientes con frecuente reflujo ácido, las células normales en el esófago pueden eventualmente ser reemplazadas por células que son similares a las células en el intestino para convertirse en el esófago de Barrett.

¿Tiene ERGE siempre causan esófago de Barrett?

No. No todas las personas con ERGE se desarrolla el esófago de Barrett. Y no todo el mundo con esófago de Barrett tenía ERGE. Pero ERGE a largo plazo es el principal factor de riesgo.

Cualquier persona puede desarrollar esófago de Barrett, pero los hombres blancos que tiene ERGE a largo plazo son más propensas que otras a desarrollar la misma. Otros factores de riesgo incluyen la aparición de la ERGE en una edad más joven y una historia de la actual o pasada de fumar.

¿Cómo se diagnostica el esófago de Barrett?

Debido a que con frecuencia no hay síntomas específicos asociados con el esófago de Barrett, que sólo se puede diagnosticar con una endoscopia superior y biopsia. Las directrices de la Asociación Americana de Gastroenterología recomiendan el cribado en personas que tienen múltiples factores de riesgo para el esófago de Barrett. Los factores de riesgo incluyen la edad de 50 años, sexo masculino, raza blanca, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico largo de pie, y el sobrepeso, especialmente si el peso se lleva alrededor de la mitad.

Para realizar una endoscopia, un médico llamado gastroenterólogo inserta un tubo largo y flexible con una cámara conectada por la garganta hasta el esófago después de dar al paciente un sedante. El proceso puede sentir un poco

incómodo, pero no es doloroso. La mayoría de las personas tienen poco o ningún problema con él.

Una vez insertado el tubo, el médico puede inspeccionar visualmente el revestimiento del esófago. El esófago de Barrett, si está allí, es visible en la cámara, pero el diagnóstico requiere una biopsia. El médico extraerá una pequeña muestra de tejido para examinarla bajo el microscopio en el laboratorio para confirmar el diagnóstico.

La muestra también será examinada para detectar la presencia de células precancerosas o cáncer. Si la biopsia confirma la presencia de esófago de Barrett, su médico probablemente le recomendará una endoscopia y biopsia de seguimiento para examinar más tejido para detectar signos tempranos de desarrollar cáncer.

Si usted tiene esófago de Barrett, pero no hay cáncer o células precancerosas se descubre, el médico todavía más probable es recomendar que se haga repetición periódica endoscopia. Esta es una precaución, ya que el cáncer puede desarrollarse en Barrett años de tejidos después de diagnosticar el esófago de Barrett. Si las células precancerosas están presentes en la biopsia, el médico discutirá las opciones de tratamiento y vigilancia con usted.

¿Puede el esófago de Barrett ser tratada?

Uno de los principales objetivos del tratamiento es prevenir o retrasar el desarrollo de esófago de Barrett por tratar y controlar el reflujo ácido. Esto se hace con los cambios de estilo de vida y medicamentos. Cambios en la dieta incluyen la adopción de medidas tales como:

- Haga cambios en su dieta. Los alimentos grasos, chocolate, cafeína, comidas picantes y menta pueden agravar el reflujo.
- Evite el alcohol, las bebidas con cafeína y el tabaco.
- Baje de peso. Ser sobrepeso aumenta el riesgo de reflujo.
- Dormir con la cabecera de la cama elevada. Dormir con la cabeza levantada puede ayudar a prevenir el ácido en el estómago fluyan hacia el esófago.
- No se acueste durante 3 horas después de comer.
- Tome todos los medicamentos con mucha agua.

El médico también puede recetar medicamentos que ayuden. Estos medicamentos pueden incluir:

- Inhibidores de la bomba de protones que reducen la producción de ácido del estómago
- Los antiácidos para neutralizar el ácido del estómago
- Bloqueadores H2 que disminuyen la liberación de ácido del estómago
- Agentes promotilidad - medicamentos que aceleran el movimiento de los alimentos desde el estómago a los intestinos

¿Existen tratamientos Eso Específicamente esófago de Barrett Target?

Hay varios tratamientos, incluyendo la cirugía, que están diseñados específicamente para centrarse en el tejido anormal. Ellos incluyen:

- La terapia fotodinámica (PDT) utiliza un láser que se inserta en el esófago con el endoscopio para matar las células anormales en el revestimiento sin dañar el tejido normal. Antes del procedimiento, el paciente toma un fármaco conocido como Photofrin, que hace que las células se vuelvan sensibles a la luz.
- La resección endoscópica de la mucosa (REM) levanta el revestimiento anormal y lo corta de la pared del esófago antes de que sea removido a través del endoscopio. El objetivo es eliminar todas las células precancerosas o cancerosas contenidas en el revestimiento. Si las células cancerosas, se realiza una ecografía primero para asegurarse de que el cáncer no se ha movido más en las paredes del esófago.
- La cirugía para extirpar la mayor parte del esófago es una opción en los casos en que las lesiones precancerosas grave (displasia) o el cáncer se ha diagnosticado. Cuanto antes la cirugía se realiza tras el diagnóstico, mejor será la oportunidad para que la cura.


Es importante tener en cuenta varios hechos:

- ERGE es común entre los adultos estadounidenses.
- Sólo un pequeño porcentaje de las personas con ERGE (menos de uno de cada 10) desarrollar esófago de Barrett.
- Entre el 0,1% y el 2,0% de los que tienen esófago de Barrett cada año llegan a desarrollar cáncer de esófago.

Un diagnóstico de esófago de Barrett no es un motivo de gran alarma. El esófago de Barrett, sin embargo, puede llevar a cambios precancerosos en un pequeño

número de personas y cuenta con un mayor riesgo de cáncer. Por lo tanto, el diagnóstico es una razón para trabajar con su médico para estar atentos a su salud.

WebMD Medical Referencia

Ver Artículo Fuentes 

Comentado por Melinda Ratini, DO, MS en 21 de junio 2013

© 2013 WebMD, LLC. Reservados todos los derechos.

A Clinical and Histopathologic Focus on Barrett Esophagus and Barrett-Related Dysplasia

Lysandra Voltaggio, MD; Elizabeth A. Montgomery, MD; Dora Lam-Himlin, MD

• **Context.**—Barrett esophagus is a metaplastic, premalignant lesion associated with approximately 0.5% annual incidence of progression to esophageal adenocarcinoma. Diagnosis and screening of Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia relies on histologic evaluation of endoscopic mucosal biopsies, a process that is burdened with interobserver variability.

Objectives.—To review the histologic features and classification of Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia, to discuss the underlying difficulties in diagnosis and pitfalls, and to provide a brief review of new developments related to therapeutic modalities for patients diagnosed with dysplasia.

The incidence of esophageal adenocarcinoma has increased from 3.5 to 25.6 cases per million from 1973 to 2006, presenting an ever-growing burden to the US health care system.¹ Barrett esophagus (BE) is a premalignant lesion that predisposes one to esophageal adenocarcinoma and that has a definition that is evolving. In 2008, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology defined BE as "... a change in the distal esophageal epithelium of any length that can be recognized as columnar-type mucosa at endoscopy and is confirmed to have intestinal metaplasia (IM) by biopsy of the tubular esophagus."² (pp786-789) By that definition, features of IM as well as the presence of an endoscopic abnormality are required for a diagnosis of BE in the United States. More recently, the American Gastroenterological Association defined BE as follows: "The condition in which any extent of metaplastic columnar epithelium that predisposes to cancer development replaces the stratified squamous epithelium that normally lines the distal esophagus"³ (p856). Although this definition acknowledges

Data Sources.—Sources include a review of relevant literature indexed in PubMed (US National Library of Medicine).

Conclusions.—In spite of interobserver variability, histologic assessment of dysplasia is currently the accepted method of surveillance, and subsequent patient management is dictated by this evaluation. Although not universal, endoscopic therapy is increasingly important in replacing esophagectomy for patients with high-grade dysplasia or early carcinoma.

(*Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1249-1260; doi: 10.5858/arpa.2011-0019-RA)

the view of British and Japanese colleagues that either cardiac-type or intestinal-type columnar epithelium supports the diagnosis of BE,⁴ the American Gastroenterological Association has opted to retain the requirement for IM in the United States as of 2010.⁵ Because of the increased risk of malignancy, patients with BE undergo periodic surveillance esophagogastroduodenoscopies with biopsies as a method of screening for dysplasia, a lesion with an even greater risk for the development of carcinoma. Although life expectancy is not shortened directly because of BE, because most patients die of causes other than esophageal adenocarcinoma,⁶ such a diagnosis carries significant economic, health insurance, and management implications. This article aims to provide the reader with an overview on this subject, with special emphasis on the histopathologic features of BE and BE-associated dysplasia, as well as a brief discussion of the new developments related to therapeutic modalities in patients diagnosed with dysplasia.

DYSPLASIA AND CANCER RISK IN PATIENTS WITH BARRETT ESOPHAGUS

Most adenocarcinomas of the esophagus are thought to arise in association with BE-related dysplasia. In the literature, the incidence of adenocarcinoma in the setting of BE varies widely depending on the study characteristics. For example, lower cancer risk is reported in larger studies than it is in smaller studies.^{7,8} Studies that include predominantly male patients show a significantly greater cancer incidence because the rate of progression to cancer or high-grade dysplasia (HGD) is twice as great in men as it is in women.⁹ Yousef et al⁸ published a systematic review and meta-analysis of 47 studies, reporting the

Accepted for publication April 25, 2011.

From the Department of Pathology, George Washington University Hospital, Washington, DC (Dr Voltaggio); the Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland (Dr Montgomery); and the Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale (Dr Lam-Himlin).

The authors have no relevant financial interest in the products or companies described in this article.

Presented in part at the Tutorial on Pathology of the GI Tract, Pancreas, and Liver; Westin Diplomat Resort & Spa; November 15-19, 2010; Hollywood, Florida.

Reprints: Dora Lam-Himlin, MD, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic Arizona, 13400 E Shea Blvd, Scottsdale, AZ 85259 (e-mail: Lamhimlin.Dora@mayo.edu).

average incidence rate of cancer in BE at 6.1 per 1000 person-years (0.6% per year); however, this analysis showed considerable heterogeneity in incidence rates. The same authors found a lower average incidence rate for studies in which early incident cancers were excluded (29 of the 47 studies), reporting the incidence at 5.3 per 1000 person-years (0.5% per year), but again with significant heterogeneity in incidence rates. The average incidence rate was reduced to 4.1 per 1000 person-years (0.4% per year) when patients with early cancers and those with high-grade dysplasia at baseline could be excluded (12 of 47 studies), this time with little evidence of heterogeneity.⁸ These results are mirrored by those of Sikkema et al,⁶ who, after a systematic review and meta-analysis of 50 studies with 14 109 patients, reported an incidence of carcinoma at 6.3 per 1000 person-years, once more with significant heterogeneity. When only studies with well-defined criteria for the diagnosis of BE were included, the rate was 5.0 per 1000 person-years. Alcedo et al¹⁰ reported a similar figure, with an incidence rate of 4.8 per 1000 person-years (0.5% per year) in their study that included 386 patients. Those authors¹⁰ reported a greater adenocarcinoma risk in patients with long segments of BE (longer than 3 cm, 0.57% per year) than in patients with short segments (shorter than 3 cm, 0.26% per year). Because of these and other studies, 0.5% seems like a reasonable figure to recognize as the annual cancer incidence for patients with BE without dysplasia.

Patients with high-grade dysplasia are at greater risk of progression to carcinoma. In some studies, that risk is estimated as high as 60% to 90%,^{11,12} but such studies are limited by "prevalent carcinomas" missed on initial biopsies. In a meta-analysis that carefully excluded such prevalent carcinomas, the crude incidence of esophageal adenocarcinoma among patients with HGD ranged from 55.7 per 1000 person-years (5.6% per year) to 65.8 per 1000 person-years (6.6% per year).¹³

A diagnosis of low-grade dysplasia (LGD) confers a lower, but still significant, risk of progression to high-grade dysplasia or carcinoma, with reports of 20% to 28% progression within 5 years.^{12,14,15} Establishing the risk of cancer in patients whose biopsies are indefinite for dysplasia is difficult because of the high interobserver variability, but a rate of 14% has been reported in one study,¹² although that figure may be high based on the case selection for the study. Regardless of confounding factors in both sampling and interobserver reproducibility, a dysplasia qualifier should be part of all reports on patients from surveillance protocols because time intervals between esophagogastroduodenoscopies vary depending on the dysplasia assessment.²

CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES

Pathogenesis

The patient with BE is typically a middle-aged, overweight, white man; the average age at diagnosis is 55 years.¹⁶ A recent study by Yachimski et al⁹ reported the demographics of a group of 378 patients with both endoscopic and histologic diagnoses of BE. Most of the subjects were men (71%), with a mean age of 60.7 years (SE = 14.1 years) and a body mass index of 27.4 (SE = 5.2 kg/m²). Despite the dramatic increase in the volume of annual esophagogastroduodenoscopies at their institution, there was no significant change in trends related to age at diagnosis,

body mass index, or length of BE segment among newly diagnosed cases during a 10-year period. Whites represented the bulk of the patients in that study (92%), and that figure may overrepresent that ethnic group because of the authors' geographic area (Nashville, Tennessee). Despite this caveat, other studies have reported similar figures concerning white patient population representation in BE.¹⁷

Barrett esophagus develops because of chronic injury and inflammation of the esophageal epithelium due to reflux of gastroduodenal contents from gastroesophageal reflux disease. An Australian study by Smith and colleagues¹⁸ reports that subjects with self-reported monthly and weekly episodes of acid reflux are at a 3- to 4-fold and 30-fold increased risk of being diagnosed with BE, respectively, when compared with control subjects (with unknown BE status) randomly selected from the same geographic region. Avidan et al¹⁷ report similar findings in their study, which included data from esophageal manometry and pH-metry, with significantly more reflux episodes in patients with BE when compared with patients with no BE and nonerosive gastroesophageal reflux disease (GERD). Likewise, hiatal hernia is more common among subjects with BE than it is among those who have no BE and have nonerosive GERD.^{19,20} Some studies document an association between BE and smoking and alcohol consumption,^{17,18} whereas others do not.¹⁹

Symptoms

Symptoms of GERD are used in clinical practice to identify patients at risk for BE. Although a correlation with heartburn has been documented in patients with BE, many patients with biopsy-proven BE report no symptoms. In one study,²¹ BE was identified in 50 of 300 consecutive patients (16.7%) undergoing screening or surveillance colonoscopies who also received upper endoscopy; patients were predominantly white (83%) and older than 65 years. Among patients with BE, 19.8% reported GERD symptoms, whereas 14.9% were asymptomatic. Although symptomatic patients were somewhat more likely to have BE, this difference was not statistically significant and symptom questionnaires were unable to predict the presence of BE.²¹ Other studies have shown that 40% of patients with esophageal adenocarcinoma do not report heartburn or regurgitation.²² Therefore, there are no concrete guidelines for selecting patients who should undergo screening for BE, and this decision is currently made case by case. Furthermore, the cost-effectiveness of esophagogastroduodenoscopies in patients with reflux symptoms, most of whom will never develop cancer, remains disputed.

Endoscopic Findings

Endoscopists identify potential segments of BE by the presence of "tongues" or extensions of salmon-colored mucosa above the gastroesophageal junction (Figure 1). These extensions, when 3 cm or greater when measured from the gastroesophageal junction, are termed *long segment*. If they extend less than 3 cm from the gastroesophageal junction, they are termed *short segment*. When endoscopists do not provide information regarding the location of the biopsy sample (cardia, gastroesophageal junction, or tubular esophagus), pathologists can be faced with histology that shows columnar or gastric-type epithelium with IM. Consequently, a diagnosis of BE cannot be determined, and a descriptive report is necessary to avoid diagnosing BE in a patient with gastric cardiac IM. A

diagnostic line that reads "Columnar epithelium with IM" may be provided when such information is uncertain. A dysplasia qualifier and a note recommending correlation with exact biopsy site are appropriate.

PATHOLOGIC FEATURES

Intestinal Metaplasia

The diagnosis of BE requires biopsy samples from an endoscopically recognized abnormality. Biopsies from salmon-colored tongues in the tubular esophagus may display cardiac-type or oxyntic epithelium with or without IM (goblet cells). In the United States, the diagnosis of BE requires identification of goblet cells on biopsy, together with the characteristic endoscopic findings mentioned previously. By comparison, in the United Kingdom, the presence of goblet cells is not a requirement, so long as columnar epithelium is present and the biopsy is obtained from the tubular esophagus, above the gastroesophageal junction. Intestinal metaplasia may be classified as *complete* (morphologically and biochemically resembling small-intestinal epithelium, with the presence of goblet cells, absorptive cells, and Paneth cells) or as *incomplete* (with features of both intestinal and gastric mucosa, generally lacking in absorptive cells and Paneth cells). When found, IM is typically incomplete, although classification of complete versus incomplete IM is seldom reported. Morphologically, goblet cells can be identified by their large, cytoplasmic vacuole filled with abundant blue-tinted mucin on routine hematoxylin-eosin stain. The vacuole is frequently expansive and compresses the nucleus and adjacent cell borders. An alcian blue (pH 2.5) histochemical stain can be used to aid pathologists in identifying goblet cells; the acid mucin of the goblet cells stain deep blue. A combination histochemical stain of both periodic acid-Schiff and Alcian blue can highlight differences between complete and incomplete IM. With incomplete IM, a periodic acid-Schiff/Alcian blue stain highlights the acid mucin of goblet cells blue, whereas the alternating areas of neutral gastric foveolar-type mucin appear as magenta-colored "caps" within the columnar cells (Figure 2). This type of metaplasia contrasts with complete IM, more frequently encountered in the stomach in the setting of chronic injury, such as *Helicobacter pylori* gastritis. Complete IM appears identical to intestinal epithelium on hematoxylin-eosin stain. An absorptive brush border is evident, and Paneth cells may or may not be present. With complete IM, a periodic acid-Schiff/Alcian blue stain highlights goblet cells, which are blue, but a foveolar neutral mucin cap is absent. Incomplete IM is thought to be more prone to enter the dysplasia-carcinoma sequence than complete IM, as has been demonstrated in chronic atrophic gastritis.²³

Pseudogoblet cells are a potential pitfall in the diagnosis of IM. These injured foveolar epithelial cells are caused by ongoing gastroesophageal reflux disease and can resemble goblet cells with their abundant accumulation of cytoplasmic mucin. Compared with true goblet cells, the mucin in pseudogoblet cells is neutral and stains slightly eosinophilic on hematoxylin-eosin stain. In addition, these pseudogoblet cells tend to be more diffusely distributed than are true goblet cells, which appear more scattered, punctuating the columnar epithelium.

Multilayered Epithelium

Often, biopsies show epithelium displaying both squamous and columnar features. Termed *multilayered epithelium*, this type of mucosa is thought by some to represent an early stage in the development of columnar metaplasia of the esophagus.²⁴ Multilayered epithelium is frequently found at the gastroesophageal junction and is strongly associated with gastroesophageal reflux disease and the development of IM in subsequent biopsies. Morphologically, this epithelium is characterized by 4 to 8 layers of basally located squamous cells overlaid by superficial columnar epithelium filled with acid mucin (Figure 3, a and b). Mucin properties and immunohistochemical characteristics are similar to those seen in the columnar mucosa seen in BE and to gland duct epithelial cells, raising the possibility that multipotential cells within these ducts may give rise to this particular type of mucosa.^{25,26} At present, there are no established guidelines regarding reporting of the presence of multilayered mucosa because its implications for surveillance remain unclear.

BE Versus Cardiac IM

As previously mentioned, knowledge of the exact biopsy site and endoscopic impression are essential when evaluating esophageal biopsies. Clinicians are responsible for conveying information regarding the anatomic site of biopsy samples, but determining the precise site of the biopsy may be difficult in some cases. Some patients with BE have only slight irregularities of the squamocolumnar junction that are less than 1 cm long, termed *ultrashort BE*, and a sliding hiatal hernia or irregular Z line may make identification of the gastroesophageal junction difficult during endoscopy, so difficulties arise at the time of histologic evaluation in discerning whether IM in this setting represents IM from the gastric cardia or true BE. This is an important distinction because some studies have shown that IM from the gastric cardia is less likely to progress to dysplasia and cancer than is true BE.^{27,28} Other studies, however, have shown that early carcinomas are not necessarily accompanied by IM.²⁹ The following features may favor true BE over cardiac IM: (1) hybrid glands (IM confined only to the superficial aspect of cardiac-type mucinous glands), (2) squamous epithelium overlying crypts with IM, (3) the presence of esophageal glands/ducts (Figure 4), (4) a greater percentage of incomplete than complete IM, (5) multilayered epithelium, and (6) crypt atrophy and/or distortion.³⁰

Immunohistochemical Markers in the Diagnosis of IM

Cytokeratin (CK) 7 and CK20 immunohistochemical staining has been used in an attempt to identify IM of the esophagus versus gastric cardia.³¹ Ormsby et al^{31,32} showed that Barrett mucosa displays CK20 immunoreactivity of the surface epithelium and superficial glands with absent staining in the deep glands, whereas CK7 strongly highlights both the superficial and deep glands. On the other hand, gastric IM displays patchy CK20 staining of both the superficial and deep glands, with patchy, weak, and variable CK7 labeling in the deep glands with no surface immunoreactivity. Although these results seemed promising, other observers have been unable to reproduce them.³³⁻³⁵

Staining pattern interpretation in Barrett epithelium can be problematic in certain instances, and adequate

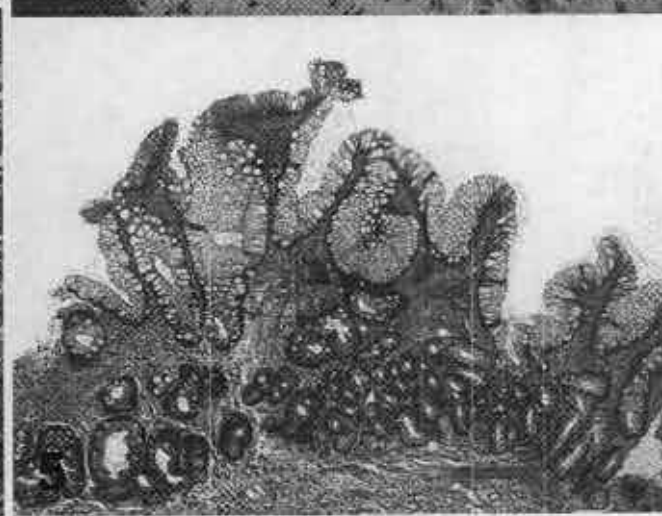
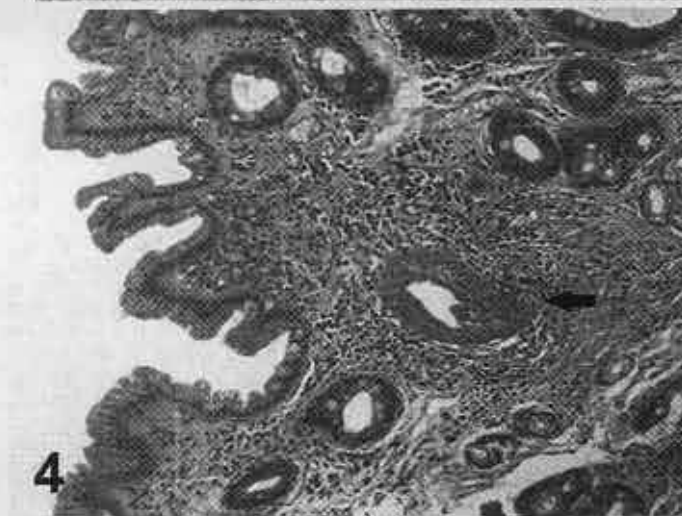
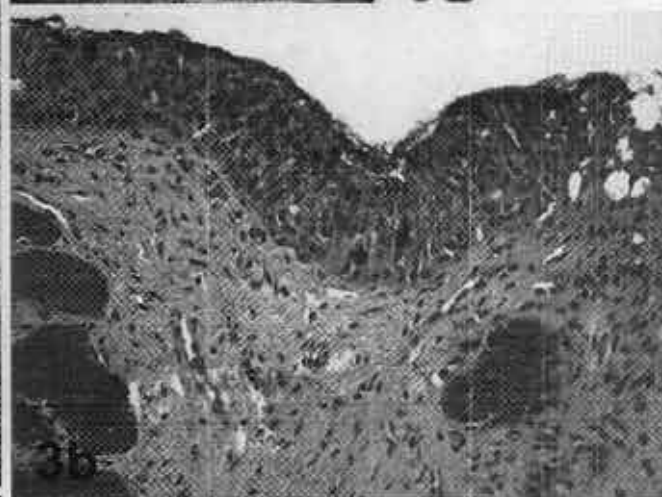
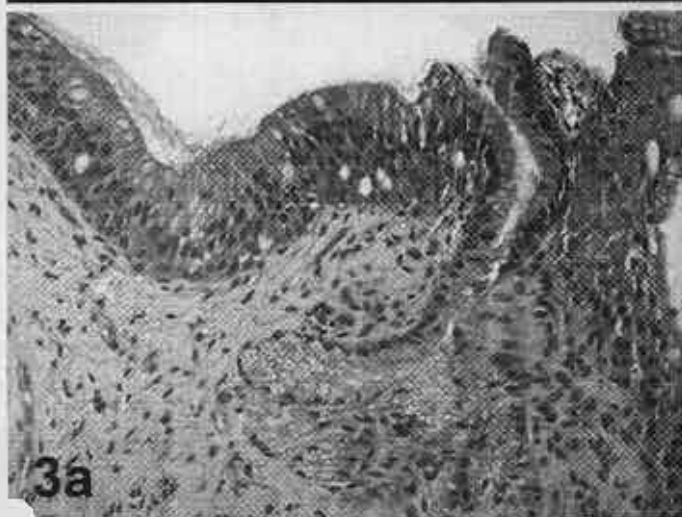
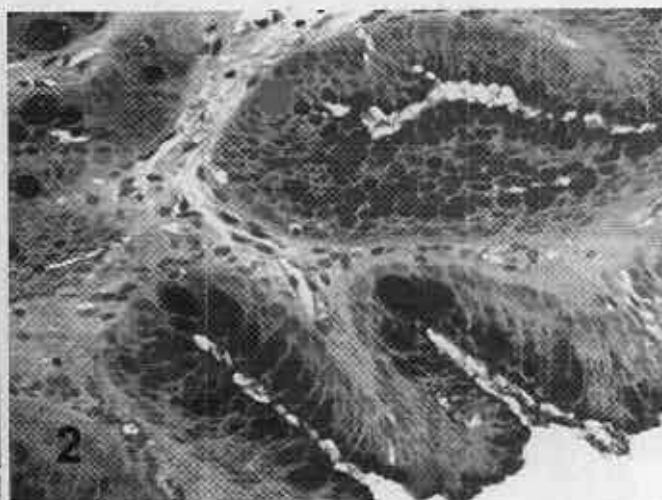
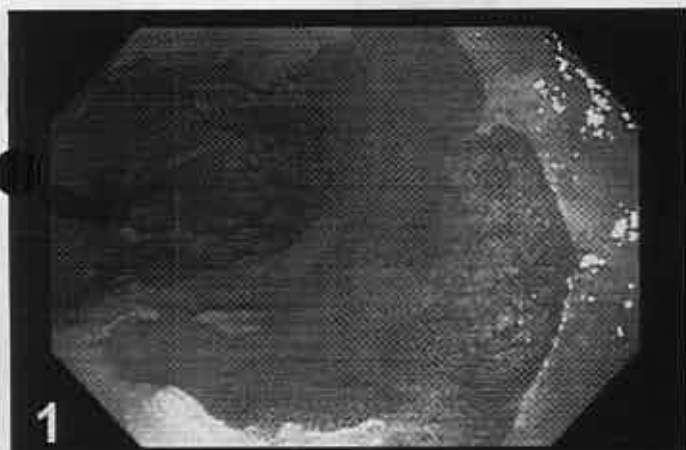


Figure 1. The endoscopic appearance of Barrett esophagus shows an irregular squamocolumnar junction with a salmon-pink tongue extending into the tubular esophagus.

Figure 2. A periodic acid-Schiff/Alcian blue-stained section of incomplete intestinal metaplasia highlights the acid mucin of goblet cells blue, whereas alternating areas of neutral gastric foveolar-type mucin appear as magenta-colored caps (original magnification $\times 400$).

Figure 3. a, Multilayered epithelium, considered by some as the precursor to Barrett mucosa, is composed of 4 to 8 layers of basally located squamous cells overlaid by superficial epithelium filled with acid mucin. b, A periodic acid-Schiff/Alcian blue-stained section of multilayered epithelium highlights the superficial mucin (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 100$ [a]; original magnification $\times 100$ [b]).

Figure 4. A squamous-lined esophageal duct (arrow) leads to submucosal esophageal glands, and is evidence that this biopsy was taken from the tubular esophagus. This is a helpful feature in distinguishing Barrett esophagus from intestinal metaplasia of the gastric cardia. Periductal and riglandular chronic inflammation is a common finding (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 200$).

Figure 5. A low-power view of Barrett mucosa without dysplasia shows regularly spaced glands with abundant lamina propria and mild hyperchromasia limited to the base of the crypts. The cells show maturation with abundant cytoplasmic mucin approaching the surface (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$).

assessment relies on proper biopsy orientation with clear identification of both surface epithelium and deep glands and correlation with the hematoxylin-eosin stain to ensure presence of IM and absence of dysplasia.³² Other antibodies studied for this purpose, but of limited value in daily practice because of suboptimal sensitivities and specificities, include MUC1, MUC6, Das-1, and CD10.³⁵⁻³⁸ For example, MUC1 and MUC6 have been demonstrated by some observers to be expressed in BE but not in cardiac IM.³⁸ However, other studies have been unable to reproduce those results.³⁵ Overall, although immunostains can be potentially helpful in some cases, diagnosis still rests largely on hematoxylin-eosin exam and endoscopic correlation because the reproducibility of immunohistochemical results has been uncertain in some reports.^{35,39-41}

Assessment of Dysplasia

Four main dysplasia categories exist: negative, low grade, high grade, and indefinite. Morphologic assessment remains the standard of care for dysplasia surveillance in patients with BE despite imperfect interobserver reproducibility⁴²; lack of reproducibility is especially prevalent at the low end of the spectrum, within the "indefinite" ($\kappa = 0.15$) and "low grade" ($\kappa = 0.32$) categories.^{12,14} Despite the variation in intraobserver and interobserver reproducibility, patients diagnosed with dysplasia are considered at increased risk for cancer, especially if the diagnosis is confirmed by more than one pathologist.^{11,14} In addition, the sensitivity for detection of dysplasia is dependent on adequate sampling.⁴³ The American College of Gastroenterology recommends 4 quadrant biopsies taken at least every 2 cm of the endoscopic abnormality.

Negative for Dysplasia.—Nondysplastic Barrett epithelium inherently demonstrates mild cytologic atypia characterized as mild nuclear enlargement, scattered mitotic figures, and hyperchromasia. This atypia is more marked in basal crypts and in surface epithelium directly adjoining squamous mucosa. Dysplasia assessment should include examination of the surface epithelium away from squamous areas; in areas without a columnar surface epithelium, caution should be practiced (see discussion on buried Barrett). Biopsies free of dysplasia typically display surface maturation; as the cells approach the surface, the nuclei gradually become smaller and less hyperchromatic, and cytoplasmic volume increases. These differences in tinctorial qualities and nuclear size between surface and deep glands can be appreciated on initial low-power microscopic examination and can be a helpful feature in difficult cases. Glands are generally round, evenly spaced, and have ample intervening lamina propria. Nuclear and nucleolar membranes from both surface epithelium and basal crypts are smooth (Figure 5). Mitotic figures, if present, should be restricted to the basal compartment. Reparative changes brought about by inflammation and/or ulceration may pose diagnostic problems because of the nuclear and nucleolar enlargement and the superficial mucin loss. In this setting, however, both nuclear and nucleolar membranes should remain smooth, and the lamina propria between glands remains abundant.

Indefinite for Dysplasia.—This diagnostic term applies to cases in which it is difficult to state with certainty whether cytologic and/or architectural changes are definitively neoplastic or reactive. This category includes

cases that have a mild degree of glandular crowding or cytologic features that are suggestive of dysplasia (nucleolar or nuclear membrane irregularities, more mitoses, some surface stratification) but fall short of a definitive diagnosis because of a prominent inflammatory component or because qualitatively the changes are not robust enough to justify a diagnosis of dysplasia. Most cases that fall into this category show either low-grade cytologic changes in the surface epithelium, suggestive of dysplasia, but also have pronounced inflammation (Figure 6). Inflammation can cause marked reactive epithelial changes, mimicking those of dysplasia. However, to complicate matters, dysplastic epithelium may secrete cytokines that draw in inflammatory cells, a feature seen in some examples of high-grade dysplasia. It is wise to use caution in the presence of abundant inflammation; a diagnosis of "indefinite for dysplasia" will ensure that the patient receives adequate follow-up.

Other cases that may be placed in the category of "indefinite for dysplasia" show mild cytologic changes of the glands that are insufficient for the diagnosis of dysplasia but are more concerning than the usual reactive atypia seen in Barrett disease. In these cases, surface maturation is often also present despite the concerning glandular changes. In comparison to "basal crypt dysplasia" (see below), the cytologic changes in the glands do not meet the threshold for low-grade dysplasia. Cases that are indefinite for dysplasia show some, but not all, features of mild hyperchromasia, overlapping nuclei, irregular nuclear borders, and stratification. Many pathologists recognize these lesions as concerning but are not entirely confident of a diagnosis of dysplasia. A useful tool in these cases is to compare the area in question to the background Barrett glands for similarities and differences. If the pathologist is still unresolved about the presence or absence of dysplasia, a diagnosis of "indefinite for dysplasia" is the most honest course of action. Again, the purpose of this category is to ensure that patients receive adequate follow-up when convincing histologic features are not present. Of note, biopsies that display loss of nuclear polarity should not be assigned to this category because this feature is seen exclusively in cases of high-grade dysplasia and cannot be explained away by inflammation or reactive atypia. The term *indefinite for dysplasia* is also used in cases where tangential sections, poor orientation, or absence of visible surface epithelium preclude the definitive distinction between reactive and dysplastic changes. An explanatory note stating the reason or reasons for the diagnostic uncertainty may be included the report but is not required.

Low-Grade Dysplasia.—The criteria for LGD were modeled from those originally defined for inflammatory bowel disease, and strict criteria for esophageal Barrett-related dysplasia were never characterized.^{44,45} At low-power magnification, the crypt architecture is generally preserved. Glandular crowding may be present, but intervening lamina propria is still observed. The epithelium under low-power microscopy is eye-catching because of a tinctorial similarity between the proliferative compartment and the surface epithelium. This hyperchromasia is caused by variable nuclear crowding, overlapping cell borders, stratification, mucin loss, and mildly irregular nuclear membranes (Figure 7, a and b). Lack of surface maturation need not be diffusely present within all tissue fragments, and, in fact, an abrupt transition

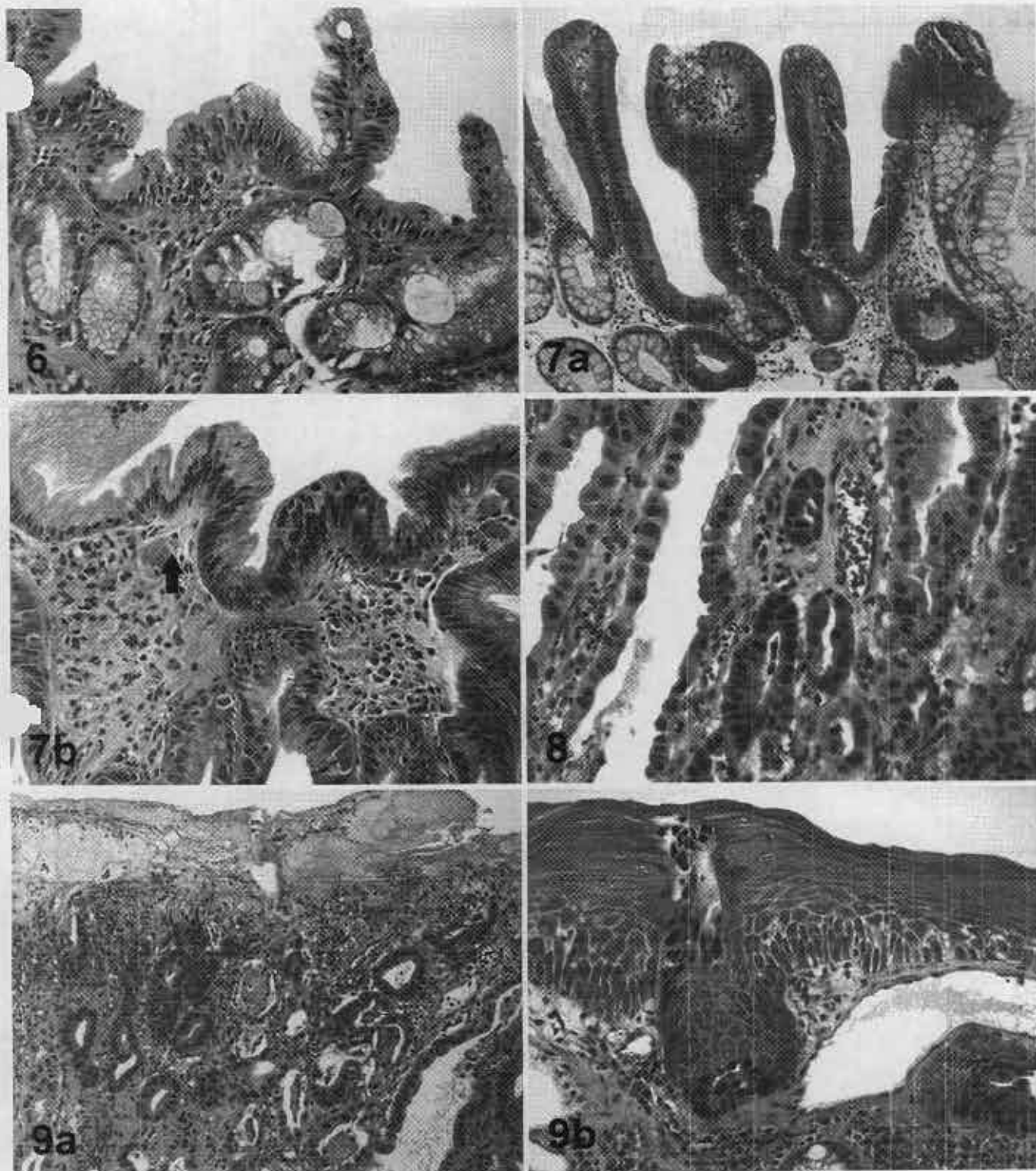


Figure 6. This example of Barrett mucosa was called indefinite for dysplasia. The epithelial cells show stratification and cytologic atypia approaching the surface, but abundant neutrophilic inflammation with neutrophilic abscesses is also present (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 200$).

Figure 7. a, This example of low-grade dysplasia arising in Barrett mucosa resembles a typical adenomatous change, similar to changes seen in a tubular adenoma of the colon. b, Another example of low-grade dysplasia arising in Barrett mucosa shows stratification of the nuclei, loss of mucin, and cytologic atypia present in the surface epithelium. A helpful feature seen in this example is the abrupt transition from nondysplastic to dysplastic epithelium (arrow) (hematoxylin-eosin, original magnifications $\times 100$).

Figure 8. High-grade dysplasia shows more glandular crowding with irregular shapes. Cytologically, the nuclei are large and irregular with dark, smudged chromatin. There is clear loss of nuclear polarity (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 400$).

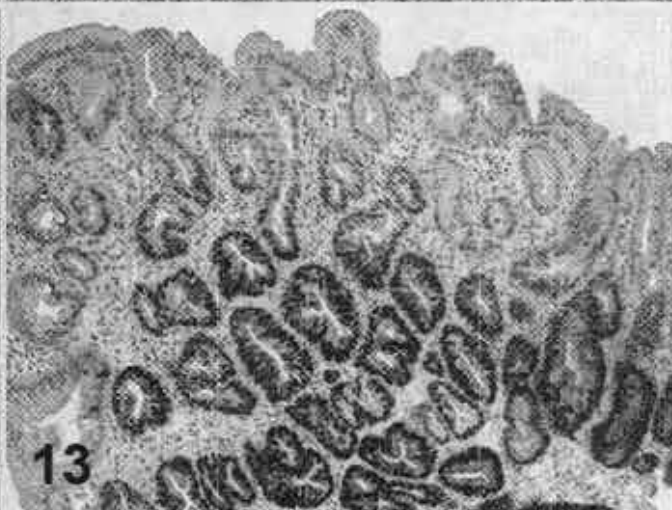
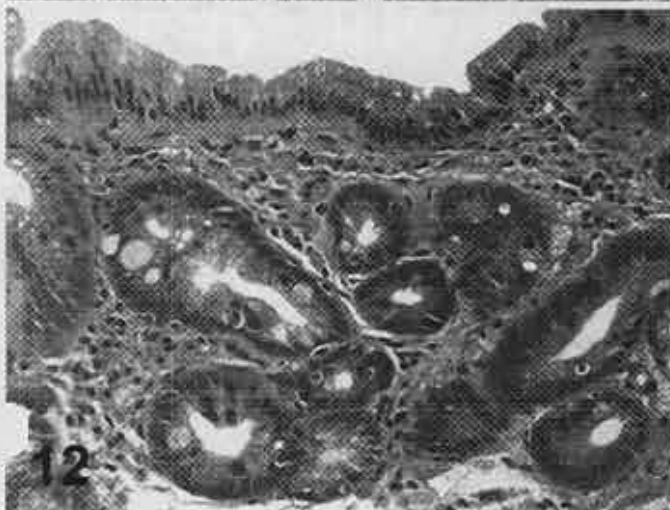
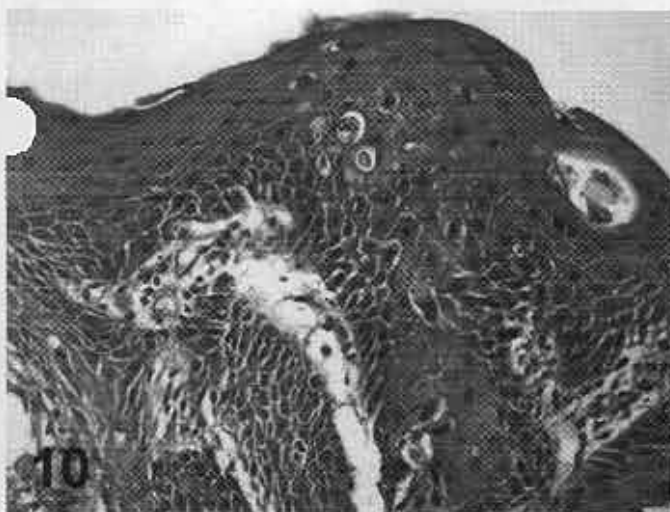


Figure 10. The presence of single cells extending into the overlying or adjacent squamous epithelium (pagetoid pattern) is associated with an underlying adenocarcinoma containing at least a focal poorly differentiated component (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 400$).

Figure 11. The nonadenomatous pattern of high-grade dysplasia (small cell pattern) has crowded crypts with variable sizes and shapes. The cells are small, round, and hyperchromatic without stratification (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$).

Figure 12. Basal crypt dysplasia shows a mature surface epithelium with basal dysplastic cells. This example shows abundant mitotic figures and apoptotic bodies in the base of the crypts. The cells have an increased nuclear to cytoplasmic ratio with large, pleomorphic, hyperchromatic, overlapping nuclei (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 200$).

Figure 13. Prominent p53 reactivity can be seen in cases of basal crypt dysplasia (p53 immunohistochemistry, original magnification $\times 40$).

between nondysplastic and dysplastic epithelium is an indicator that the changes are neoplastic as opposed to reactive. Mitotic figures may be seen above the basal compartment and at, or close to, the surface. Nucleoli are not a feature typically encountered in dysplastic epithelium; instead, they are more common in reactive processes and in the setting of invasive carcinoma (a helpful feature when faced with cases of HGD with areas suspicious for lamina propria invasion). Back-to-back glands and significant inflammation are not features of LGD. Nuclei are oriented perpendicular to the basement membrane,

retaining polarity; loss of nuclear polarity should not be observed.

High-Grade Dysplasia.—High-grade dysplasia shows more severe cytologic and architectural changes than are seen in LGD. Architecturally, glandular crowding is more striking, with branching crypts that may exhibit irregular shapes and budding. Cytologically, as with LGD, the cells show increased nuclear to cytoplasmic ratio, superficial mucin attenuation, lack of surface maturation, and sometimes inflammation. Mitoses are common, and nuclei are large and irregular with dark, smudged nuclear

Figure 9. a. This example of high-grade dysplasia shows several features that raise concern for an underlying, unsampled carcinoma. There is associated ulceration, dilated tubules containing necrotic debris, neutrophils within dysplastic glands, and local cribriform architecture. Follow-up biopsies did, in fact, show an invasive carcinoma. b. Extension of dysplastic glands into the overlying squamous epithelium is another feature that should raise concern for an underlying carcinoma (hematoxylin-eosin, original magnifications $\times 100$ [a] and $\times 400$ [b]).

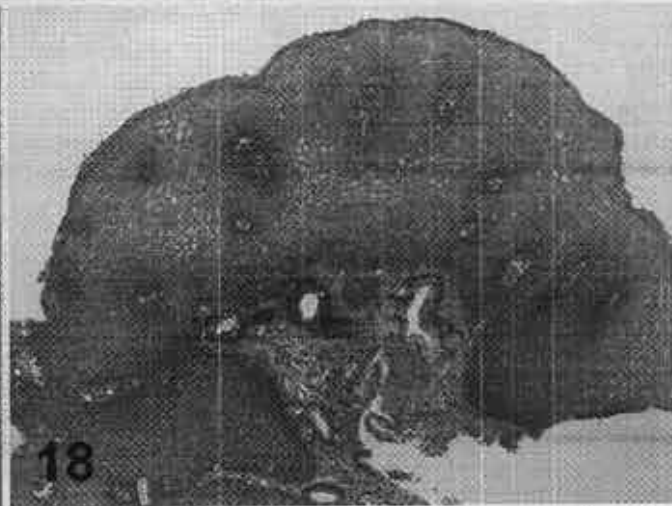
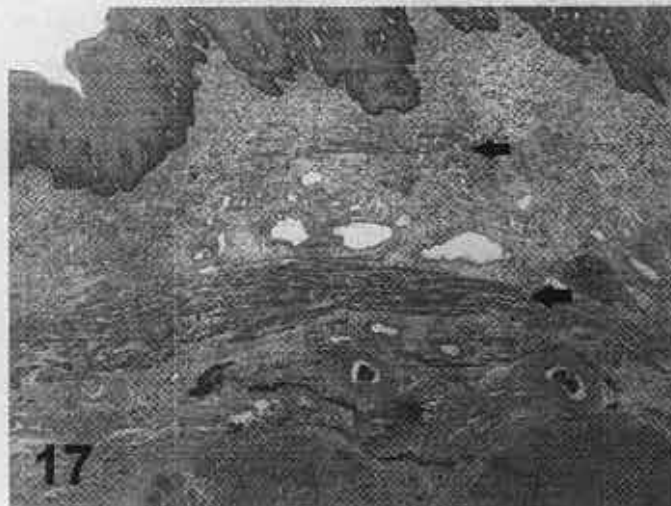
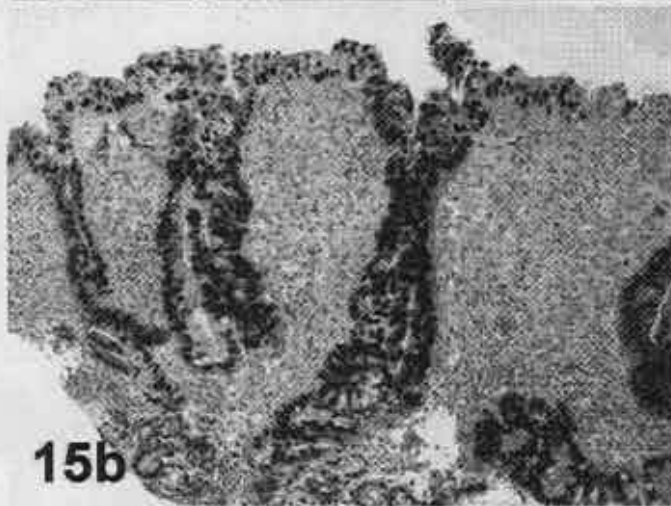
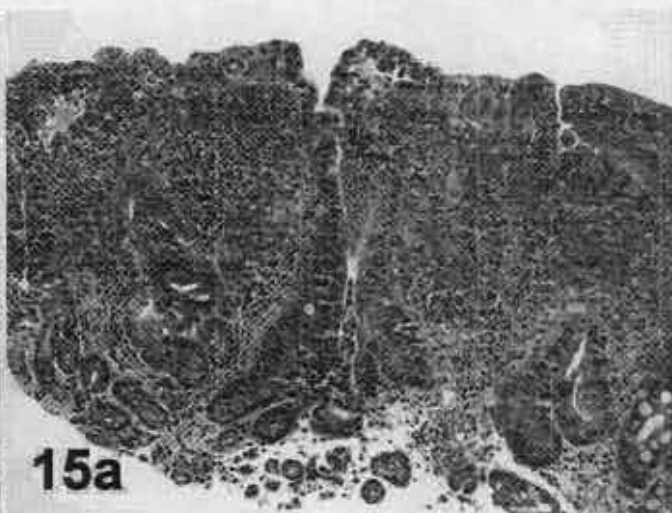
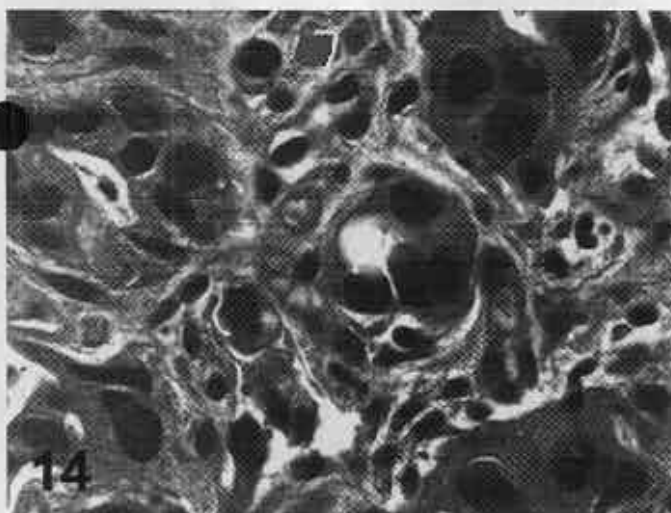


Figure 14. Prominent nucleoli are present in a case of intramucosal carcinoma; note the profound nuclear membrane irregularities, as well. Nucleoli are a helpful feature because desmoplasia is frequently absent or poorly developed (hematoxylin-eosin, original magnification under oil $\times 1000$).

Figure 15. a, The hematoxylin-eosin-stained section in this example shows markedly atypical architectural and cytologic features in high-grade dysplasia. However, the prominent degree of inflammation could cause some observers to question the diagnosis. b, p53 immunohistochemistry shows diffuse nuclear reactivity extending to the mucosal surface, confirming the hematoxylin-eosin impression of high-grade dysplasia in a backdrop of marked inflammation (original magnifications $\times 40$).

Figure 16. A Ki-67 stain helps confirm a small focus of high-grade dysplasia. The immunoreactivity is diffuse and extends to the surface (original magnification $\times 100$).

Figure 17. A layer of duplicated muscularis mucosae (top arrow) is seen superficial to the original muscularis mucosae (bottom arrow) in this esophagectomy specimen from a patient with invasive adenocarcinoma elsewhere. Dilated lymphatic vessels can be seen sandwiched between

chromatin. Although nucleoli are not typically prominent, they may occasionally be present even before definitive evidence of invasion. The most important feature distinguishing HGD from LGD is the loss of nuclear polarity with the arrangement of nuclei haphazardly in relationship to the basement membrane (Figure 8).^{42,46,47} Certain features, when seen in association with HGD, should raise concern for the possibility of an underlying, unsampled carcinoma. These include (1) cribriform architecture, (2) dilated tubules containing necrotic debris, (3) associated ulceration, (4) neutrophils within dysplastic glands, and (5) extension of dysplastic glands into the overlying squamous epithelium (Figure 9, a and b).⁴⁸ Zhu et al⁴⁹ recently demonstrated that biopsies of HGD with any one of the above features are associated with carcinoma on subsequent resection in 39% of cases. Moreover, this figure increased to more than 80% when 2 or more of these findings were present. In contrast, cases without any of these features were free of carcinoma in the resection specimen. Of note, involvement of the overlying squamous epithelium with neoplastic glands in a pagetoid pattern was associated with cancer in 100% of the cases ($n = 5/5$).⁴⁸ All of the features, other than the pagetoid pattern, overlap with features of intramucosal carcinoma. Identification of single Paget-like cells (intraepithelial glandular neoplastic cells) in a biopsy specimen is invariably associated with an underlying adenocarcinoma containing at least a focal, poorly differentiated component (Figure 10).⁴⁹

Some examples of HGD lack nuclear stratification and loss of nuclear polarity, instead showing a monolayer of small, hyperchromatic cells with striking nuclear membrane irregularities. This pattern has been termed *non-laminate dysplasia* by Rucker-Schmidt et al⁵⁰ and has been referred to in the past as the *small cell pattern of HGD* by other observers and even as *gastric foveolar-type dysplasia* (Figure 11).⁵¹ Architecturally, the crypts are crowded and display a micropapillary growth pattern with variability in both size and shape. The neoplastic cells are described as cuboidal with faintly eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei, and prominent nucleoli, not unlike foveolar dysplasia of the gastric mucosa. Occasionally, dysplasia extends laterally along the surface of nonneoplastic cardiac or cardiac-oxyncic glands.

Basal Crypt Dysplasia.—Although lack of surface maturation has been the mainstay for histologic diagnosis of dysplasia, an emerging concept of basal crypt dysplasia (BCD) has been described, wherein dysplasia is limited to the base of the crypts, and surface maturation is present.⁵² A clinicopathologic and molecular study by Lomo et al⁵² showed that 47% of cases with histologic BCD had associated full-thickness dysplasia elsewhere. Similar molecular alterations have been found in BCD as are found in conventional dysplasia, providing supporting evidence that dysplasia can exist despite the presence of surface maturation.⁵³ Morphologically, cases show epithelial changes in the crypt base that are consistent with

dysplasia. As the term *basal crypt dysplasia* implies, these cases show surface maturation in the setting of basal crypt changes, including either architectural or cytologic atypia or both without associated inflammation (Figure 12). Architectural changes include crypt budding or branching, with or without crowding, and glandular irregularities. Cytologically, the basal dysplastic cells have an increased nuclear to cytoplasmic ratio; pleomorphic, large, hyperchromatic nuclei; mucin depletion; and frequent mitotic figures. Cellular stratification, nuclear irregularities, dystrophic goblet cells, and loss of polarity may also be seen. The study by Lomo et al⁵² addressing this subject shows that, by immunohistochemistry, this type of epithelium demonstrates a significantly elevated basal-crypt MIB1-proliferation rate and prominent P53 positivity (Figure 13) compared with nondysplastic BE. Although the biologic significance of BCD is still unclear, the same study indicated an association with conventional dysplasia and/or adenocarcinoma in 13 of 15 patients (87%) with BCD, compared with 112 of 191 control patients (59%) with BE but without BCD ($P = .05$). Although more studies are needed to fully characterize BCD, this finding should be reported, either in a descriptive diagnosis or as part of a comment, if "indefinite for dysplasia" is offered as a diagnosis. A recent study⁵⁴ showed that the interobserver reproducibility for BCD was, in fact, better than it was for LGD but poorer than it was for HGD and BE without dysplasia. Some examples of BCD show cytologic features identical to those of HGD. No clear guidelines exist regarding patient follow-up in this setting, but most patients are probably best served if followed as they would be if the diagnosis had been LGD, so that they are neither lost to follow-up nor overtreated. Because a diagnosis of LGD requires follow-up biopsies, HGD, if present, would likely be detected with additional sampling.

Intramucosal Carcinoma.—Intramucosal carcinoma (lamina propria invasion) is defined primarily by its architectural properties. Some observers have defined intramucosal carcinoma as having a syncytial growth pattern, extensive back-to-back microglands, and intermingling of single cells and small clusters within the lamina propria.¹² Others have noted small clusters or single neoplastic cells in the lamina propria or muscularis mucosae separate from the dysplastic tubules.⁴⁸ Cytologically, nucleoli are often prominent (Figure 14), a feature differentiating intramucosal carcinoma from HGD. Desmoplasia is frequently absent or poorly developed at this stage; if present, desmoplasia usually signifies submucosal invasion. Definitive separation of intramucosal carcinoma from a deeper invasive lesion is often not possible, and the comment "deeper submucosal invasion cannot be excluded" may be appropriate in this setting. Not surprisingly, interobserver variability can be a factor when diagnosing intramucosal carcinoma in a small biopsy,⁵⁵ but this distinction is less important than it was in the past because both HGD and intramucosal carcinoma can be managed endoscopically.³

—se layers. Larger muscular arteries are seen in the submucosa beneath the muscularis mucosae (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$).

Figure 18. Buried Barrett glands are present beneath the neosquamous mucosa because of radiofrequency ablation (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$).

Potentially Helpful Immunohistochemical Markers for Dysplasia Diagnosis.

Immunohistochemistry has limited utility in the diagnosis of dysplasia. Some markers, such as antibodies against p53, MIB1 (Ki-67), cyclin D1, β -catenin, and racemase, may be helpful in difficult cases, but all have limitations. p53 labels most, but not all, examples of HGD; nuclear staining should extend to the mucosal surface (Figure 15, a and b). However, sensitivity for identifying cases at risk of malignant progression is substandard.⁵⁶ Some studies also suggest that p53 immunohistochemistry selects patients with LGD that will progress, but such results are inconsistent.^{11,57}

Similarly, nuclear Ki-67 labeling extending to superficial cells correlates with LGD on routine histology, whereas extensive surface labeling correlates with HGD (Figure 16). Studies have also suggested that Ki-67 labeling may identify patients who will progress to higher-grade lesions.³⁸

Another marker cited as useful in the diagnosis of a subset of HGD is cyclin D1, which labels up to 45% of HGD.³⁹ That same study also found β -catenin a useful marker for separating LGD from reactive metaplastic changes. That finding, however, was only identified in 25% of LGD cases.

α -Methylacyl coenzyme A racemase was found useful in labeling dysplasia in some, but not all, laboratories with 38% and 81% sensitivity for LGD and HGD, respectively, and 100% specificity.⁶¹

SURVEILLANCE AND ENDOSCOPIC TREATMENT OF BE AND DYSPLASIA

Surveillance endoscopy is intended to detect neoplastic progression at an early stage and prevent cancer-related death. Several societies have offered guidelines; currently, the American College of Gastroenterology practice guideline recommends that patients with endoscopy suggestive of BE should have 4-quadrant biopsies at minimum intervals of every 2 cm of the BE segment. If the worst histologic grade is nondysplastic BE, endoscopy is repeated within 1 year.⁶⁴ If repeat biopsies show nondysplastic BE, the surveillance interval can be extended to repeat endoscopy with biopsy every 3 years. If LGD is found, confirmation of the diagnosis via second opinion consultation by an expert pathologist is recommended, followed by repeat endoscopy at 6 months, with biopsy sampling at every 1-cm interval of the BE segment. If repeat biopsies show LGD as the worst histologic grade, yearly endoscopic surveillance with biopsy is recommended. Patients with biopsies that are indefinite for dysplasia frequently follow a clinical surveillance protocol similar to that for LGD.

For patients with HGD, expert confirmation and repeat endoscopy within 3 months with biopsies to exclude carcinoma is suggested if biopsies were taken from flat mucosa. If a mucosal irregularity is found, endoscopic mucosal resection is suggested.² In the past, esophagectomy was typically offered as a treatment for HGD. However, using modern techniques, endoscopic treatment has become the standard.³ In fact, Surveillance Epidemiology and End Results data show that patients with HGD and early carcinomas have the same mortality rate whether managed endoscopically or surgically.⁶²

Confocal endomicroscopy is an emerging endoscopic technology that permits high-resolution assessment of gastrointestinal mucosal histology by illuminating tissue

with a low-power laser and then detecting the reflected fluorescent light. This technique allows the endoscopist to view high-resolution images at the time of endoscopy to identify abnormal areas of mucosa and target them during biopsies. Most studies suggest that the sensitivity in detection of BE is at least 75%, and the specificity is at least 90%.⁶³⁻⁶⁷

In addition to endoscopic mucosal resection, available endoscopic treatments include multipolar electrocoagulation, argon plasma coagulation, photodynamic therapy, radiofrequency ablation, and cryotherapy. The most experience has been had with photodynamic therapy, but radiofrequency ablation is emerging as the preferred technique because it appears to have fewer complications.^{3,68,69} A concern in the past has been that these techniques would fail to ablate dysplastic mucosa beneath squamous mucosa (buried BE) (Figure 18). Certainly, dysplastic mucosa can be encountered beneath squamous mucosa but is typically associated with surface dysplasia, at least in patients who have had photodynamic therapy.⁷⁰ Some authors argue that surveillance is a strategy designed to detect cancer, not prevent cancer, and suggest that radiofrequency ablation or other techniques could be used as a treatment for nondysplastic and low-grade dysplastic BE.⁷¹

Endoscopic Mucosal Resection

The most widely practiced endoscopic mucosal resection technique for the treatment of Barrett dysplasia is the endoscopic-resection cap technique. The target lesion is first lifted by injection of a fluid (saline or diluted epinephrine) into the submucosal layer. Subsequently, a transparent cap is attached to the endoscope, which allows the lesion to be sucked into the cap. This results in a pseudopolyp that can be immediately captured by forcefully closing the endoscopic snare. The lesion is then removed using electrocoagulation. The resulting specimen allows for excellent characterization of dysplasia and neoplasia; however, a few pitfalls exist. First, because the plastic cup is applied to the surface of the mucosa, it may occasionally disrupt the surface epithelium, and the dysplasia must then be evaluated in the absence of an intact surface. Second, many cycles of reflux injury cause duplication of the muscularis mucosae; in most patients with BE, the original muscularis mucosae is present, but a second, more delicate smooth muscle layer is found closer to the surface (Figure 17).⁷² On superficial biopsy specimens, the lamina propria beneath this superficial muscularis mucosae layer could be mistaken for submucosa when the deeper native (original) muscularis mucosae strands are not sampled. Awareness of the duplication phenomenon should forestall a mistaken diagnosis of submucosal invasion (stage T1b) in patients whose invasive carcinoma is restricted to the lamina propria (stage T1a). This distinction is important because T1a lesions can often be treated endoscopically, whereas submucosal invasive lesions (T1b) require more aggressive treatment.³

Although some observers have noted that the density of blood and lymphatic vessels in the superficial and deep lamina propria of BE is similar to that of non-Barrett esophagus, further studies are needed to evaluate the risk of lymphatic/vascular spread in patients with different depths of lamina propria invasion.⁷³

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Barrett esophagus is currently defined as the presence of IM (goblet cells) in biopsy samples obtained from an endoscopically evident mucosal abnormality in the distal esophagus. Barrett esophagus is a premalignant lesion that, although not associated with a shortened life expectancy, carries significant implications and is associated with an approximately 0.5% annual cancer incidence. There are no clear guidelines about who should undergo endoscopic screening for the condition; GERD, a recognized risk factor, is not present in many patients with BE, and many patients with a history of "heartburn" do not have BE. Histologic requirements for a diagnosis vary by geographic region with some, but not all, countries requiring the presence of goblet cells for the diagnosis. In spite of interobserver variability, assessment of dysplasia by histologic examination remains the most reliable, widely available, and cost-effective method to assess potential risk for neoplastic regression. Pathologic diagnosis and grading of dysplasia identifies patients who may require more-intensive surveillance, such as for LGD and indefinite for dysplasia diagnoses, or surgical intervention, which would be appropriate in patients with HGD or carcinoma. Endoscopic therapy is increasingly important in replacing esophagectomy in patients with HGD and early carcinoma.

References

- Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6):1468-1470.
- Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788-797.
- Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2010;138(3):854-869.
- Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2006;55(4):442.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ, for American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084-1091.
- Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):235-244; quiz e32.
- Shaheen NI, Crosby MA, Bozynski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*. 2000;119(2):333-338.
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):237-249.
- Yachinski P, Lee RA, Tramontano A, Nishioka NS, Hur C. Secular trends in patients diagnosed with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):960-966.
- Alcedo J, Ferrandez A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):239-248.
- Kaye PV, Haider SA, Ilyas M, et al. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry. *Histopathology*. 2009;54(6):699-712.
- Montgomery F, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol*. 2001;32(4):379-388.
- Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):394-398.
- Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3383-3387.
- Lim CH, Treanor D, Dixon MF, Axon AT. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression. *Endoscopy*. 2007;39(7):581-587.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis*. 1996;7(2):51-60.
- Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):256-264.
- Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(11, pt 1):2481-2486.
- Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariate analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):306-309.
- Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, et al. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 2001;136(11):1267-1273.
- Ward EM, Wolfson HC, Achem SR, et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):12-17.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-831.
- Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):177-182.
- Glickman JN, Spechler SJ, Souza RF, Lunsford T, Lee E, Odze RD. Multilayered epithelium in mucosal biopsy specimens from the gastroesophageal junction region is a histologic marker of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(6):818-825.
- Glickman JN, Chen YY, Wang HH, Antonioli DA, Odze RD. Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(5):569-578.
- Glickman JN, Yang A, Shahsafaee A, McKeon F, Odze RD. Expression of p53-related protein p63 in the gastrointestinal tract and in esophageal metaplastic and neoplastic disorders. *Hum Pathol*. 2001;32(11):1157-1165.
- Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal esophagus and in the gastric cardia. *Gut*. 2000;46(1):9-13.
- Weston AP, Kmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):597-602.
- Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40(1):65-74.
- Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, Redston M, Antonioli DA, Glickman JN. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett esophagus from carditis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1733-1741.
- Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol*. 1999;30(3):288-294.
- Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, et al. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2000;119(3):683-690.
- van Baal JW, Bozika A, Pronk R, et al. Cytokeratin and CDX-2 expression in Barrett's esophagus. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(2):132-140.
- Kurtkaya-Yapici O, Gencosmanoglu R, Avsar L, Bakirci N, Tozun N, Sav A. The utility of cytokeratins 7 and 20 (CK7/20) immunohistochemistry in the distinction of short-segment Barrett esophagus from gastric intestinal metaplasia: is it reliable? *BMC Clin Pathol*. 2003;3(1):5.
- Gulmann C, Shaqqa OA, Grace A, et al. Cytokeratin 7/20 and MUC1, 2, 5AC, and 6 expression patterns in Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the stomach: intestinal metaplasia of the cardia is related to Barrett's esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004;12(2):142-147.
- Sarbia M, Donner A, Franke C, Gabbert HE. Distinction between intestinal metaplasia in the cardia and in Barrett's esophagus: the role of histology and immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 2004;35(3):371-376.
- Griffel LH, Armenta PS, Das KM. Use of a novel monoclonal antibody in diagnosis of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2000;45(1):40-48.
- Glickman JN, Shahsafaee A, Odze RD. Mucin core peptide expression can help differentiate Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Am J Surg Pathol*. 2001;27(10):1357-1365.
- DeMeester SR, Wickramasinghe KS, Lord RV, et al. Cytokeratin and DAS-1 immunostaining reveal similarities among cardiac mucosa, CIM, and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2514-2523.
- El-Zimaity HM, Graham DY. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1378-1382.
- Mohammed IA, Streutker CJ, Riddell RH. Utilization of cytokeratins 7 and 20 does not differentiate between Barrett's esophagus and gastric cardiac intestinal metaplasia. *Mod Pathol*. 2002;15(6):611-616.
- Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol*. 2001;32(4):368-378.
- Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, et al. Surveillance history of endoscopically treated patients with early Barrett's neoplasia: nonadherence to the Seattle biopsy protocol leads to sampling errors. *Dis Esophagus*. 2008;21(6):475-479.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983;14(11):931-968.

45. Appelman HD. Adenocarcinoma in Barrett mucosa treated by endoscopic mucosal resection. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1793-1797.
46. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1988;19(2):166-178.
47. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *n Pathol*. 2006;59(10):1029-1038.
48. Zhu W, Appelman HD, Greenson JK, et al. A histologically defined subset of high-grade dysplasia in Barrett mucosa is predictive of associated carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(1):94-100.
49. Abraham SC, Wang H, Wang KK, Wu TT. Paget cells in the esophagus: assessment of their histopathologic features and near-universal association with underlying esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(7):1068-1074.
50. Rucker-Schmidt RL, Sanchez CA, Blount PL, et al. Nonadenomatous dysplasia in Barrett esophagus: a clinical, pathologic, and DNA content flow cytometric study. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(6):886-893.
51. Mahajan D, Bennett AE, Liu X, Bena J, Bronner MP. Grading of gastric foveolar-type dysplasia in Barrett's esophagus. *Mod Pathol*. 2010;23(1):1-11.
52. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, et al. Crypt dysplasia with surface maturation: a clinical, pathologic, and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):423-435.
53. Zhang X, Huang Q, Goyal RK, Odze RD. DNA ploidy abnormalities in basal and superficial regions of the crypts in Barrett's esophagus and associated neoplastic lesions. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(9):1327-1335.
54. Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL, et al. Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):45-54.
55. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2002;51(5):671-676.
56. Murray L, Sedo A, Scott M, et al. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut*. 2006;55(10):1390-1397.
57. Skacel M, Petras RE, Rybicki LA, et al. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2508-2513.
58. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2673-2680.
59. van Dekken H, Hop WC, Tilanus HW, et al. Immunohistochemical evaluation of a panel of tumor cell markers during malignant progression in Barrett esophagus. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):745-753.
60. Dorer R, Odze RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7):871-877.
61. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2548-2556.
62. Das A, Singh V, Fleischer DE, Sharma VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1340-1345.
63. Pohl H, Rosch T, Vieth M, et al. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(12):1648-1653.
64. Meining A, Saur D, Bajbouj M, et al. In vivo histopathology for detection of gastrointestinal neoplasia with a portable, confocal miniprobe: an examiner blinded analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1261-1267.
65. Wallace MB, Sharma P, Lightdale C, et al. Preliminary accuracy and interobserver agreement for the detection of intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(1):19-24.
66. Bajbouj M, Vieth M, Rosch T, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy compared with standard four-quadrant biopsy for evaluation of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2010;42(6):435-440.
67. Kiesslich R, Gossner I, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):979-987.
68. Lauwers GY, Forcione DG, Nishioka NS, et al. Novel endoscopic therapeutic modalities for superficial neoplasms arising in Barrett's esophagus: a primer for surgical pathologists. *Mod Pathol*. 2009;22(4):489-498.
69. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2277-2288.
70. Bronner MP, Overholt BF, Taylor SL, et al. Squamous overgrowth is not a safety concern for photodynamic therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2009;136(1):56-64; quiz 351-2.
71. Fleischer DE, Odze R, Overholt BF, et al. The case for endoscopic treatment of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2010;55(7):1918-1931.
72. Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1719-1725.
73. Hahn HP, Shahsfaei A, Odze RD. Vascular and lymphatic properties of the superficial and deep lamina propria in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(10):1454-1461.

Enfoque clínico e histopatológico en Esófago de Barrett y displasia relacionada con Barrett.

Contexto .-El esófago de Barrett es una metaplasia, lesión premaligna asociada con una incidencia anual de aproximadamente el 0,5% de progresión a adenocarcinoma esofágico. El diagnóstico y la detección de esófago de Barrett y displasia relacionados con Barrett se basan en la evaluación histológica de biopsias de la mucosa endoscópica, un proceso que se carga con la variabilidad entre observadores.

Objetivos .-Para revisar las características histológicas y clasificación de esófago de Barrett y displasia relacionados con Barrett, para discutir las dificultades subyacentes en el diagnóstico y trampas, y para proporcionar un breve repaso de las novedades relacionadas con las modalidades terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de displasia.

Fuentes de datos . Fuentes incluyen una revisión de la literatura relevante indexadas en PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina).

Conclusiones .-A pesar de la variabilidad interobservador, la evaluación histológica de la displasia es actualmente el método aceptado de vigilancia, y el manejo del paciente posterior está dictada por esta evaluación. Aunque no es universal, la terapia endoscópica es cada vez más importante en la sustitución de la esofagectomía para pacientes con displasia de alto grado o carcinoma temprano.

La incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado 3,5 a 25,6 casos por millón de 1973 a 2006, la presentación de una carga cada vez mayor para el sistema de salud estadounidense. 1 esófago de Barrett (EB) es una lesión premaligna que predispone al adenocarcinoma de esófago y que tiene una definición que está evolucionando. En 2008, el Comité de parámetros prácticos del Colegio Americano de Gastroenterología Definió BE como "... un cambio en el epitelio esofágico distal de cualquier longitud que puede ser reconocido como mucosa de tipo columnar en la endoscopia y se haya confirmado la presencia de metaplasia intestinal (MI) por biopsia del esófago tubular." 2 (pp788-789) Según esta definición, se requiere que las características de mensajería instantánea, así como la presencia de una anomalía endoscópica para un diagnóstico de estar en los Estados Unidos. Más recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología definió BE como sigue: "La condición en la que cualquier medida de epitelio columnar metaplásico que predispone al desarrollo del cáncer sustituye el epitelio escamoso estratificado que normalmente recubre el esófago distal" 3 (p856) Aunque esta definición reconoce la vista de colegas británicos y japoneses que, el epitelio columnar de tipo cardiaco o bien de tipo intestinal apoya el diagnóstico de BE, 4 la Asociación Americana de Gastroenterología ha optado por mantener el requisito de IM en los Estados Unidos a partir de 2010. 5 Debido al aumento del riesgo de malignidad, los pacientes con BE se someten a esofagogastroduodenoscopia periódicas de vigilancia con biopsias como un método de cribado para la displasia, una lesión con un riesgo aún mayor para el desarrollo de carcinoma. Aunque la esperanza de vida no se ha acortado directamente debido a BE, porque la mayoría de los pacientes mueren de causas distintas de adenocarcinoma de esófago, 6 tal diagnóstico conlleva importantes implicaciones económicas, seguros de salud, y de gestión. Este artículo pretende ofrecer al lector una visión general sobre este tema, con especial énfasis en las características

histopatológicas de displasia estar y ser asociada a, así como un breve análisis de las novedades relacionadas con las modalidades terapéuticas en pacientes con diagnóstico de displasia.

Displasia y cáncer riesgo en pacientes con esófago de Barrett

La mayoría de los adenocarcinomas de esófago se cree que surgen en asociación con displasia BE-relacionado. En la literatura, la incidencia de adenocarcinoma en la fijación de BE varía mucho en función de las características del estudio. Por ejemplo, se informó de menor riesgo de cáncer en estudios más amplios que en estudios más pequeños. 7, 8 estudios que incluyen predominantemente varones muestran una incidencia significativamente mayor de cáncer debido a que la tasa de progresión a cáncer o displasia de alto grado (DAG) es el doble tan grande en los hombres como en las mujeres. 8, 9 Yousef et al 8 publicó una revisión sistemática y meta-análisis de 47 estudios, informar de la tasa media de incidencia de cáncer en BE en el 6,1 por 1000 personas-año (0,6% por año); Sin embargo, este análisis mostró una heterogeneidad considerable en las tasas de incidencia generales. Los mismos autores encontraron una menor tasa media de incidencia de estudios en los que se excluyeron los cánceres incidentes tempranos (29 de los 47 estudios), al informar de la incidencia en el 5,3 por 1000 personas-año (0,5% anual), pero de nuevo con una heterogeneidad significativa en la incidencia tasas. La tasa de incidencia promedio se redujo a 4,1 por 1000 personas-año (0,4% por año) cuando los pacientes con cánceres tempranos y aquellos con displasia de alto grado al inicio del estudio podrían ser excluidos (12 de 47 estudios), esta vez con poca evidencia de heterogeneidad. 8 Estos resultados se reflejan en los de Sikkema et al, 6 quien, después de una revisión sistemática y meta-análisis de 50 estudios con 14 109 pacientes, informó una incidencia de carcinoma en el 6,3 por 1000 años-persona, una vez más con una heterogeneidad significativa. Cuando se incluyeron sólo los estudios con criterios bien definidos para el diagnóstico de BE, la tasa fue de 5,0 por 1000 personas-año. Alcedo et al 10 reportó una cifra similar, con una tasa de incidencia de 4,8 por 1000 personas-año (0,5% anual) en su estudio que incluyó a 386 pacientes. Esos autores 10 reportaron un mayor riesgo de adenocarcinoma en pacientes con largos segmentos de BE (más de 3 cm, 0,57% por año) que en los pacientes con segmentos cortos (de menos de 3 cm, 0,26% por año). Debido a estos y otros estudios, 0,5% parece una cifra razonable para reconocer que la incidencia anual del cáncer para los pacientes con EB sin displasia.

Los pacientes con displasia de alto grado están en mayor riesgo de progresión a carcinoma. En algunos estudios, este riesgo se estima tan alta como 60% a 90%, 11, 12 pero tales estudios están limitados por "carcinomas prevalentes" perdidas en biopsias iniciales. En un meta-análisis que excluía cuidadosamente estos carcinomas prevalentes, la incidencia bruta de adenocarcinoma de esófago en pacientes con DAG varió de 55,7 por 1000 personas-año (5,6% por año) a 65,8 por 1.000 personas-año (6,6% por año). 13

Un diagnóstico de displasia de bajo grado (LGD) confiere un menor, pero aún significativa, el riesgo de progresión a displasia o carcinoma de alto grado, con informes de 20% a 28% la progresión dentro de los

5 años. 12 , 14 , 15 Establecer el riesgo de cáncer en pacientes cuyas biopsias son indefinida para displasia es difícil debido a la alta variabilidad entre observadores, pero una tasa del 14% ha sido reportado en un estudio, 12 aunque la cifra puede ser alta basa en la selección de casos para el estudio. Independientemente de los factores de confusión, tanto en el muestreo y entre observadores reproducibilidad, un calificador displasia debe ser parte de todos los informes sobre pacientes de protocolos de vigilancia debido a los intervalos de tiempo entre esofagogastroduodenoscopia varían en función de la evaluación de displasia. 2

CARACTERÍSTICAS clínica y endoscópica

Patogenesis

El paciente con EB es típicamente un hombre blanco de mediana edad, con sobrepeso; la edad promedio de diagnóstico es de 55 años. 16 Un estudio reciente de Yachimski et al 9 informó la demografía de un grupo de 378 pacientes con tanto endoscópica y diagnósticos histológicos de BE. La mayoría de los sujetos eran hombres (71%), con una edad media de 60,7 años (SE = 14,1 años) y un índice de masa corporal de 27,4 (SE = 5,2 kg / m²). A pesar del dramático aumento en el volumen de esofagogastroduodenoscopia anuales en su institución, no hubo ningún cambio significativo en las tendencias relacionadas con la edad al diagnóstico, índice de masa corporal, o la longitud del segmento de estar entre los nuevos casos diagnosticados durante un período de 10 años. Los blancos representaban la mayor parte de los pacientes en este estudio (92%), y la cifra puede sobre-representar ese grupo étnico por área geográfica de los autores (Nashville, Tennessee). A pesar de esta advertencia, otros estudios han reportado cifras similares sobre blanco paciente representación población en BE. 17

El esófago de Barrett se desarrolla debido a una lesión crónica y la inflamación del epitelio esofágico debido al reflujo del contenido gastroduodenal de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Un estudio australiano por Smith y sus colegas 18 informes que los sujetos con episodios mensuales y semanales de auto-reporte de reflujo ácido están en un 3 a 4 veces y 30 veces más riesgo de ser diagnosticado con EB, respectivamente, en comparación con los sujetos control (con estatuto sea desconocido) seleccionados al azar de la misma región geográfica. Avidan et al 17 informaron hallazgos similares en su estudio, que incluyó datos de la manometría esofágica y pHmetría, con episodios significativamente más reflujo en pacientes con EB en comparación con los pacientes sin BE y la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (ERGE). Del mismo modo, hernia hiatal es más común entre los sujetos con EB que entre aquellos que no tienen ser y tener ERGE no erosiva. 19 , 20 Algunos estudios documentan una asociación entre BE y el tabaquismo y el consumo de alcohol, 17 , 18 , mientras que otros no lo hacen. 19

Los síntomas

Los síntomas de la ERGE se utilizan en la práctica clínica para identificar pacientes con riesgo de BE. Aunque una correlación con el ardor de estómago se ha documentado en pacientes con EB, muchos pacientes con biopsia-probado ser informe no presenta síntomas. En un estudio, 21 BE fue identificado en

50 de 300 pacientes consecutivos (16,7%) sometidos a cribado o vigilancia colonoscopias que también recibieron endoscopia superior; los pacientes eran predominantemente blancos (83%) y mayores de 65 años. Entre los pacientes con EB, 19,8% reportó síntomas de ERGE, mientras que el 14,9% eran asintomáticos. Aunque los pacientes sintomáticos fueron algo más propensos a tener BE, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y cuestionarios de síntomas no fueron capaces de predecir la presencia de BE. 21 Otros estudios han demostrado que el 40% de los pacientes con adenocarcinoma esofágico no informan pirosis o regurgitación. 22 Por lo tanto, no existen pautas concretas para la selección de pacientes que deben someterse a exámenes para BE, y esta decisión está actualmente hacen caso por caso. Además, el coste-efectividad de esofagogastroduodenoscopia en pacientes con síntomas de reflujo, la mayoría de los cuales nunca desarrollarán cáncer, permanece en disputa.

Los hallazgos endoscópicos

Los endoscopistas identificar segmentos potenciales de BE por la presencia de "lenguas" o extensiones de mucosa de color salmón por encima de la unión gastroesofágica (Figura 1). Estas extensiones, cuando 3 cm o más cuando se mide a partir de la unión gastroesofágica, se denominan segmento largo . Si se extienden menos de 3 cm de la unión gastroesofágica, se denominan segmento corto . Cuando endoscopistas no proporcionan información sobre la ubicación de la muestra de la biopsia (cardias, unión gastroesofágica o esófago tubular), los patólogos pueden ser enfrentados con la histología que muestra de tipo gástrico epitelio columnar o con IM. En consecuencia, el diagnóstico de BE no se puede determinar, y un informe descriptivo es necesario para evitar el diagnóstico de BE en un paciente con IM cardíaca gástrica. Una línea de diagnóstico que dice "El epitelio cilíndrico con IM" puede ser proporcionado cuando dicha información es incierta. Un calificador displasia y una correlación nota recomendando con el sitio exacto de biopsia son apropiadas

Figura 1.

El aspecto endoscópico del esófago de Barrett muestra una unión escamoso-cilíndrica irregular con una lengua rosa salmón que se extiende hacia el esófago tubular.

Figura 2. Un ácido-Schiff / sección teñida de azul Alcian periódica de metaplasia intestinal incompleta destaca la mucina ácida de células caliciformes azules, mientras que alternan áreas de mucina gástrica de tipo foveolar neutrales aparecen como tapas de color magenta (aumento original $\times 400$).

Figura 3., epitelio de varias capas, considerado por algunos como el precursor de la mucosa de Barrett, se compone de 4 a 8 capas de células escamosas basales situado superpuestos por epitelio superficial lleno de mucina ácida. b, Un ácido-Schiff / sección teñida de azul Alcian periódico del epitelio multicapas destaca la mucina superficial (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 100$ [a]; aumento original $\times 100$ [b]).

La Figura 4. Un conducto esofágico-escamosas forrado (flecha) conduce a la submucosa glándulas esofágicas, y es evidencia de que esta biopsia fue tomada desde el esófago tubular. Esta es una característica útil para distinguir el esófago de Barrett de metaplasia intestinal del cardias gástrico. Inflamación crónica periductal y periglandular es un hallazgo común (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$).

La Figura 5. Una vista de baja potencia de Barrett sin displasia mucosa muestra regularmente espaciados glándulas con abundante lámina propia y hyperchromasia leve limitado a la base de las criptas. Las células muestran la maduración con abundantes mucina citoplasmáticos se acercan a la superficie (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 40$).

Las características patológicas

Metaplasia intestinal

El diagnóstico de BE requiere muestras de biopsia de una anomalía endoscópicamente reconocido. Las biopsias de la lengua de color salmón en el esófago tubular pueden mostrar de tipo cardíaco o epitelio oxíntica con o sin IM (células caliciformes). En los Estados Unidos, el diagnóstico de BE requiere la identificación de las células caliciformes en la biopsia, junto con los hallazgos endoscópicos característicos mencionados anteriormente. En comparación, en el Reino Unido, la presencia de células caliciformes no es un requisito, siempre y cuando epitelio columnar está presente y la biopsia se obtiene desde el esófago tubular, por encima de la unión gastroesofágica. Metaplasia intestinal se pueden clasificar como completa (morfológica y bioquímicamente se asemeja epitelio del intestino delgado, con la presencia de células caliciformes, células de absorción, y las células de Paneth) o como incompleta (con características tanto de mucosa intestinal y gástrico, generalmente carente de células de absorción y células de Paneth). Cuando se encuentra, IM es típicamente incompleta, aunque la clasificación de completa frente incompleta IM rara vez se informó. Morfológicamente, las células caliciformes pueden ser identificados por su gran vacuola citoplásmica lleno de abundante teñida de azul de mucina en la rutina tinción hematoxilina-eosina. La vacuola es frecuentemente expansivo y comprime el núcleo y bordes de celdas adyacentes. Un azul alcian (pH 2,5) tinción histoquímica se puede utilizar para ayudar a los patólogos en la identificación de las células caliciformes; la mucina ácida de las células caliciformes mancha azul profundo. Una combinación tinción histoquímica de tanto ácido periódico de Schiff y azul Alcian puede destacar las diferencias entre IM completa e incompleta. Con IM incompleta, un ácido de Schiff / mancha azul Alcian periódica destaca la mucina ácida de células caliciformes azules, mientras que las zonas alternantes de mucina gástrica de tipo foveolar neutrales aparecen como "topes" de color magenta dentro de las células columnares (Figura 2). Este tipo de metaplasia contrasta con IM completa, se encontró con más frecuencia en el estómago en el contexto de lesión crónica, tales como *Helicobacter pylori* gastritis. Completa IM parece idéntica al epitelio intestinal en la tinción de hematoxilina-eosina. Un borde en cepillo de absorción es evidente, y células de Paneth puede o no puede estar presente. Con

completa de mensajería instantánea, un ácido periódico de Schiff / Alcian destaca azul mancha células caliciformes, que son azul, pero una gorra mucina neutra foveolar está ausente. IM incompleto se piensa que es más propenso a entrar en la secuencia displasia-carcinoma de completa de mensajería instantánea, como se ha demostrado en la gastritis crónica atrófica. 23

Células Pseudogoblet : son un problema potencial en el diagnóstico de IM. Estas células epiteliales foveolares heridos son causados por la enfermedad de reflujo gastroesofágico en curso y pueden parecerse a los de las células caliciformes con su abundante acumulación de mucina citoplasmática. En comparación con las células caliciformes verdaderos, la mucina en las células pseudogoblet es neutral y manchas ligeramente eosinofílica en la tinción de hematoxilina-eosina. Además, estas células pseudogoblet tienden a ser distribuida de forma más difusa que son verdaderas células caliciformes, que aparecen más esparcidos, puntuando el epitelio columnar.

Epitelio multicapa

A menudo, las biopsias muestran epitelio características tanto escamosas y columnares. Denominado epitelio de múltiples capas , este tipo de mucosa es considerado por algunos para representar una etapa temprana en el desarrollo de metaplasia columnar del esófago. 24 epitelio multicapa se encuentra con frecuencia en la unión gastroesofágica y está fuertemente asociado con la enfermedad de reflujo gastroesofágico y el desarrollo de la IM en biopsias posteriores. Morfológicamente, este epitelio se caracteriza por 4 a 8 capas de células escamosas basalmente situados superpuestos por epitelio columnar superficial lleno de mucina ácida (Figura 3, A y B). Propiedades de mucina y las características de inmunohistoquímica son similares a los observados en la mucosa columnar visto en BE y glándula células epiteliales del conducto, aumentando la posibilidad de que las células multipotenciales dentro de estos conductos pueden dar lugar a este tipo particular de mucosa. 25 , 26 En la actualidad, hay hay pautas establecidas con respecto al reporte de la presencia de mucosa de varias capas porque sus implicaciones para la vigilancia siguen sin estar claros.

SER Versus cardíaco IM

Como se mencionó anteriormente, el conocimiento del sitio de la biopsia endoscópica exacta y la impresión son esenciales en la evaluación de biopsias esofágicas. Los clínicos son responsables de la transmisión de información con respecto al sitio anatómico de muestras de biopsia, pero determinar el sitio exacto de la biopsia puede ser difícil en algunos casos. Algunos pacientes con EB tienen sólo pequeñas irregularidades de la unión escamoso-cilíndrica que están a menos de 1 cm de largo, denominado ultracorta BE , y una hernia hiatal deslizante o la línea Z irregular pueden hacer la identificación del cruce complicado durante la endoscopia gastroesofágico, por lo que surgen dificultades en el momento de la evaluación histológica en discernir si IM en este ajuste representa IM desde el cardias gástrico o verdadero BE. Esta es una distinción importante porque algunos estudios han demostrado que la IM es menos de probabilidades de desarrollar displasia y cáncer del cardias gástrico

que es cierto BE. 27 , 28 Otros estudios, sin embargo, han demostrado que los principios de los carcinomas no son necesariamente acompañados de IM. 29 Las siguientes funciones pueden favorecer cierto IM BE sobre cardíaco: (1) glándulas híbridas (IM limita sólo al aspecto superficial de las glándulas mucinoso de tipo cardíaco), (2) el epitelio escamoso suprayacente criptas con IM, (3) la presencia de esófago glándulas / conductos (Figura 4), (4) un mayor porcentaje de incompleta de IM completa, (5) epitelio de varias capas, y (6) la atrofia cripta y / o distorsión. 30

Los marcadores inmunohistoquímicos en el diagnóstico de la IM

Citoqueratina (CK) 7 y CK20 tinción inmunohistoquímica se ha utilizado en un intento de identificar IM del esófago contra cardias gástrico. 31 Ormsby et al 31 , 32 mostraron que Barrett mucosa muestra CK20 inmunoreactividad de la superficie del epitelio y las glándulas superficiales con tinción ausente en las glándulas profundas, mientras que CK7 destaca fuertemente tanto las glándulas superficiales y profundas. Por otro lado, IM gástrico muestra tinción CK20 desigual tanto de las glándulas superficiales y profundas, con el etiquetado CK7 irregular, débil y variable en las glándulas de profundidad sin inmunoreactividad superficie. Aunque estos resultados parecían prometedores, otros observadores han sido incapaces de reproducirlos. 33 - 35

Interpretación patrón de tinción en el epitelio de Barrett puede ser problemático en ciertos casos, y la evaluación adecuada se basa en la orientación adecuada de biopsia con una identificación clara de tanto epitelio de la superficie y las glándulas profundas y la correlación con la tinción de hematoxilina-eosina para asegurar la presencia de IM y la ausencia de displasia. 32 Otros anticuerpos estudiados para este propósito, pero de valor limitado en la práctica diaria a causa de sensibilidades y especificidades subóptimas, incluyen MUC1, MUC6, Das-1 y CD10. 35 - 38 Por ejemplo, MUC1 y MUC6 se han demostrado por algunos observadores para ser expresado en BE, pero no en IM cardíaco. 38 Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de reproducir esos resultados. 35 En general, aunque inmunotinciones pueden ser potencialmente útil en algunos casos, el diagnóstico todavía descansa en gran parte en el examen de hematoxilina-eosina y correlación endoscópica porque la reproducibilidad de los resultados de inmunohistoquímica ha sido incierta en algunos informes. 35 , 39 - 41

Evaluación de la displasia

Existen cuatro categorías principales de displasia: negativo, de bajo grado, de alto grado, y por tiempo indefinido. La evaluación morfológica sigue siendo el estándar de cuidado para la vigilancia de la displasia en pacientes con EB pesar reproducibilidad interobservador imperfecta 42 ; falta de reproducibilidad es especialmente frecuente en el extremo inferior del espectro, dentro de la "indefinido" ($\kappa = 0,15$) y "bajo grado" ($\kappa = 0,32$) categorías. 12 , 14 A pesar de la variación en intraobservador y reproducibilidad entre observadores, los pacientes diagnosticados con displasia se consideran en mayor riesgo de cáncer, especialmente si el diagnóstico se confirma con más de un patólogo. 11 , 14 Además, la sensibilidad para la detección de la displasia depende de muestreo adecuado. 43 El Colegio Americano de

Gastroenterología recomienda 4 biopsias de cuadrante tomado por lo menos cada 2 cm de la anomalía endoscópica.

Negativo para la displasia :

demuestra inherentemente atipia citológica leve caracterizada como la ampliación nuclear leve, dispersa mitosis y hiperchromasia. Este atipia es más marcada en las criptas basales y en el epitelio superficial que lindan directamente con mucosa escamosa. La evaluación debe incluir el examen de la superficie del epitelio lejos de las áreas escamosas; en áreas sin un epitelio columnar superficie, la precaución debe ser practicado (véase el debate sobre enterrado Barrett). Libres de displasia biopsias suelen mostrar la maduración de superficie; como las células se acercan a la superficie, los núcleos se vuelven gradualmente más pequeño y menos hiperchromáticos, y aumenta el volumen de citoplasmáticas. Estas diferencias en las cualidades tintóreas y el tamaño nuclear entre la superficie y las glándulas profundos pueden ser apreciados en el examen microscópico de baja potencia inicial y pueden ser una característica útil en casos difíciles. Las glándulas son generalmente redonda, espaciados uniformemente, y tienen un amplio intervenir lámina propia. Membranas nucleares y nucleolares tanto epitelio superficial y basales criptas son lisas (Figura 5). Las figuras mitóticas, si está presente, debe restringirse al compartimento basal. Cambios reparativos provocados por la inflamación y / o ulceración pueden plantear problemas de diagnóstico debido a la ampliación nuclear y nucleolar y la pérdida de mucina superficial. En este contexto, sin embargo, ambas membranas nucleares y nucleolares deben permanecer sin problemas, y la lámina propia entre glándulas sigue siendo abundante.

Indefinida para displasia :

Este término diagnóstico se aplica a los casos en los que es difícil afirmar con certeza si citológicos y / o arquitectónicos cambios son definitivamente neoplásica o reactiva. Esta categoría incluye los casos que tienen un grado leve de características de hacinamiento o citológicas glandulares que son sugestivos de displasia (irregularidades membrana nucleolar o nuclear, más mitosis, algunas de estratificación superficie) pero no llegan a un diagnóstico definitivo, debido a un prominente componente inflamatorio o porque cualitativamente los cambios no son lo suficientemente robusta como para justificar un diagnóstico de displasia. La mayoría de los casos que entran en esta categoría muestran ya sea cambios citológicos de bajo grado en la superficie del epitelio, sugestivos de displasia, pero también se han pronunciado inflamación (Figura 6). La inflamación puede causar un marcado cambios epiteliales reactivos, imitando las de displasia. Sin embargo, para complicar las cosas, el epitelio displásico puede secretar citoquinas que atraen a las células inflamatorias, una característica que se ve en algunos ejemplos de displasia de alto grado. Es aconsejable tener precaución en presencia de abundante inflamación; un diagnóstico de "indefinida para displasia" se asegurará de que el paciente recibe un seguimiento adecuado.

Figura 6.

Este ejemplo de mucosa de Barrett fue llamado indefinida para displasia. Las células epiteliales muestran estratificación y atipia citológica aproximarse a la superficie, pero abundante inflamación neutrofílica con abscesos neutrófilos también está presente (hematoxilina-eosina, aumento original x 200).

La Figura 7. Este ejemplo de la displasia de bajo grado que surja en Barrett mucosa se asemeja a un cambio típico adenomatosa, similar a los cambios observados en un adenoma tubular del colon. b, Otro ejemplo de displasia de bajo grado que surge en la mucosa de Barrett muestra la estratificación de los núcleos, la pérdida de mucina y atipia citológica presentes en la superficie del epitelio. Una característica útil visto en este ejemplo es la transición abrupta de nondysplastic al epitelio displásico (flecha) (hematoxilina-eosina, magnificaciones originales x 100).

Figura 8. displasia de alto grado muestra más hacinamiento glandular con formas irregulares. Citológicamente, los núcleos son grandes e irregulares con oscuro, manchado de la cromatina. Hay clara pérdida de la polaridad nuclear (hematoxilina-eosina, aumento original x 400).

Figura 9. este ejemplo de la displasia de alto grado muestra varias características que presentan un riesgo para una, carcinoma unsampled subyacente. Hay ulceración asociada, túbulos dilatados contienen restos necróticos, neutrófilos dentro glándulas displásicas, y la arquitectura cribiforme focal. Seguimiento de biopsias, de hecho, muestran un carcinoma invasivo. b, Extensión de las glándulas displásicas en el epitelio escamoso suprayacente es otra característica que debe plantear la preocupación por un carcinoma subyacente (hematoxilina-eosina, aumentos originales x 100 [a] y x 400 [b]).

Otros casos que pueden ser colocados en la categoría de "indefinida para displasia" muestran cambios citológicos leves de las glándulas que son insuficientes para el diagnóstico de displasia pero son más preocupantes que la atipia reactiva común que se encuentra en la enfermedad de Barrett. En estos casos, la maduración de la superficie es a menudo también están presentes a pesar de los relativos a los cambios glandulares. En comparación con "displasia cripta basal" (ver más abajo), los cambios citológicos en las glándulas no cumplen con el umbral para la displasia de bajo grado. Los casos que son indefinidas para displasia muestran algunas, pero no todas, las características de hyperchromasia leve, núcleos superpuestos, fronteras nucleares irregulares, y la estratificación. Muchos patólogos reconocen estas lesiones como relativa, pero no son del todo confiados de un diagnóstico de displasia. Una herramienta útil en estos casos es comparar la zona en cuestión con el fondo Barrett Glándulas de similitudes y diferencias. Si el patólogo está aún sin resolver acerca de la presencia o ausencia de displasia, un diagnóstico de "indefinida para displasia" es el curso más honesta de acción. Una vez más, el objetivo de esta categoría es para asegurar que los pacientes reciban un seguimiento adecuado cuando las características histológicas convincentes no están presentes. Es de destacar que las biopsias que muestran pérdida de la polaridad nuclear no deben ser asignados a esta categoría debido a esta característica se ve exclusivamente en los casos de displasia de alto grado y no puede ser explicado por la inflamación o atipia reactiva. El término indefinido para displasia también se utiliza en los casos en secciones tangenciales, mala orientación, o ausencia de epitelio de la superficie visible se oponen a la

distinción definitiva entre cambios reactivos y displásicas. Una nota explicativa indicando la razón o razones por la incertidumbre de diagnóstico puede ser incluido en el informe, pero no es necesario.

Displasia de bajo grado . Los criterios para la LGD se modelaron de las originalmente definido para la enfermedad inflamatoria intestinal, y criterios estrictos para la displasia esofágica relacionada con Barrett nunca se caracterizaron. 44 , 45 con una ampliación de baja potencia, la arquitectura de las criptas generalmente se conservan. Hacinamiento glandular puede estar presente, pero lámina propia intervención se observa todavía. El epitelio bajo microscopio de baja potencia es llamativo debido a la similitud de tinción entre el compartimiento proliferativa y la superficie del epitelio. Este hiperchromasia es causada por el hacinamiento nuclear variables, la superposición de los bordes de celda, la estratificación, la pérdida de mucina y las membranas nucleares ligeramente irregulares (Figura 7, A y B). La falta de maduración de superficie no necesita ser difusamente presente dentro de todos los fragmentos de tejido, y, de hecho, una transición abrupta entre el epitelio displásico nondysplastic y es un indicador de que los cambios son neoplásica en lugar de reactivo. Las figuras mitóticas se pueden ver por encima del compartimiento basal y en, o cerca de, la superficie. Nucleolos no son una característica típicamente encontrado en el epitelio displásico; en cambio, son más comunes en los procesos reactivos y en el establecimiento de un carcinoma invasivo (una característica útil cuando se enfrentan a casos de DAG con áreas sospechosas para invasión lámina propia). Back-to-back glándulas y la inflamación significativa no son características de LGD. Los núcleos se orientan perpendicular a la membrana basal, conservando la polaridad; no debe ser observado pérdida de la polaridad nuclear.

La displasia de alto grado . Displasia de alto grado de muestra citológica más grave y cambios arquitectónicos que se observan en la LGD. Arquitectónicamente, el hacinamiento glandular es más llamativo, con criptas de ramificación que pueden presentar formas irregulares y en ciernes. Citológicamente, como con LGD, las células muestran una mayor relación núcleocitoplasma, atenuación mucina superficial, falta de maduración de la superficie, y en ocasiones la inflamación. Las mitosis son comunes, y los núcleos son grandes e irregulares con, cromatina nuclear manchado oscuro. Aunque nucleolos no suelen ser prominente, en ocasiones pueden estar presentes incluso antes de evidencia definitiva de la invasión. La característica más importante distinguir DAG de LGD es la pérdida de la polaridad nuclear con la disposición de los núcleos sin orden ni concierto en relación a la membrana basal (Figura 8). 42 , 46 , 47 Ciertas características, cuando se ve en asociación con DAG, debe plantear la preocupación por la posibilidad de una, carcinoma unsampled subyacente. Estos incluyen (1) la arquitectura cribiforme, (2) los túbulos dilatados que contienen restos necróticos, (3) la ulceración asociada, (4) los neutrófilos dentro de glándulas displásicas, y (5) la extensión de las glándulas displásicas en el epitelio escamoso suprayacente (Figura 9, A y b). 48 Zhu et al 48 demostraron recientemente que las biopsias de DAG con cualquiera de las características anteriores están asociados con carcinoma de la resección posterior en el 39% de los casos. Por otra parte, esta cifra aumentó a más de 80% cuando 2 o más de estos hallazgos estaban presentes. Por el contrario, los casos sin ninguna de estas características eran libres de carcinoma en la pieza de resección. De nota, la participación del epitelio escamoso suprayacente con glándulas neoplásicas en un patrón pagetoide se asocia con el cáncer en el 100% de los casos (n = 5/5). 48 Todas las características, que no sea el patrón pagetoide, se superponen con las características de carcinoma intramucoso. Identificación de células de Paget-como individuales (células neoplásicas intraepiteliales glandulares) en una muestra de biopsia se asocia invariablemente con un

adenocarcinoma subyacente que contiene al menos un componente focal, pobremente diferenciado (Figura 10). 49

La Figura 10.

La presencia de células individuales que se extienden en el epitelio escamoso suprayacente o adyacente (patrón pagetoide) se asocia con un adenocarcinoma subyacente que contiene al menos un componente focal pobremente diferenciado (hematoxilina-eosina, aumento original x 400).

Figura 11. El patrón nonadenomatous de displasia de alto grado (patrón de células pequeñas) ha concurrido criptas con tamaños y formas variables. Las células son pequeñas, redondas y hiper Cromáticas sin estratificación (hematoxilina-eosina, aumento original x 40).

Figura 12. displasia cripta basal muestra un epitelio superficial maduro con células displásicas basales. Este ejemplo muestra abundantes figuras mitóticas y cuerpos apoptóticos en la base de las criptas. Las células tienen un aumento de la relación citoplasmática con grandes, pleomórfico, hiper Cromáticos, la superposición de los núcleos (hematoxilina-eosina, aumento original x 200).

La Figura 13. reactividad p53 prominente se puede ver en los casos de displasia basal crypt (inmunohistoquímica p53, aumento original x 40).

Algunos ejemplos de HGD carecen de estratificación nuclear y la pérdida de la polaridad nuclear, en lugar que muestra una monocapa de células pequeñas, hiper Cromáticos con el pulso de irregularidades membrana nuclear. Este patrón se ha denominado displasia nonadenomatous por Rucker-Schmidt et al 50 y se ha denominado en el pasado como el patrón de células pequeñas de HGD por otros observadores e incluso como gástrica de tipo foveolar displasia (Figura 11). 51 Arquitectónicamente, las criptas son llenas de gente y muestran un patrón de crecimiento micropapilar con variabilidad en tamaño y forma. Las células neoplásicas se describen como cuboidal con citoplasma ligeramente eosinófilo, núcleos vesiculares y nucleolos prominentes, no a diferencia de la displasia foveolar de la mucosa gástrica. Ocasionalmente, la displasia se extiende lateralmente a lo largo de la superficie de las glándulas cardíacas o cardíaca-oxínticas no neoplásicos.

Basal Cripta displasia . Aunque la falta de maduración de superficie ha sido el pilar para el diagnóstico histológico de la displasia, un concepto emergente de la cripta displasia basal (BCD) se ha descrito, en el que la displasia se limita a la base de las criptas, y la maduración de superficie está presente. 52 A y clinicopatológica estudio molecular de Lomo et al 52 mostró que el 47% de los casos con BCD histológico había asociado displasia de espesor total en otros lugares. Alteraciones moleculares similares se han encontrado en BCD como se encuentran en la displasia convencional, proporcionando evidencia de apoyo que la displasia puede existir a pesar de la presencia de la maduración de superficie. 53 Morfológicamente, los casos muestran cambios epiteliales en la base de la cripta que son consistentes con displasia. Como el término displasia cripta basal indica, estos casos muestran la maduración de superficie en el entorno de los cambios basales de las criptas, incluyendo ya sea atipia o ambos sin inflamación asociada arquitectónico o citológico (Figura 12). Cambios arquitectónicos incluyen cripta en ciernes o ramificación, con o sin hacinamiento, y las irregularidades glandulares. Citológicamente, las

células displásicas basales tienen un aumento de la relación citoplasmática; pleomórfico, núcleos grandes, hipercromáticos; mucina agotamiento; y figuras mitóticas frecuentes. Estratificación celular, irregularidades nucleares, las células caliciformes distróficas, y la pérdida de la polaridad también puede ser visto. El estudio de Lomo et al 52 abordar este tema muestra que, mediante inmunohistoquímica, este tipo de epitelio demuestra una tasa MIB1 proliferación significativamente elevados-basal cripta y prominente positividad P53 (Figura 13) en comparación con BE nondysplastic. Aunque el significado biológico de BCD todavía no está claro, el mismo estudio indicó una asociación con displasia y / o adenocarcinoma convencional en 13 de 15 pacientes (87%) con BCD, en comparación con 112 de los 191 pacientes del grupo control (59%) con EB, pero sin BCD (P = 0,05). Aunque se necesitan más estudios para caracterizar completamente BCD, se debe informar de este hallazgo, ya sea en un diagnóstico descriptivo o como parte de un comentario, si "indefinida para displasia" se ofrece como un diagnóstico. Un estudio reciente 54 demostró que la reproducibilidad interobservador para BCD fue, de hecho, mejor de lo que era para LGD pero más pobre de lo que era en cuanto a DAG y BE sin displasia. Algunos ejemplos de BCD espectáculo citológico características idénticas a las de HGD. No existen directrices claras sobre el seguimiento del paciente en este entorno, pero probablemente están mejor servidos mayoría de los pacientes si se sigue como lo serían si el diagnóstico había sido LGD, de modo que ni se perdieron durante el seguimiento ni sobretratados. Debido a que un diagnóstico de LGD requiere biopsias de seguimiento, DAG, si está presente, es probable que se detecta con un muestreo adicional.

Intramucosa Carcinoma . Carcinoma intramucoso (invasión lámina propia) se define principalmente por sus propiedades arquitectónicas. Algunos observadores han definido patrón de crecimiento sincitial, extensas microglands-back-to-back, y mezcla de células individuales y pequeños grupos dentro de la lámina propia. 12 Otros han observado pequeños grupos o células neoplásicas individuales en la lámina propia o muscular mucosas separada de los túbulos displásicas. 48 citológicamente, nucleolos son a menudo prominente (Figura 14), una característica diferenciadora intramucosa carcinoma de HGD. Desmoplasia es frecuentemente ausente o escaso desarrollo en esta etapa; si está presente, por lo general significa desmoplasia invasión submucosa. Separación definitiva del carcinoma intramucoso de una lesión más profunda invasiva a menudo no es posible, y el comentario "invasión submucosa profunda no se puede excluir" puede ser apropiado en este contexto. No es sorprendente que la variabilidad entre observadores puede ser un factor en el diagnóstico de carcinoma intramucoso en una pequeña biopsia, 55 pero esta distinción es menos importante de lo que era en el pasado debido a que tanto el carcinoma DAG y intramucosa se puede gestionar por vía endoscópica.

La Figura 14.

nucleolos prominentes están presentes en un caso de carcinoma intramucoso; señalar las profundas irregularidades membrana nuclear, también. Nucleolos son una característica útil porque desmoplasia es frecuentemente ausente o poco desarrollados (hematoxilina-eosina, aumento original bajo aceite \times 1000).

Figura 15. a, La sección teñida con hematoxilina-eosina en este ejemplo muestra elementos arquitectónicos y citológicos marcadamente atípicos en la displasia de alto grado. Sin embargo, el grado

importante de la inflamación podría causar a algunos observadores a cuestionar el diagnóstico. b, inmunohistoquímica p53 muestra reactividad nuclear difusa que se extiende hasta la superficie de la mucosa, lo que confirma la impresión de hematoxilina-eosina de la displasia de alto grado en un contexto de marcada inflamación (magnificaciones originales $\times 40$).

Figura 16. Un Ki-67 mancha ayuda a confirmar un pequeño foco de displasia de alto grado. La inmunoreactividad es difusa y se extiende a la superficie (aumento original $\times 100$).

Figura 17. Una capa de la muscularis mucosae duplicados (flecha superior) es visto superficial a la muscular de la mucosa originales (flecha abajo) en este esofagectomía espécimen de un paciente con adenocarcinoma invasivo en otros lugares. Vasos linfáticos dilatados pueden ser vistos intercalada entre estas capas. Arterias musculares más grandes se ven en la submucosa debajo de la muscularis mucosae (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 40$).

Figura 18. Buried glándulas Barrett están presentes debajo de la mucosa neosquamous debido a la ablación por radiofrecuencia (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 40$).

Los marcadores inmunohistoquímicos potencialmente útiles para la displasia Diagnóstico . Inmunohistoquímica tiene utilidad limitada en el diagnóstico de displasia. Algunos marcadores, tales como anticuerpos contra p53, MIB1 (Ki-67), la ciclina D1, β -catenina, y racemasa, pueden ser útiles en casos difíciles, pero todos tienen limitaciones. etiquetas p53 mayoría, pero no todos, ejemplos de HGD; tinción nuclear debe extenderse a la superficie de la mucosa (Figura 15 , A y B). Sin embargo, la sensibilidad para identificar los casos en riesgo de progresión maligna es deficiente. 56 Algunos estudios también sugieren que la inmunohistoquímica p53 selecciona pacientes con LGD que progresarán, pero tales resultados son inconsistentes. 11 , 57

Del mismo modo, nuclear Ki-67 etiquetado que se extiende a las células superficiales se correlaciona con LGD en la histología de rutina, mientras que el etiquetado extensa superficie se correlaciona con HGD (Figura 16). Los estudios también han sugerido que el etiquetado Ki-67 puede identificar a los pacientes que van a progresar a lesiones de alto grado. 58

Otro marcador citado como útil en el diagnóstico de un subconjunto de HGD es la ciclina D1, que etiquetas de hasta 45% de HGD. 59 Ese mismo estudio también encontró β -catenina un marcador útil para la separación de LGD de los cambios de metaplasia reactivos. Esta conclusión, sin embargo, sólo fue identificado en 25% de los casos de LGD.

α -metilacil coenzima A racemasa se encontró útil en la displasia de etiquetado en algunos, pero no todos, los laboratorios con 38% y 81% de sensibilidad para LGD y DAG, respectivamente, y 100% de especificidad. 60

VIGILANCIA Y tratamiento endoscópico de las BE y displasia

Endoscopia de vigilancia está destinado a detectar la progresión neoplásica en una fase temprana y prevenir la muerte relacionada con el cáncer. Varias sociedades han ofrecido directrices; Actualmente, la guía de práctica Colegio Americano de Gastroenterología recomienda que los pacientes con endoscopia sugestivo de BE deberían tener biopsias de 4 cuadrantes a intervalos mínimos de cada 2 cm del segmento BE. Si el peor grado histológico es nondysplastic SER, la endoscopia se repite dentro de 1 año. 61 Si biopsias repetidas muestran nondysplastic SER, el intervalo de vigilancia se puede extender a repetir la endoscopia con biopsia cada 3 años. Si se encuentra LGD, se recomienda la confirmación del diagnóstico a través de la segunda consulta opinión de un experto patólogo, seguido por repetir la endoscopia a los 6 meses, con toma de biopsias en cada intervalo de 1 cm del segmento BE. Si biopsias repetidas muestran LGD como el peor grado histológico, se recomienda la vigilancia endoscópica anual con biopsia. Los pacientes con biopsias que son indefinida para displasia frecuentemente siguen un protocolo de vigilancia clínico similar al de la LGD.

Para los pacientes con DAG, la confirmación de expertos y repetir la endoscopia en los 3 meses con biopsias para excluir Se sugiere carcinoma si se tomaron biopsias de mucosa plana. Si se encuentra una irregularidad de la mucosa, se sugiere la resección endoscópica de la mucosa. 2 En el pasado, la esofagectomía se ofrece normalmente como un tratamiento para HGD. Sin embargo, el uso de técnicas modernas, el tratamiento endoscópico se ha convertido en la norma. 3 De hecho, Epidemiología Vigilancia y Resultados Finales datos muestran que los pacientes con DAG y principios de los carcinomas tienen la misma tasa de mortalidad sean administrados por vía endoscópica o quirúrgicamente. 62

Endomicroscopía confocal es una tecnología emergente endoscópica que permite la evaluación de alta resolución de la histología de la mucosa gastrointestinal mediante la iluminación de tejido con un láser de baja potencia y luego detectar la luz fluorescente reflejada. Esta técnica permite que el endoscopista para ver imágenes de alta resolución en el momento de la endoscopia para identificar áreas anormales de la mucosa y dirigirlos durante biopsias. La mayoría de los estudios sugieren que la sensibilidad en la detección de BE es al menos 75%, y la especificidad es al menos 90%. 63 - 67

Además de la resección endoscópica de la mucosa, tratamientos endoscópicos disponibles incluyen electrocoagulación multipolar, argón plasma, terapia fotodinámica, ablación por radiofrecuencia y la crioterapia. La mayor experiencia se ha tenido con la terapia fotodinámica, pero la ablación por radiofrecuencia se perfila como la técnica preferida, ya que parece tener menos complicaciones. 3 , 68 , 69 Una preocupación en el pasado ha sido que estas técnicas no podrían realizar la ablación mucosa displásica debajo escamosas mucosa (BE enterrado) (Figura 18). Ciertamente, la mucosa displásica puede

encontrarse por debajo de la mucosa escamosa pero por lo general se asocia con displasia de superficie, al menos en los pacientes que han recibido terapia fotodinámica. 70 Algunos autores argumentan que la vigilancia es una estrategia diseñada para detectar el cáncer, no prevenir el cáncer, y sugieren que la radiofrecuencia u otras técnicas de ablación podrían ser utilizados como un tratamiento para la displasia nondysplastic y bajo grado SER. 71

Resección endoscópica de la mucosa

La técnica de resección endoscópica de la mucosa más ampliamente practicada para el tratamiento de la displasia de Barrett es la técnica endoscópica tapa-resección. La lesión diana se levantó primero por inyección de un fluido (solución salina o epinefrina diluida) en la capa submucosa. Posteriormente, una tapa transparente está unido al endoscopio, que permite que la lesión sea aspirado dentro de la tapa. Esto resulta en una pseudopolyp que puede ser capturado inmediatamente por la fuerza el cierre de la trampa endoscópica. La lesión se retira a continuación, utilizando electrocoagulación. La muestra resultante permite una excelente caracterización de displasia y neoplasia; Sin embargo, existen algunas trampas. En primer lugar, debido a que la taza de plástico se aplica a la superficie de la mucosa, ocasionalmente puede perturbar la superficie del epitelio, y la displasia debe entonces ser evaluada en ausencia de una superficie intacta. En segundo lugar, muchos ciclos de lesiones reflujo causa la duplicación de la muscularis mucosae; en la mayoría de los pacientes con BE, la muscularis mucosae original es presente, pero una segunda capa de músculo liso más delicado, se encuentra más cerca de la superficie (Figura 17). 72 En las muestras de biopsia superficiales, la lámina propia por debajo de esta capa muscular superficiales capa mucosa podría ser confundido con submucosa cuando el nativo más profundo (original) muscular de la mucosa dobles no se muestrean. Conciencia del fenómeno duplicación debe evitar un diagnóstico equivocado de la invasión submucosa (estadio T1b) en pacientes cuyo carcinoma invasor se limita a la lámina propia (estadio T1a). Esta distinción es importante porque las lesiones T1a a menudo pueden ser tratados endoscópicamente, mientras que las lesiones invasivas submucosas (T1b) requieren un tratamiento más agresivo. 3

Aunque algunos observadores han señalado que la densidad de la sangre y los vasos linfáticos en la lámina propia superficial y profunda de BE es similar a la de un esófago que no es de Barrett, se necesitan más estudios para evaluar el riesgo de diseminación linfática / vascular en pacientes con diferentes profundidades de invasión lámina propia. 73

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El esófago de Barrett se define actualmente como la presencia de células caliciformes (IM) en muestras de biopsia obtenidas a partir de una anomalía de la mucosa endoscópicamente evidente en el esófago distal. El esófago de Barrett es una lesión premaligna, que, aunque no estén relacionados con una menor esperanza de vida, conlleva implicaciones importantes y se asocia con una incidencia anual de cáncer de

aproximadamente 0,5%. No hay pautas claras sobre quién debe someterse a exámenes endoscópicos para la condición; ERGE, un factor de riesgo reconocido, no está presente en muchos pacientes con EB, y muchos pacientes con una historia de "acidez estomacal" no tienen BE. Histológicos requisitos para un diagnóstico varían según la región geográfica con algunos, pero no todos, los países que requieren la presencia de células caliciformes para el diagnóstico. A pesar de la variabilidad interobservador, la evaluación de la displasia por examen histológico sigue siendo el método más fiable, ampliamente disponibles, y rentable para evaluar el riesgo potencial para la regresión neoplásica. El diagnóstico anatomopatológico y clasificación de displasia identifica pacientes que pueden requerir una vigilancia más intensiva, como por LGD e indefinida para diagnósticos de displasia, o intervención quirúrgica, lo que sería apropiado en pacientes con DAG o carcinoma. El tratamiento endoscópico es cada vez más importante en la sustitución de la esofagectomía en pacientes con DAG y el carcinoma temprano.

Esófago de Barrett

José Luis Tamayo-de la Cuesta^a

^a Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum".

Artículo

El esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo conocido para desarrollar adenocarcinoma del esófago (AcE), si bien existe una enorme variación en la tasa de incidencia de esta progresión. Este año se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico de una gran cohorte en la cual se incluyó a 1 204 pacientes con EB sin displasia. Durante el periodo de seguimiento, que fue en promedio de 5.52 años (6 644.5 pacientes-año) se encontró una incidencia anual de AcE de 0.27% (95% CI, 0.17-0.43) y un tiempo promedio de progresión de 5.29 años. El 98.6% de los pacientes con EB sin displasia se encontraba libre de cáncer a los cinco años de seguimiento y el 97.1% a los 10 años. Las tasas de cáncer a los cinco y 10 años fueron del 1.4% y 2.9%, respectivamente.¹

El sexo masculino, la raza blanca y edad mayor de 50 años son factores de riesgo bien establecidos para el EB. En un estudio de 103 casos de pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico presentado por investigadores de la Clínica Mayo de Rochester, que incluyó a 103 controles con síntomas de RGE y 103 sin síntomas de RGE, se informó que existe un incremento del riesgo de casi dos veces más de desarrollar EB en personas que padecen síndrome metabólico, al margen de que éstos presenten o no RGE.²

Existen muchos pacientes con reflujo laringofaríngeo que no experimentan síntomas típicos de RGE. En un trabajo presentado este año durante la DDW, en el cual se estudió a 296 pacientes de la consulta de otorrinolaringología con síntomas laríngeos, se obtuvo la historia clínica, se aplicaron cuestionarios de síntomas y se practicó una endoscopia digestiva superior con toma de biopsias en caso de sospecha de EB. Se identificó EB en 33 pacientes (11.8%) y la prevalencia se incrementó en el subgrupo de individuos con síntomas aislados de reflujo laringofaríngeo. La prevalencia fue mayor en varones, con síntomas de mayor tiempo de evolución y en portadores de neumopatía ocupacional.³

Un grupo de investigadores italianos estudió la presencia de alteraciones motoras del esófago, en grupos bien definidos de pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), pirosis funcional (PF), esofagitis erosiva (EE) y esófago de Barrett (EB), y halló que la motilidad esofágica inefectiva, causante de una inadecuada depuración del contenido que refluye al esófago, es la alteración fisiológica esofágica que se observa con mayor frecuencia en personas con EE y EB en comparación con los sujetos con ERNE y PF.⁴

Existen ya varios informes en la bibliografía acerca de la considerable frecuencia con la cual se establece un diagnóstico erróneo de EB, debido con mucha frecuencia a que se confunde con la

metaplasia intestinal del cardias. El año pasado, en la DDW 2010 de Nueva Orleans, se presentó un trabajo en el cual se notificó un 35% de sobrediagnóstico de esta entidad. Este año en Chicago, un grupo compuesto por 60 especialistas llamado *Minnesota Gastroenterology*(MNGI),⁵ presentó resultados de un protocolo en el cual tres de los expertos endoscopistas de ese grupo practicaron una nueva endoscopia superior con toma de biopsias de esófago, cardias, cuerpo y antro gástrico a 112 pacientes con diagnóstico previo de EB durante el protocolo de vigilancia endoscópica. En 30 de los 75 pacientes (40%) con diagnóstico previo de EB de segmento corto y en uno de los 27 (3.7%) con EB de segmento largo, el diagnóstico de EB no se confirmó y fue descartado. Los resultados globales de este estudio demuestran que 37 pacientes de una cohorte de 112 tenían diagnóstico equivocado de EB (33%; IC, 24.4-42.6%; $p = 0.0002$). Las conclusiones de este estudio sugieren la necesidad de definir mejor, desde el punto de vista endoscópico, la "unión esofagogástrica", así como establecer criterios diagnósticos más estrictos y mejorar la formación de los endoscopistas.

A pesar de las recomendaciones de los expertos pertenecientes a diferentes asociaciones de gastroenterología del mundo, para la detección, vigilancia y tratamiento del EB se ha observado que no existe el esperado apego por parte de los especialistas a dichos lineamientos. Así lo informa un trabajo presentado este año en la DDW por el Dr. Tharakan y colaboradores,⁶ quienes aplicaron durante distintos foros médicos celebrados en el año 2010 una encuesta a 300 gastroenterólogos de Estados Unidos (87% de respondedores), en la cual el 77% de ellos definió correctamente el esófago de Barrett según los criterios diagnósticos establecidos y publicados por el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) en su guía de práctica clínica,⁷ pero más de la mitad mencionó otros criterios no incluidos en dicha guía. La guía también recomienda que, en el caso de EB sin displasia, el seguimiento endoscópico se realice cada tres años. Esta recomendación es llevada a cabo sólo por el 55% de los encuestados. El 34% de los respondedores indicó que realiza la endoscopia en estos casos cada uno o dos años, y el 9% contestó que su intervalo de seguimiento preferido varía de acuerdo con la longitud del segmento. Los médicos con "ingresos basados en la productividad" fueron quienes de manera significativa realizaban más endoscopias a intervalos de uno o dos años en pacientes con EB sin displasia. En caso de EB sin displasia, la gran mayoría de los respondedores prefiere la vigilancia endoscópica con tratamiento farmacológico supresor del ácido que el tratamiento endoscópico de ablación con radiofrecuencia (ARF) (96% vs 7%, $p0.0001$), y en el caso de EB con displasia de bajo grado (DBG) (74% vs 41%, $p 0.0001$). Para las lesiones de alto grado, 45% seleccionó esofagectomía, mientras que 67% prefiere la ablación endoscópica con RF ($p = 0.001$), pero 12% de los encuestados contestó que en algunos casos trataba la displasia de alto grado sólo con vigilancia endoscópica. Los médicos que prefieren ARF en lugar de esofagectomía para tratar la DAG tienden a ser de mayor edad: 81% de los mayores de 55 años refirió que estaba a favor de la ARF, en comparación con el 47% de los médicos más jóvenes ($p = 0.0004$).

Con el propósito de conocer los estándares actuales utilizados en Europa occidental⁸ para el diagnóstico y tratamiento del EB, un grupo de investigadores envió un cuestionario de 11 preguntas a departamentos de gastroenterología de 108 hospitales universitarios de ocho países de esta región europea y obtuvo respuesta de 52 de ellos (49%). En 94% de los hospitales se realiza el protocolo de biopsia de los cuatro cuadrantes, así como de biopsias dirigidas a lesiones: 67% utiliza NBI/ FICE y 65% técnicas combinadas con cromoendoscopia (ácido acético y azul de metileno). En 63% de los hospitales se solicita ultrasonido endoscópico convencional (USE) antes de realizar terapia

endoscópica. Se practica la resección endoscópica en 98% de los centros y 80% de ellos utiliza ablación endoscópica con argón-plasma o radiofrecuencia (ARF). La terapia fotodinámica se utiliza únicamente en 32% de estos departamentos. En el caso de un paciente de 80 años de edad con adeno-carcinoma limitado a la mucosa, el 100% efectúa la ablación endoscópica, pero si el enfermo tiene 50 años de edad, el 87% lo trata de manera endoscópica. En caso de que la lesión sea "multifocal", 15% recomienda esofagectomía en el paciente de 80 años y 63% en el paciente de 50 años. A la luz de los resultados de esta encuesta, no existe duda de que la terapia de ablación endoscópica es en el momento actual el estándar para el tratamiento del adenocarcinoma temprano del esófago y que persiste aún la controversia en el caso de lesiones multifocales. La gran mayoría de los departamentos de gastroenterología y endoscopia de los hospitales universitarios en Europa occidental cuenta ya con tecnología endoscópica avanzada y de alta resolución.

La endomicroscopia láser confocal (CLE) proporciona en tiempo real visualización microscópica de la mucosa gastrointestinal, lo que hace posible un abordaje endoscópico para la evaluación histológica del esófago de Barrett y el cáncer del esófago relacionado con él. Existe un endoscopio especial con esta tecnología integrada (eCLE) y en fecha aún más reciente se dispuso de una sonda compatible con los endoscopios tradicionales (pCLE). En la actualidad se han desarrollado clasificaciones mediante esta tecnología, como la clasificación de Mainz,⁹ y se han validado criterios para distinguir el esófago de Barrett con neoplasia del EB y sin ella; así se ha encontrado que existe un buen grado de concordancia de los hallazgos publicados entre los expertos que la utilizan.^{10,11} En varios de los estudios se ha demostrado un elevado grado de detección de neoplasia en el esófago de Barrett por CLE.¹² Por otro lado, esta tecnología puede emplearse como guía para aplicar la terapia endoscópica. Además, en la actualidad están en desarrollo otros sistemas avanzados para la detección de neoplasia en tiempo real, así como la búsqueda de péptidos y anticuerpos dirigidos hacia la neoplasia como "blanco" u objetivo.

Las medidas actuales para la prevención del adenocarcinoma de esófago (AcE) relacionado con EB se han enfocado en particular en la detección y la reversión endoscópica de la displasia de alto grado y el adenocarcinoma temprano. Durante la DDW en Chicago se presentaron resultados de estudios que apoyan que la terapia farmacológica supresora de ácido con IBP reduce el riesgo de progresión neoplásica del EB.¹³ Este efecto de quimioprevención también se observó y notificó con otros grupos de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas.^{14,15}

Bibliografía

1. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 220-227.
2. Cadman L, Nelsen EM, Tian J, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for Barrett's esophagus: a population based case control study. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 1074.
3. Murphy TJ, Nason KS, Shaheen NJ, et al. A cross-sectional analysis of the prevalence of Barrett's esophagus in otolaryngology patients with laryngeal symptoms. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1045.
4. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, et al. Prevalence of esophageal motility abnormalities in patients with "true" non-erosive reflux disease, esophagitis, Barrett's esophagus and functional heartburn. Sesión de carteles presentada en

DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1669.

5. Ganz RA, Allen JI, Leon SH. Barrett's esophagus is over-diagnosed in clinical practice: results of the Barrett's esophagus endoscopic reversal (BEER) study. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 164.

6. Tharakan M, Viswanathan P, Zoeb S, et al. Poor compliance with guidelines in the diagnosis and management of Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1064.

7. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.

8. Heuberguer D, Manner H, Ell C, et al. How is early Barrett's cancer diagnosed and treated throughout Western Europe. Results of a survey at 107 university hospitals in 8 western European countries. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1544.

9. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 979-987.

10. Gaddam S, Abrams JA, Coron E, et al. External validation of novel probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) criteria for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Sesión de trabajos orales AGA Distinguished Abstract Plenary presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 588.

11. Singh M, Gupta N, Gaddam S, et al. Can novel probe based confocal laser endomicroscopy (pCLE) criteria improve accuracy for diagnosing dysplasia in Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1544.

12. Singh M, Mathur SC, Gaddam S, et al. Probe based confocal laser endomicroscopy (pCLE) for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: accuracy and interobserver agreement among gastrointestinal pathologists. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 1113.

13. Kastelein F, Spaander M, Biermann K, et al. Proton pump inhibitors and the risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus: results of a large multi-center prospective cohort study. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1072.

14. Kastelein F, Spaander M, Biermann K, et al. Chemoprevention in Barrett's esophagus with non-steroidal anti-inflammatory drugs and statins: results of a large multicenter prospective cohort study. Sesión de trabajos orales AGA Distinguished Abstract Plenary presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 840.

15. Bhutta HY, Clark A, Holt S, et al. Aesophageal cancer: an aetiological investigation into the potential protective effect of statins in the UK General Practice Research Database (GPRD). Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 1018.

Barrett's esophagus

José Luis Tamayo-de la Cuesta ^{1a}

^a Culiacan General Hospital "Dr. Bernardo J. Gastélum".

Article

Barrett's esophagus (BE) is the main known risk factor for esophageal adenocarcinoma (AcE), although there is a huge variation in the reported incidence rate of this progression. This year the results of a multicenter study of a large cohort which included 1204 patients with BE without dysplasia were published. During the follow up period, which averaged 5.52 years (6 644.5 patient-years) AcE an annual incidence of 0.27% (95% CI, 0.17 to 0.43) and an average time to progression of 5.29 years was found. 98.6% of patients with BE without dysplasia was cancer free after five years of monitoring and 97.1% at 10 years. Cancer rates at five and 10 years were 1.4% and 2.9%, respectively. ¹

The male sex, white and older than 50 years are well-established risk factors for EB. In a study of 103 cases of patients diagnosed with metabolic syndrome presented by researchers at the Mayo Clinic in Rochester, which included 103 controls with symptoms of GERD and 103 without symptoms of GERD, it was reported that there is an increased risk of nearly two EB times develop in people with metabolic syndrome, regardless of whether they have or not GER. ²

Many patients with LPR who do not experience typical symptoms of GERD. In a paper presented at this year's DDW, which was studied 296 patients from the otolaryngology with laryngeal symptoms, medical history was obtained, symptom questionnaires were applied and an upper gastrointestinal endoscopy was performed with biopsy in suspected case of EB. EB was identified in 33 patients (11.8%) and the prevalence increased in the subgroup of individuals with isolated symptoms of laryngopharyngeal reflux. The prevalence was higher in men with symptoms of longer history and occupational lung disease carriers. ³

A group of Italian researchers studied the presence of esophageal motor disorders in well-defined groups of patients with non-erosive reflux disease (NERD), functional heartburn (PF), erosive esophagitis (EE) and Barrett's esophagus (BE), and found that the ineffective esophageal motility, causing inadequate clearance of content flowing back into the esophagus, esophageal physiological alteration is observed more frequently in people with EE and EB compared to subjects with NERD and PF. ⁴

There are already several reports in the literature about the considerable frequency with which an erroneous diagnosis of EB, because very often it is confused with intestinal metaplasia of the cardia is established. Last year, at DDW 2010 in New Orleans, a job in which 35% of overdiagnosis of this entity was notified was presented. This year in Chicago, a group composed of 60 experts called *Minnesota Gastroenterology (MNGI)*, ^{five} presented results of a protocol in which three expert endoscopists that group practiced a new upper endoscopy with biopsy of the esophagus, cardia, body and antral 112 patients with a previous diagnosis of EB during endoscopic surveillance protocol. In 30 of the 75 patients (40%) previously diagnosed with EB short segment and one of 27 (3.7%) with long-segment EB, EB diagnosis was not confirmed and was discarded. The overall results of this study show that 37 patients from a cohort of 112 were wrong EB (33% CI, 24.4-42.6%; diagnosis $p = 0.0002$). The findings of this study suggest the need to define better, from the point of endoscopic view, the "gastroesophageal junction" and establish stricter diagnostic criteria and improve the training of endoscopists.

Despite the recommendations of experts from different associations of gastroenterology in the world, for the detection, monitoring and treatment of EB has been observed that there is no attachment expected by specialists to these guidelines. This was confirmed by a paper presented at this year's DDW by Dr. Tharakan et al, ⁶ who applied for various medical forums held in 2010 a survey of 300 US gastroenterologists (87% of respondents), in which the 77% of them correctly defined Barrett's esophagus according to the diagnostic criteria established and published by the American College of Gastroenterology (ACG) in their clinical practice guideline, ⁷ but more than half cited other criteria not included in this guide. The guide also recommends that, in the case of BE without dysplasia, endoscopic follow-up is conducted every three years. This recommendation is carried out only by 55% of respondents. 34% of respondents indicated that performs endoscopy in these cases every one or two years, and 9% replied that his favorite track

interval varies according to the length of the segment. Physicians' income based on productivity "were those significantly more endoscopies performed at intervals of one or two years in patients with BE without dysplasia. If EB without dysplasia, the vast majority of respondents preferred endoscopic surveillance with acid suppressive drug therapy that endoscopic ablation therapy (RFA) (96% vs 7%, p 0.0001), and in the case of EB with low-grade dysplasia (DBG) (74% vs 41%, p 0.0001). For high-grade lesions, 45% selected esophagectomy, whereas 67% prefer endoscopic ablation with RF (p = 0.001), but 12% of respondents answered that in some cases was high-grade dysplasia only endoscopic surveillance. Doctors who prefer ARF rather than esophagectomy for treating DAG tend to be older: 81% of those over 55 years said that he favored the ARF, compared with 47% of younger physicians (p = 0.0004).

In order to meet the current standards used in Western Europe ^{in August} for the diagnosis and treatment of EB, a group of researchers sent a questionnaire of 11 questions to 108 departments of gastroenterology at University Hospitals of eight countries in the European region and received replies from 52 (49%). In 94% of hospitals protocol biopsy of four quadrants and targeting biopsies lesions for 67% used NBI / 65% FICE and techniques combined with Chromoendoscopy (acetic acid and methylene blue). In 63% of hospitals conventional endoscopic ultrasound (EUS) is requested before endoscopic therapy. Endoscopic resection in 98% of centers is practiced and 80% of them use endoscopic argon plasma ablation or (RFA). Photodynamic therapy is only used in 32% of these departments. In the case of a 80 year old with adeno-carcinoma limited to the mucosa, 100% perform endoscopic ablation, but if the patient is 50 years of age, 87% treated endoscopically. If the injury is "multifocal" 15% recommend esophagectomy in patients 80 years and 63% in patients 50 years. In light of the results of this survey, there is no doubt that endoscopic ablation therapy is at present the standard for the treatment of early esophageal adenocarcinoma and controversy persists in the case of multifocal lesions. The vast majority of the departments of gastroenterology and endoscopy of the university hospitals in Western Europe and has advanced endoscopic technology and high resolution.

The confocal laser endomicroscopy (CLE) provides real-time microscopic visualization of the gastrointestinal mucosa, which makes possible an endoscopic approach for histological evaluation of Barrett's esophagus and esophageal cancer related to it. A special endoscope with this integrated technology (Ecc) and even more recent date was available a probe compatible with traditional endoscopes (pLCE). At present classifications have been developed using this technology, as the classification of Mainz, ^{September} and validated criteria to distinguish Barrett's esophagus with neoplasia of EB and without it; and it has been found that there is a good degree of concordance of the findings published among experts who use it.^{10,11} Several studies have demonstrated a high level of detection of neoplasia in Barrett's esophagus by CLE.¹² By Furthermore, this technology can be used to guide therapy endoscopic apply. In addition, they are currently developing other advanced systems for detection of neoplasia in real time as well as searching for peptides and antibodies directed towards neoplasia as "white" or objective.

Current measures for the prevention of esophageal adenocarcinoma (AcE) related to EB have focused in particular on the detection and endoscopic reversal of high-grade dysplasia and early adenocarcinoma. During the DDW in Chicago results of studies supporting the acid-suppressing drug therapy LBP reduces the risk of neoplastic progression of EB were presented.¹³chemoprevention This effect was also observed and reported with other groups of drugs such as NSAIDs and statins.^{14,15}

Correspondence:

Blvd. Alfonso G. Calderón No. 2193-A, Office 606B, Three Rivers Urban Development, PO Box 80020, Culiacan, Sinaloa. **Email:** gastrotamayo@gmail.com

Bibliography

1. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Nondysplastic Patients With Barrett 's esophagus Have Risks for Developing low dysplasia or esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 220-227.
 2. Cadman L, EM Nelsen, Tian J, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for Barrett's esophagus: a case study based population control. Oral Session AGA Research papers presented at DDW 2011 Forum; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 1074.
- Murphy TJ, Nason KS, Shaheen NJ, et al. A cross-sectional analysis of the prevalence of esophagus in laryngology patients Barrett's With laryngeal symptoms. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to

10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1045.

Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, et al. Prevalence of esophageal motility abnormalities in patients with "true" non-erosive reflux disease, esophagitis, Barrett's esophagus and functional heartburn. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1669.

5 .Ganz RA, Allen JI, Leon SH. Barrett's esophagus is over-diagnosed in clinical practice: results of the Barrett's esophagus endoscopic reversal (BEER) study. Oral Session AGA Research papers presented at DDW 2011 Forum; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 164.

6 .Tharakan M, Viswanathan P, Zueb S, et al. With Poor compliance guidelines in the diagnosis and management of Barrett's esophagus. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1064.

7 .Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.

8 .Heuberguer D, Manner H, Ch Ell, et al. How is cancer early Barrett's diagnosed and Treated THROUGHOUT Western Europe. Results of a survey at 107 university hospitals in eight western European country clubs. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Sa 1544.

9 .Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and Associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 979-987.

10 .Gaddam S, Abrams JA, Coron E, et al. External validation of novel probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) criteria for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. AGA oral work session Distinguished Abstract Plenary presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 588.

11 .Singh M, Gupta N, Gaddam S, et al. Can novel probe based confocal laser endomicroscopy (pCLE) improve increase accuracy criteria for diagnosing dysplasia in Barrett's esophagus. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1544.

12 .Singh M, SC Mathur, Gaddam S, et al. Probe based confocal laser endomicroscopy (pCLE) for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: accuracy and interobserver agreement Among gastrointestinal pathologists. Oral Session AGA Research papers presented at DDW 2011 Forum; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 1113.

13 .Kastelein F, M Spaander Biermann K, et al. Proton pump inhibitors and the risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus: results of a large multi-center prospective cohort study. Poster session presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1072.

.Kastelein F, M Spaander Biermann K, et al. Chemoprevention in Barrett's esophagus With non-steroidal anti-inflammatory drugs and statins: results of a large multicenter prospective cohort study. Sign oral work AGA Distinguished Abstract Plenary presented at DDW 2011; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 840.

15 .Bhutta HY, Clark A, Holt S, et al. Esophageal cancer: an aetiological investigation into the potential protective effect of statins in the UK General Practice Research Database (GPRD). Oral Session AGA Research papers presented at DDW 2011 Forum; May 7 to 10; Chicago, IL, USA. Abstract 1018.

Complete cure of Barrett's Esophagus with low and high grade dysplasia through a combination of Focal Duette® Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation: Case report and literature review

Mario Rey Ferro, MD,¹ Raúl Eduardo Pinilla M, MD.²

¹ Specialist in Gastrointestinal Surgery and Endoscopy at the National Cancer Institute, Clínica de Mary, and the Clínica de la Mujer Bogotá in Bogotá, Colombia
reyfero1@gmail.com

² General Practitioner from Universidad El Bosque, General Surgeon from Hospital Universitario de la Samaritana y Pontificia Universidad Javeriana, Endoscopist and Gastroenterologist from Hospital San José and the Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud in Bogotá, Colombia
Minimally Invasive Gastrointestinal Surgery from José Joaquín Aguirre Hospital at the Universidad de Chile, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Catalonia, Spain
radpisa@hotmail.com

Abstract

The management of Barrett's esophagus (BE) and dysplastic and neoplastic changes associated with it has changed with the recent advent of techniques such as endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation. These two techniques have been added to the repertoire for managing this complication of gastroesophageal reflux disease because of their high levels of safety combined with the rarity of complications resulting from them. We report a case of Barrett's esophagus and associated dysplasia which was managed first with a sequence of mucosal resection of large lesions followed by radiofrequency ablation. Complete eradication of dysplasia and intestinal metaplasia was achieved.

Keywords

Barrett's esophagus, radiofrequency ablation, endoscopic mucosal resection, treatment.

Received: 03-08-12
Accepted: 16-04-13

Since its initial description more than 60 years ago by the Australian surgeon Norman Rupert Barrett, Barrett's esophagus has become one of the most fearful consequences of gastroesophageal reflux. This replacement of the columnar epithelium in the esophagus is confirmed when a biopsy finds the presence of intestinal metaplasia which has the risk of developing into adenocarcinoma. This condition remains a challenge for physicians and surgeons (1). Increased incidence esophageal adenocarcinoma of up to 400% has been reported. This finding has prompted development of multiple strategies to reduce the progression of this disease (2, 3). The risk of developing adenocarcinoma from Barrett's epithelium is 0.5% per year, (4) but this to 1.6% per year for low grade dysplasia (5) up to 6% per year for high grade dysplasia (6). There is no doubt that this condition needs specific follow-up which is offered to patients according to initial endoscopic findings in order to monitor and characterize the appearance dysplasia and to determine the type of treatment

(7). Traditionally, surgery has been considered the treatment of choice for high grade dysplasia, but the not insignificant morbidity and mortality rates have motivated investigation into new nonsurgical treatments that might be able to decrease the number of complications without endangering long time results for patients. The Duette Multiband Mucosectomy Kit (Cook Ireland Ltd, Limerick, Ireland) is easily applicable to esophageal dysplasia (Figure 1) and has minimal complications which have made this procedure increasingly popular (8). Radiofrequency ablation (RFA) is a technique which ablates the lesion by heating the tissues. It has the advantage of penetrating only through the mucosa because it is automatically controlled by an impedance based feedback loop (9).

The HALO system (BARRX Medical, Inc., Sunnyvale, CA) is composed of 2 different ablation systems. The HALO 360 performs circumferential radiofrequency ablation and the HALO 90 performs focal ablation which can

be used for primary treatment of short segments of EB or for secondary of focal residual lesions. The HALO 360 ablation catheter has a generator and a 3 cm bipolar electrode located in the external surface of a balloon which has 5 possible diameters (22 mm, 25 mm, 28 mm, 31 mm and 34 mm). The ablation catheter is inflated with a pedal while the radiofrequency is released by the electrode. For circumferential ablation, two applications of radiofrequency of 10-12 J/cm² and 40W/cm² are adequate for ablation of the thickness of the mucosa. The HALO 90 consists of an electrode with a 20 x 13mm surface attached over the end of the endoscope. The recommended potencies with this catheter are 2 applications of 12-15 J/cm² and 40W/cm². For the 2 types of catheters, the generator releases the radiofrequency at a predetermined density which reaches a uniform penetration in the tissue of 1000 microns that does not depend on the operator. With this method it is possible to destroy all epithelial layers, the lamina propria and part of the muscularis mucosae without damaging the submucosa (Figure 2) (9, 10).



Figure 1. Duette™ Multi-Band Mucosectomy device.

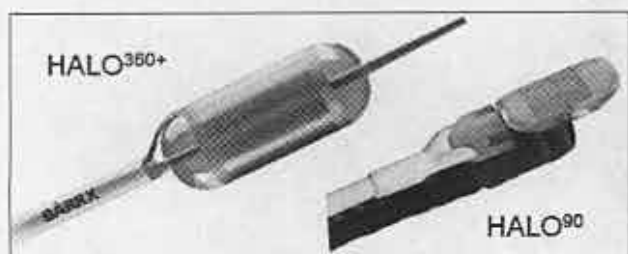


Figure 2. Halo 360 degree and Halo 90 degree.

We present the first case in our country of complete eradication of Barrett's esophagus and high and low dysplasia with the treatments described above.

CASE REPORT

The patient is a 58 year old man who had been an occasional smoker until 19 years ago. Patient is a social drinker who

was diagnosed with grade B esophagitis and 7 cm (30 to 37 cm) Barrett's esophagus in 2000. He had a 3 cm hiatal hernia associated with symptoms of pyrosis and intermittent hoarseness and coughing (Figure 3). Patient was treated with continuous administration of proton pump inhibitors to control symptoms and esophagitis. An endoscopic examination in 2002 identified Barrett's esophagus without elevated or sunken lesions. Biopsies showed low grade dysplasia which persisted until March 2007. An examination in August 2007 showed grade CA dysplasia in situ. Patient was referred to one of the authors (M.R.F) who checked the histological slides with 3 pathologists to confirm the diagnosis of high grade dysplasia. In November 2007 endoscopy with magnification and NBI (Narrow Band Imaging) was performed with patient under deep sedation to take direct biopsies. Each centimeter of the metaplastic epithelium was evaluated in a helical form. Three areas of dysplasia were identified. One was a small modulated area of 1mm. Images were taken pictures of each suspicious area and of the biopsy sites. Biopsies were placed in separate flasks which were marked for identification with locations in centimeters and the time that the samples were taken. Three areas with low grade dysplasia were confirmed as lesions with neovascularization and mucosal dysplasia identified through endoscopic NBI. One area of high grade dysplasia was found in an elevated lesion of 1 mm (Figures 4-7). In February 2008 multiple mucosectomy with suction and elastic band ligation was performed together with resectioning using the Duette system to completely remove the lesions in six 1.2 cm diameter segments. Pathology results for all biopsies had negative margins (Figure 8, 9). One month later endoscopic examination showed adequate healing (Figure 10). Later examinations identified three islets of Barrett's esophagus which progressed to low grade dysplasia over the next three years. In September 2011 a point focus of high grade dysplasia without elevated lesions was identified (Figures 11-14). On November 10, 2011 radiofrequency ablation using the HALO 360 degree system was performed with the patient under deep sedation. A 6 cm (33 to 40 cm) area of Barrett's esophagus had been found in an esophagus that was 3.1 cm in diameter. A 28mm balloon was used for ablation since the 30 cm balloon would have extended to the gastric creases of the hernia. The fibrin was removed with a cup and then the device was used without complications (Figures 15 and 16). Patient was put on a liquid diet followed by a soft and analgesic treatment for 3 days. Since the procedure the patient has had follow-up examinations every 3 months at which the protocol calls for biopsies every 2 cm. 16 biopsies taken from the first follow-up and 12 biopsies taken from the second follow-up showed only mild esophagitis or normal mucosa thus confirming complete eradication of Barrett's esophagus and both low and high grade dysplasia (Figures 17-19).

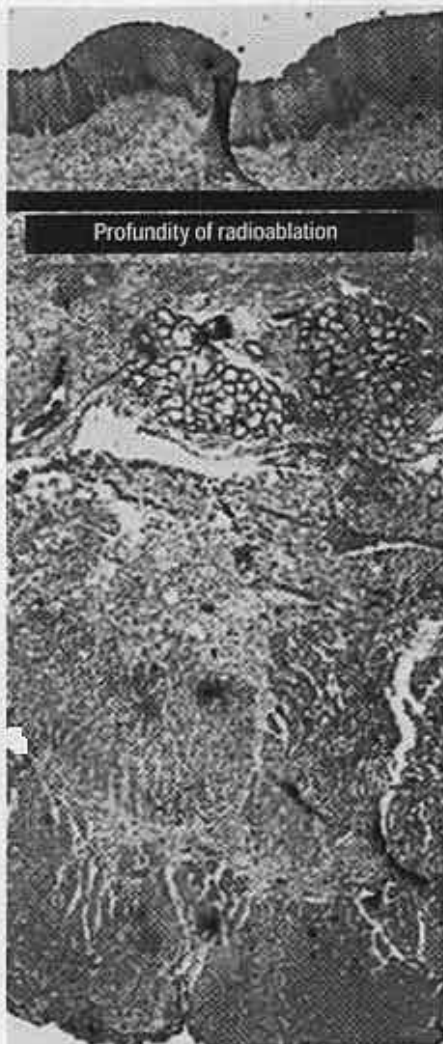


Figure 3. Profundity of radiofrequency ablation effect with Halo system.

DISCUSSION

Barrett's esophagus is considered to be a pre-malignant lesion. Patients have risks of 10 to 150 times that of the general population of developing esophageal cancer. Level of risk depends on whether or not dysplasia is present, and on the grade dysplasia (11-13). Current recommendations for patients with Barrett's esophagus include esophagogastroduodenoscopy plus biopsies from 4 quadrants every 2 cm of the columnar epithelium every 3 to 5 years when dysplasia is absent. Biopsies should be taken every 6 to 12 months in cases with low grade dysplasia and every 3 months in cases of high grade dysplasia that have not been eradicated (7). Indisputably the treatment outlined above has important costs. This is also true for studies of biomarkers to improve diagnosis of low grade dysplasia and deter-

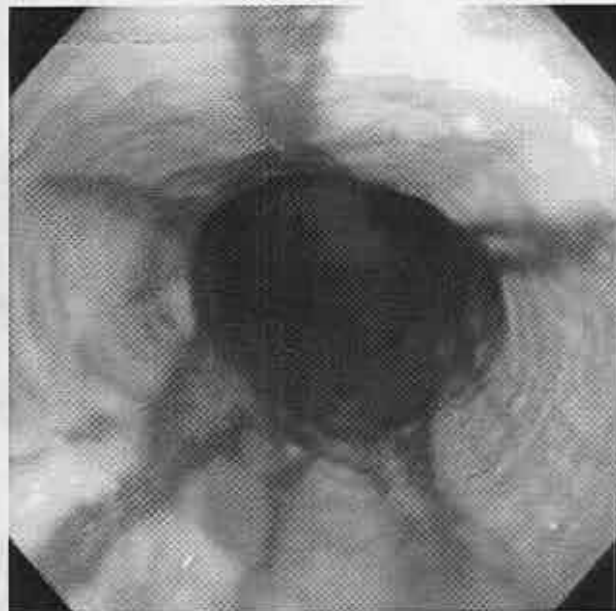


Figure 4. Initial endoscopic evaluation: Barrett's esophagus of long segment associated with hiatal hernia.

mine disease progression through estimation of aneuploidy although this method has not yet been approved for routine use (14).

Although esophagectomies are commonly accepted for management of patients with both high grade dysplasia and Barrett's esophagus, they have a 50% morbidity rate and 5% surgical mortality rate even at medical centers with great amounts of experience in this type of procedures (15,16). The most recent reports show that only 12% of these surgical specimens have invasive adenocarcinoma while it has also been demonstrated that surgical treatment and endoscopic treatment of this type of patients have the same survival rates (17,18). Since m1 and m2 intramucosal lesions in these patients have no possibility of lymph node involvement, since m3 lesions involve the lymph nodes in only 4% of cases, less invasive endoscopic resection could be a valid alternative for treatment of this condition (19).

Focal endoscopic resection of the mucosa has obtained complete remission in 97% to 100% of patients with high grade dysplasia and carcinoma in situ with 5 year survival rates of 84% to 98% (20-22). Recurrences or meta-chronic lesions reported in 21.5% of these patients can also be managed this way (23). Management of metaplastic esophageal mucosa through circumference resection has achieved complete eradication in up to 97.5% of cases (24, 25). Even though endoscopic resection of the submucosa has shown better data than conventional mucosal resection techniques with respect to margins free of metaplastic tissue, endoscopic resection is a technically demanding



Figure 5. Endoscopic view with NBI (Narrow Band Imaging) of Barrett's esophagus with low grade dysplasia.



Figure 8. Endoscopic view with biopsy of elevated lesion.



Figure 6. Endoscopic view with NBI of low grade dysplasia with neovascularization.



Figure 9. Endoscopic view with positioning of multiband mucosectomy with Duette.



Figure 7. Endoscopic view with magnification and NBI that shows elevated 1mm lesion with high grade dysplasia.



Figure 10. Final endoscopic view after resection of macroscopic lesions through multiple mucosectomy with Duette.

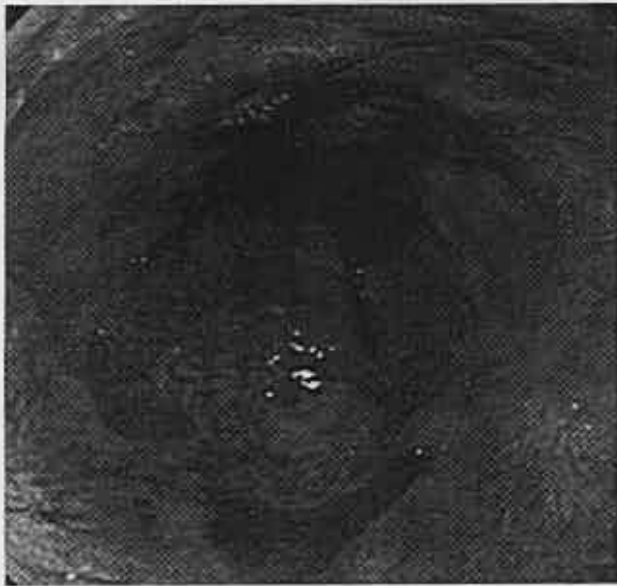


Figure 11. Endoscopic view with NBI from follow-up subsequent to multiple mucosectomy that evidence granulation and decrease of Barrett's epithelium.

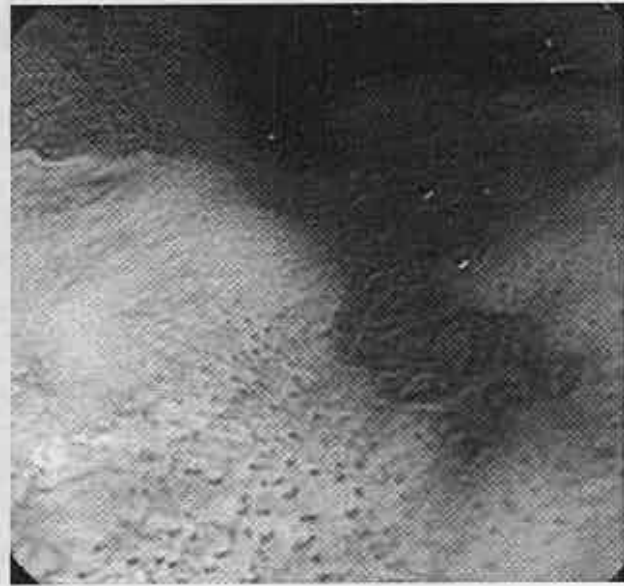


Figure 13. Endoscopic view of reed with low grade dysplasia.



Figure 12. Endoscopic view of residual islets with low grade dysplasia.

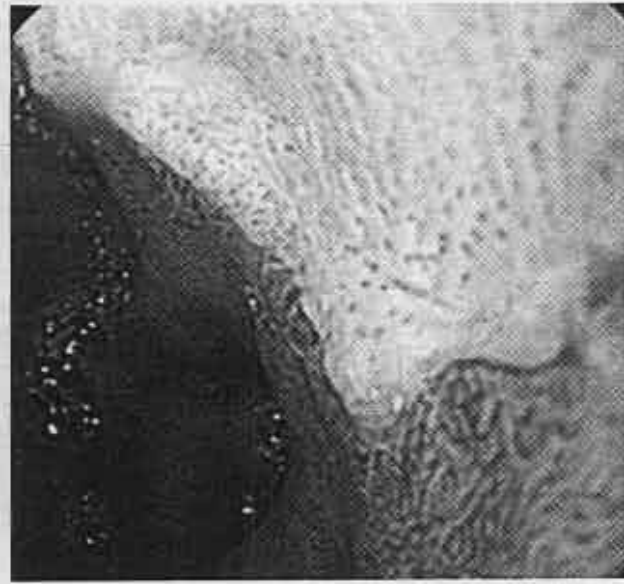


Figure 14. Endoscopic view of zone with high grade dysplasia.

technique which presents frequent major complications when used for the eradication of Barrett's esophagus. The principal disadvantages of circumferential resections or those covering more than 75% of the diameter are high frequency of stenosis which require dilatation, bleeding, and in the case of submucosal endoscopic resections a higher incidence of perforations with low applicability in the west (26-28).

Ablation has a demonstrated impact on the development of adenocarcinoma avoiding 1 case out of every 20 patients with high grade dysplasia (29). The use of the Nd-YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) lasers, photodynamic therapy and cryotherapy have demonstrated their capacity to eliminate dysplastic mucosa as well as remaining metaplastic mucosa in BE, but they have two undesirable effects. The first is the impossibility of collec-

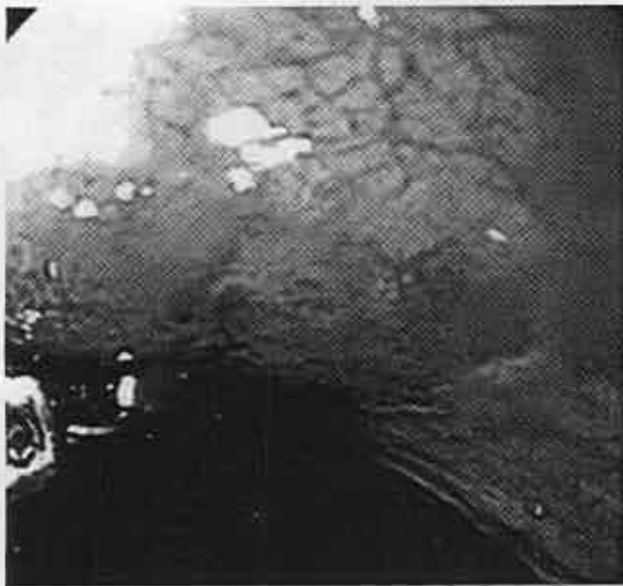


Figure 15. Endoscopic view of zone with low grade dysplasia.

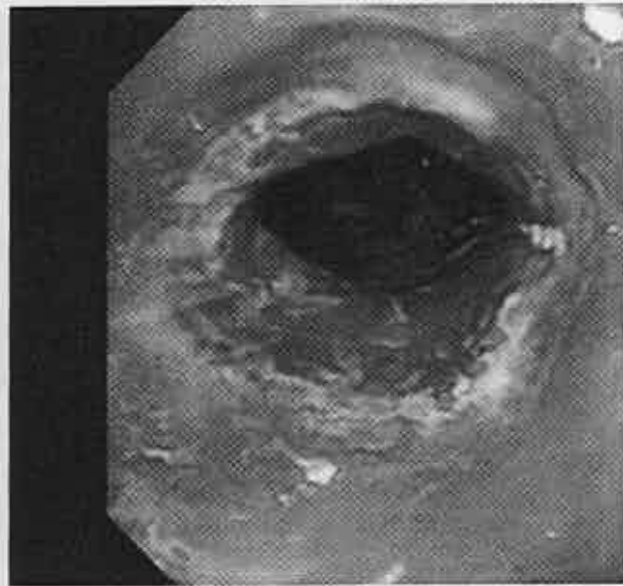


Figure 17. Endoscopic view of radiofrequency ablation in distal Barrett's Esophagus.

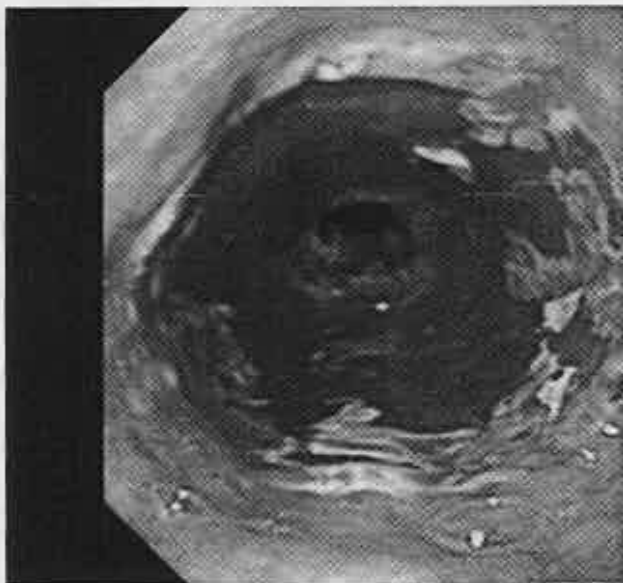


Figure 16. Endoscopic view of radiofrequency ablation in proximal Barrett's Esophagus.



Figure 18. Endoscopic view 1 month after radiofrequency ablation.

tion of tissue which has the consequence of preventing oncological confirmation. The second is the high incidence of stenoses subsequent to treatment (30, 31). In addition there can be complications such as photosensitization and development of metaplasia with dysplasia under the regenerated epithelium (32).

La ARF ha demostrado ser un método efectivo erradicando la mucosa pre-maligna con una duración sostenida en el tiempo (2 a 5 años) y escasa presentación de metapla-

sia bajo el epitelio regenerado, así mismo ha mostrado tener una baja frecuencia de complicaciones como estenosis o sangrado e incluso ya se cuenta con estudios que sugieren dicho procedimiento como costo-efectivo al compararlo con el seguimiento endoscópico en pacientes seleccionados (33-39).

Radiofrequency ablation has demonstrated itself to be an effective method for eradicating the pre-malign mucosa for sustained periods of two to five years with limited occu-

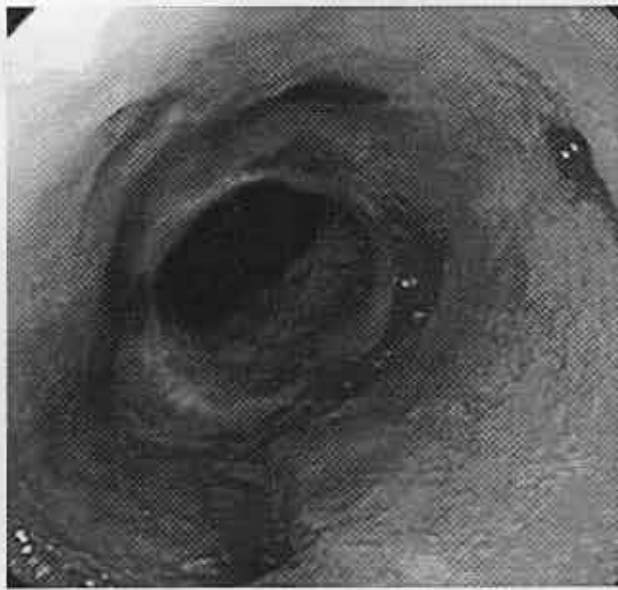


Figure 19. Endoscopic follow-up six months after treatment biopsies taken every 2 centimeters showing resolution of both Barrett's Esophagus and dysplasia.

rences of metaplasia under the regenerated epithelium. Similarly, it has shown a low frequency of complications such as stenosis or bleeding. There are even studies that suggest that this procedure is more cost-effective than endoscopic follow-up for selected patients (33-39).

This has motivated the development of a technique combining resection of focal mucosa with the Duette type device followed by radiofrequency ablation of BE (40). This offers benefits similar to surgical management for eradication of metaplastic tissue, eliminating the possibility of metachronic lesions and avoiding wide resection of the mucosa. It has good results in terms of long term disappearance of the metaplastic mucosa (23, 26, 35, 36, 41-44).

The case reported herein is the first in our country with endoscopic and pathological demonstration of 7 cm BE with

both high and low grade dysplasia. Both types of dysplasia were completely eradicated as confirmed by normal esophageal mucosa found in follow-up examinations which once again confirms the favorability of this combined approach.

R.E. Pouw's retrospective study of 169 patients with average 32 months follow up showed the superiority of combined management for resection of visible lesions associated with RFA for complete eradication of Barrett's mucosa. The study showed absence of Barrett's mucosa in the short and medium term and a low recurrence rate of 6% in cases of BE without dysplasia. The study showed a complete response in 100% of cases of carcinoma in situ (35). In addition this technique resulted in a lower frequency of complications such as perforations and stenosis than did circumferential mucosal resections.

All of the above points toward taking combined therapy into consideration for multiple reasons. First, focal mucosal resection of visible lesions provides a surgical piece which is evaluable to the pathologist and which provides the security of correct oncological management. Second, it avoids complications derived from extensive circumferential mucosal resections and the complication of stenosis with respect to the submucosa. Third, the incidence of Barrett's mucosa under the regenerated epithelium is practically nonexistent, unlike for other ablative therapies. Fourth, it offers the possibility of eradicating all Barrett's epithelium thus limiting the appearance of synchronous or metachronous lesions and providing for integral management of the situation. Studies of RFA combined with mucosal resection prior to appearance of visible lesions have shown this technique to be safe and efficient. Follow-up periods up to 60 months have shown eradication rates of intestinal metaplasia of 54% to 100%, eradication of dysplasia from 79% to 100%, frequency of buried glands from 0% to 5.1% and frequency of stenosis from 0% to 14% subsequent to this type of treatment (Table 1).

Given that this combined therapy has been demonstrated to be safe and effective for the treatment of Barrett's

Table 1. Summary of studies that include endoscopic resection combined with radiofrequency ablation.

Study	Number of patients (Combined therapy)	Average follow-up (months)	CR-IM	CR-D	CR-HGD	Buried glands	Patients with stenosis
Ganz, 2008	142 (24)	12	54%	80%	90%	0%	1
Sharma, 2009	63(5)	24	79%	95%	79%	0%	1
Pouw, 2010	24(24)	22	96%	100%	100%	0%	1
Van Vilsteren, 2011	47(22)	24	96%	96%	NR	0%	3
Okoro, 2012	90(44)	20	43%	76%	NR	NR	6

CR-IM= Complete response of Intestinal Metaplasia; CR-D= Complete response of Dysplasia; CR-HGD= Complete response of high grade Dysplasia (36;45-48).

esophagus associated with high grade dysplasia, we ask ourselves whether we should continue waiting in the face of this cancer precursor, or if to the contrary – we should remember our experience with resection of colorectal polyps and use this type of management for select patients with Barrett's esophagus and low grade dysplasia. If we do we will avoid complications derived from circumferential mucosal resections including the risk of future development of synchronous and metachronous lesions in the pre-malignant epithelium in cases when eradication is incomplete and including performing radical surgery required when there is a diagnosis of reappearance of neoplasia.

REFERENCES

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950; 38(150): 175-82.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(2): 235-56.
- Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2548-56.
- 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(5): 566-72.
- Wani S, Mathur S, Sharma P. How to manage a Barrett's esophagus patient with low-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 27-32.
- Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3): 394-8.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 1084-91.
- 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(6): 847-52.
- 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(6): 1002-10.
- 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(4): 560-9.
- Murray L, Watson P, Johnston B, Sloan J, Mainie IM, Gavin A. Risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: population based study. *BMJ* 2003; 327(7414): 534-5.
- Jankowski JA, Perry I, Harrison RF. Gastro-oesophageal cancer: death at the junction. *BMJ* 2000; 321(7259): 463-4.
- Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96(5 Pt 1): 1249-56.
- Moyes LH, Going JJ. Still waiting for predictive biomarkers in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2011; 64(9): 742-50.
- Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996; 224(1): 66-71.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347(21): 1662-9.
- Zehetner J, DeMeester SR, Hagen JA, Ayazi S, Augustin F, Lipham JC, et al. Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(1): 39-47.
- Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, III, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1226-33.
- Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, Hart JA, Lin S, Naylor K, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(2): 159-64.
- 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(1): 3-10.
- Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57(9): 1200-6.
- May A, Gossner L, Pech O, Muller H, Vieth M, Stolte M, et al. Intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus (SSBE): curative treatment using local endoscopic treatment techniques. *Endoscopy* 2002; 34(8): 604-10.
- 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(5): 359-69.
- Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010; 59(9): 1169-77.
- Chennat J, Konda VJ, Ross AS, de Tejada AH, Noffsinger A, Hart J, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma—an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(11): 2684-92.

26. 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(7): 1449-57.
27. 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(7): 854-9.
28. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011; 141(2): 460-8.
29. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, Westhoff B, Slehris S, Bansal A, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 502-13.
30. Brandt LJ, Kauvar DR. Laser-induced transient regression of Barrett's epithelium. *Gastrointest Endosc* 1992; 38(5): 619-22.
31. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 1-7.
32. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1): 23-9.
33. Das A, Wells C, Kim HJ, Fleischer DE, Crowell MD, Sharma VK. An economic analysis of endoscopic ablative therapy for management of nondysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2009; 41(5): 400-8.
34. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11): 1899-908.
35. Lyday WD, Corbett FS, Kuperman DA, Kalvaria I, Mavrelis PG, Shughoury AB, et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: outcomes of 429 patients from a multicenter community practice registry. *Endoscopy* 2010; 42(4): 272-8.
36. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1): 23-9.
37. Shaheen NJ, Frantz DJ. When to consider endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(4): 361-6.
38. Shand A, Dallal H, Palmer K, Ghosh S, MacIntyre M. Adenocarcinoma arising in columnar lined oesophagus following treatment with argon plasma coagulation. *Gut* 2001; 48(4): 580-1.
39. Van Laethem JL, Peny MC, Salmon I, Cremer M, Deviere J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2000; 46(4): 574-7.
40. 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(6): 847-52.
41. Beaumont H, Gondrie JJ, McMahon BP, Pouw RE, Gregersen H, Bergman JJ, et al. Stepwise radiofrequency ablation of Barrett's esophagus preserves esophageal inner diameter, compliance, and motility. *Endoscopy* 2009; 41(1): 2-8.
42. 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(10): 781-9.
43. 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(5): 370-9.
44. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, van Gulik TM, Krishnadath KK, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(10): 1627-36.
45. Sharma VK, Jae KH, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 310-7.
46. Okoro NI, Tomizawa Y, Dunagan KT, Lutzke LS, Wang KK, Prasad GA. Safety of prior endoscopic mucosal resection in patients receiving radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(2): 150-4.
47. 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(1): 35-40.
48. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, Alvarez HL, Sondermeijer CM, Visser M, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011; 60(6): 765-73.

Erradicación total de esófago de Barrett con displasia de bajo y alto grado por medio de terapia combinada con resección mucosa focal con Duette y ablación por radiofrecuencia: Reporte de caso y revisión de la literatura

Complete cure of Barrett's Esophagus with low and high grade dysplasia through a combination of Focal Duette® Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation: Case report and literature review

Mario Rey Ferro, MD,¹ Raúl Eduardo Pinilla M, MD.²

¹ Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Clínica de Marly, Clínica de la Mujer. e-mail: reyferro1@gmail.com

² Médico General, Universidad El Bosque. Cirujano General, Hospital Universitario de la Samaritana y Pontificia Universidad Javeriana. Gastroenterólogo y Endoscopista Digestivo, Hospital San José y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia. Cirujano Gastrointestinal mínimamente invasivo, Hospital José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile, Institut Clinic de Malalties Digestives i Metabòliques del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. e-mail: radpisa@hotmail.com

Fecha recibida: 03-08-12
Fecha aceptado: 15-04-13

Resumen

El manejo del esófago de Barrett (EB) y sus cambios displásicos y neoplásicos asociados se han modificado con el advenimiento de técnicas endoscópicas como la resección mucosa y recientemente la ablación con radiofrecuencia (ARF). Tanto la seguridad como las escasas complicaciones de estas dos técnicas han ocasionado que sean incluidas en el repertorio para el manejo de esta complicación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se reporta un caso de esófago de Barrett asociado a displasia que se manejó de forma secuencial con resección mucosa de lesiones macroscópicas y posteriormente fue sometido a ablación por radiofrecuencia logrando erradicación completa de la displasia y la metaplasia intestinal.

Palabras clave

Esófago de Barrett, ablación por radiofrecuencia, resección mucosa endoscópica, tratamiento.

Abstract

The management of Barrett's esophagus (BE) and dysplastic and neoplastic changes associated with it has changed with the recent advent of techniques such as endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation. These two techniques have been added to the repertoire for managing this complication of gastroesophageal reflux disease because of their high levels of safety combined with the rarity of complications resulting from them. We report a case of Barrett's esophagus and associated dysplasia which was managed first with a sequence of mucosal resection of large lesions followed by radiofrequency ablation. Complete eradication of dysplasia and intestinal metaplasia was achieved.

Keywords

Barrett's esophagus, radiofrequency ablation, endoscopic mucosal resection, treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción inicial hace más de 60 años por el cirujano australiano Norman Rupert Barrett, el esófago de Barrett (EB) es una de las consecuencias más temidas del reflujo gastroesofágico; este reemplazo con epitelio

columnar del esófago confirmado con medio de biopsia por la presencia de metaplasia intestinal y el consecuente riesgo de desarrollar adenocarcinoma continúa siendo un reto para clínicos y cirujanos (1). El aumento indiscutible de la incidencia de adenocarcinoma del esófago ha sido reportado de hasta 400% lo que ha impulsado el desarrollo

de múltiples estrategias encaminadas a intentar disminuir dicha progresión (2, 3). El riesgo de desarrollar adenocarcinoma sobre un epitelio de Barrett es de 0,5% por año (4) y aumenta, según el grado de displasia, ascendiendo a 1,6% por año en las de bajo grado (5) y de 6% en los casos de alto grado (6). No hay duda de que dicha condición amerita un seguimiento específico, el cual se brinda según los hallazgos endoscópicos iniciales, para de esta forma vigilar la aparición de displasia, caracterizando la misma y determinando así el tipo de tratamiento a utilizar (7). Tradicionalmente, el tratamiento quirúrgico de la displasia de alto grado se ha considerado de elección con una morbimortalidad nada despreciable, lo que ha ocasionado que se investigue acerca de nuevas terapias no quirúrgicas encaminadas a disminuir las complicaciones sin comprometer el resultado a largo plazo de los pacientes.

El sistema Duette (Cook Ireland Ltd, Limerick, Ireland) para realizar mucosectomía múltiple (figura 1) con bandas de caucho es fácilmente aplicable en lesiones displásicas esofágicas, con una mínima frecuencia de complicaciones lo que ha ocasionado la popularización de su utilización (8). La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica basada en la lesión térmica por calor de los tejidos con la ventaja de penetrar únicamente hasta la mucosa al controlarse automáticamente por impedanciometría (9).



Figura 1. Dispositivo Duette® Multi-Band Mucosectomy.

Por otra parte, el sistema HALO (BARRX Medical, Inc., Sunnyvale, CA) consta de 2 sistemas de ablación diferentes: el HALO360 para realizar una radioablación circunferencial y el HALO90 para la focal (bien para tratamiento primario de segmentos cortos de EB o secundario de lesiones focales residuales). 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 infla con ayuda de un pedal y al mismo tiempo se libera la radiofrecuencia por el electrodo. Para la ablación circunferencial, 2 aplicaciones de

radiofrecuencia a 10-12 J/cm² y 40W/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 13mm que se acopla sobre el extremo del endoscopio. La potencia que se aconseja con este catéter son 2 aplicaciones de 12-15 J/cm² y 40W/cm². Para los dos 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 (figura 2), sin lesionar la submucosa (9, 10).

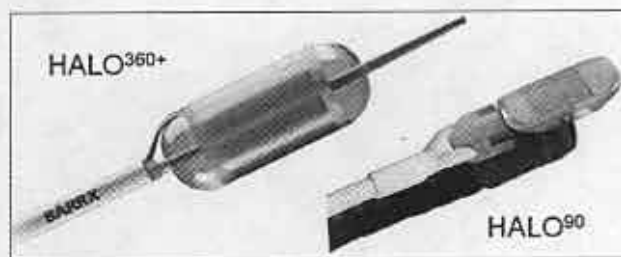


Figura 2. Dispositivo Halo de 360 y 90 grados.

Presentamos el primer caso en nuestro país de erradicación completa del esófago de Barrett y displasia de alto y bajo grado con las terapias anteriormente descritas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 58 años, fumador ocasional hasta hace 19 años, bebedor social, quien tenía diagnóstico de esofagitis grado B y esófago de Barrett desde el año 2000 de 7 cms (30 a 37 cms) con hernia hiatal de 3 cms asociado a síntomas de piro-sis, carraspeo y tos intermitente (figura 3). Se inició terapia con inhibidor de bomba en forma continua logrando controlar los síntomas y la esofagitis; en control endoscópico de 2002 se identificó esófago de Barrett sin lesiones elevadas o deprimidas, se tomaron biopsias y se encontró displasia de bajo grado la cual persistió hasta marzo de 2007, posteriormente, en nuevo control en agosto de 2007, se demostró displasia de alto grado - CA in situ motivo por el cual fue remitido a la consulta de uno de los autores (MRF), se revisaron las placas histológicas en junta de patología con 3 patólogos, confirmando displasia de alto grado; en noviembre de 2007 se realiza endoscopia con magnificación y NBI (Narrow Band Imaging) bajo sedación profunda para realización de biopsias dirigidas valorando detalladamente cada centímetro del epitelio metaplásico en forma helicoidal identificando 3 áreas de displasia, una de ellas con pequeña nodulación de 1 mm; se tomaron fotos de cada

área sospechosa y del sitio de las biopsias las cuales fueron enviadas en frasco aparte marcándose localización en cms y hora del reloj de cada una de ellas. Se confirmaron 3 áreas de displasia de bajo grado (lesiones con neovascularización y displasia mucosa en endoscopia con NBI) y una de alto grado asociada a la lesión elevada de 1 mm (figuras 4 a 7). En febrero de 2008, fue llevado a mucosectomía múltiple con succión, ligadura con banda elástica y sección con asa mediante el sistema Duette resecando en forma completa las lesiones por medio de 6 segmentos de 1,2 cm de diámetro con igual resultado de patología a las de las biopsias con márgenes negativos (figuras 8 y 9). Un mes después se realizó endoscopia de control identificando una adecuada cicatrización (figura 10). Controles posteriores identificaron 3 islotes de esófago de Barrett que a los 3 años de control progresaron a displasia de bajo grado; sin embargo, en septiembre de 2011 se encontró un foco de displasia de

alto grado sin lesiones elevadas (figuras 11 a 14). El 10 de noviembre de 2011 fue llevado a ARF de 360 grados con el sistema Halo, bajo sedación profunda, se realizaron las mediciones encontrando Barrett de 6 cm (33 a 40 cm), se realizó medición del diámetro esofágico encontrando 3,1 cm por lo cual se realizó ablación con un balón de 28 mm desde los 30 cm hasta los pliegues gástricos de la hernia, se removió la fibrina con una copa y posteriormente se aplicó nuevamente el dispositivo sin complicaciones (figuras 15 y 16). Se dejó dieta líquida y luego blanda asociada a analgésicos por 3 días. Posterior al procedimiento se ha controlado por 6 meses cada 3 meses con protocolo de toma biopsias cada 2 cm con 16 y 12 biopsias que muestran únicamente esofagitis leve o mucosa normal comprobando erradicación completa de esófago de Barrett y de las displasias de bajo y alto grado (figuras 17 a 19).

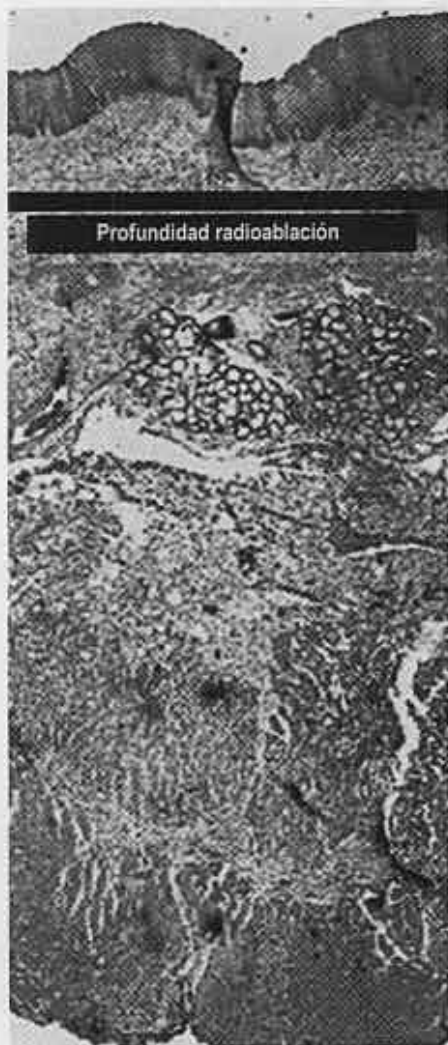


Figura 3. Profundidad de efecto radioablativo con sistema Halo.

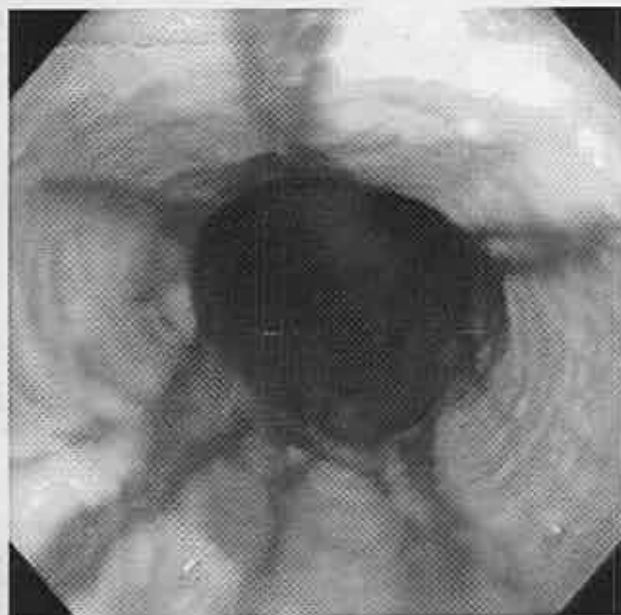


Figura 4. Evaluación endoscópica inicial Esófago de Barrett de segmento largo asociado a hernia hiatal.

DISCUSIÓN

El EB se considera una lesión premaligna con un riesgo de 10 a 150 veces mayor de desarrollar cáncer esofágico que la población general, el cual depende de la presencia y el grado de displasia (11-13). Las recomendaciones actuales de seguimiento en pacientes con esófago de Barrett incluyen esofagogastroduodenoscopia más biopsia en 4 cuadrantes cada 2 cm de extensión del epitelio columnar cada 3 a 5 años en ausencia de displasia, cada 6 a 12 meses en caso de displasia de bajo grado y cada 3 meses en caso de displasia de alto grado sin erradicación (7), indiscuti-

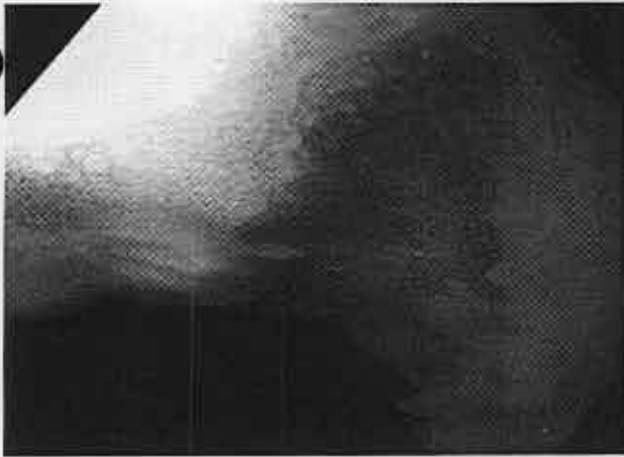


Figura 5. Visión endoscópica con NBI (Narrow Band Imaging). Esófago de Barrett con displasia de bajo grado.



Figura 8. Visión endoscópica realización de biopsia de lesión elevada.



Figura 6. Visión endoscópica con NBI displasia de bajo grado con neovascularización.

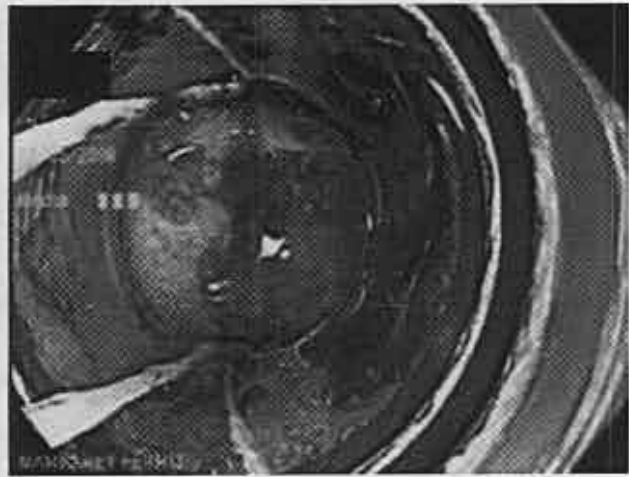


Figura 9. Visión endoscópica de colocación de banda durante mucosectomía múltiple con Duette.

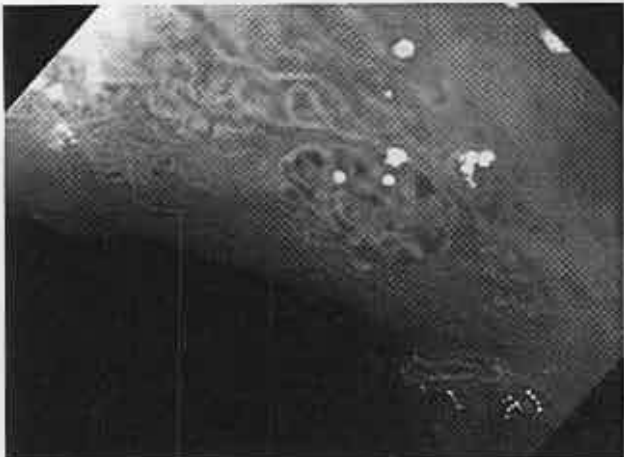


Figura 7. Visión endoscópica con magnificación y NBI que evidencia lesión elevada de 1 mm con displasia de alto grado.



Figura 10. Visión endoscópica final después de resección de lesiones macroscópicas por medio de mucosectomía múltiple con Duette.



Figura 11. Visión endoscópica de control con NBI posterior a mucosectomía múltiple que evidencia granulación y disminución del epitelio de Barrett.



Figura 13. Visión endoscópica de lengüeta con displasia de bajo grado.



Figura 12. Visión endoscópica de islotes residuales con displasia de bajo grado.

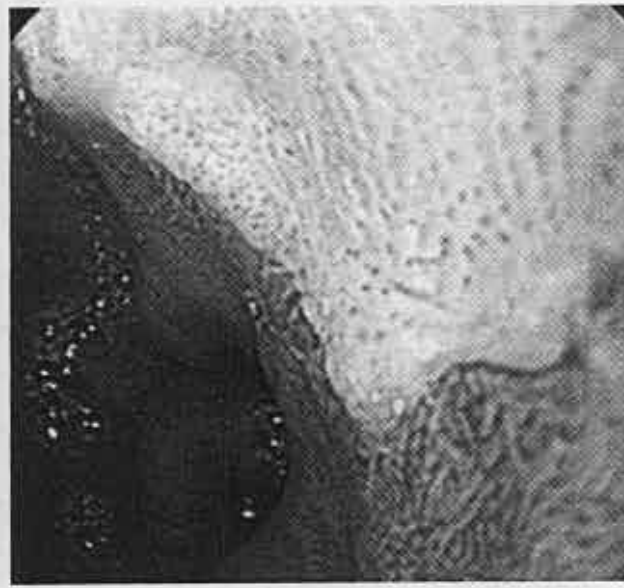


Figura 14. Visión endoscópica de zona con displasia de alto grado.

blemente el esquema previo ocasiona costos importantes; así mismo, estudios de biomarcadores encaminados tanto a facilitar el diagnóstico de displasia de bajo grado como a determinar la progresión de la enfermedad por medio de la estimación de la aneuploidia no poseen aún aprobación de su uso rutinario (14).

Aunque la esofagectomía es comúnmente aceptada para el manejo del paciente con displasia de alto grado

sobre el EB, esta implica una morbilidad de 50% así como una mortalidad quirúrgica de 5% incluso en centros con alta experiencia en este tipo de procedimientos (15, 16); informes más recientes demuestran solo 12% de adenocarcinoma invasivo en el espécimen quirúrgico y se ha demostrado igual sobrevida al comparar el tratamiento quirúrgico frente al endoscópico en estos pacientes (17, 18); las lesiones intramucosas m1 y m2 no tienen posibilidad de

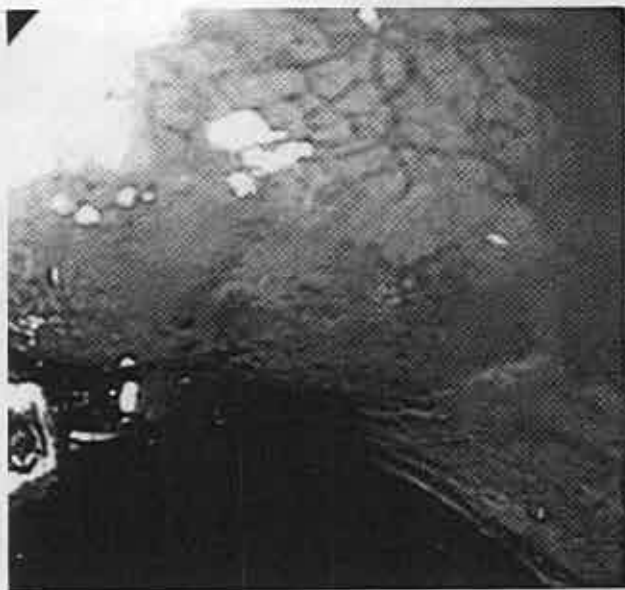


Figura 15. Visión endoscópica de zona con displasia de bajo grado.

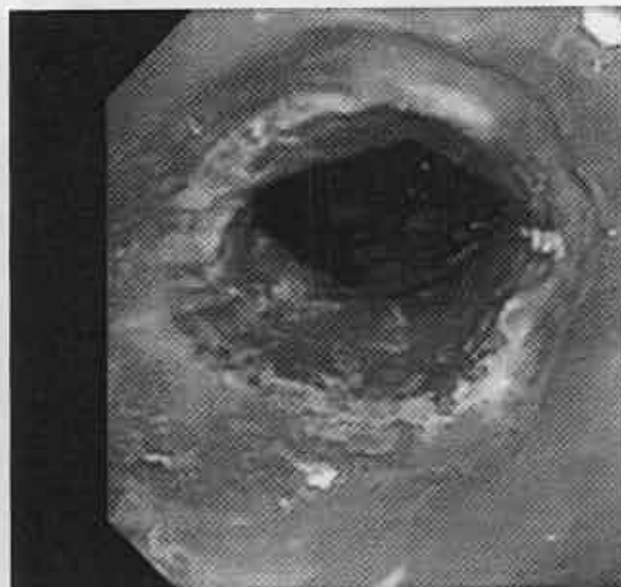


Figura 17. Visión endoscópica de radioablación en Barrett distal.



Figura 16. Visión endoscópica de radioablación en Barrett proximal.



Figura 18. Control endoscópico 1 mes posterior a radioablación.

compromiso ganglionar y hasta 4% en m3, han ocasionado que la resección endoscópica menos invasiva sea una alternativa válida para tratar esta condición (19).

La resección endoscópica focal de la mucosa ha mostrado obtener remisión completa en 97-100% de los pacientes con displasia de alto grado y carcinoma in situ, con supervivencia a 5 años de 84-98% (20-22), incluso las recurrencias o lesiones metacrónicas informadas hasta en 21,5% de los pacientes pueden ser manejadas de esta manera (23). En cuanto al

manejo de la mucosa esofágica metaplásica por medio de resecciones circunferenciales, se ha logrado erradicación completa hasta en 97,5% de los casos (24, 25). La disección endoscópica submucosa, aunque ha mostrado mejores datos con respecto a la presencia de márgenes libres comparada a las técnicas de resección mucosa convencional es técnicamente exigente y presenta una frecuencia de complicaciones mayor cuando se ha utilizado para la erradicación del esófago de Barrett. Las desventajas principales de resecciones cir-

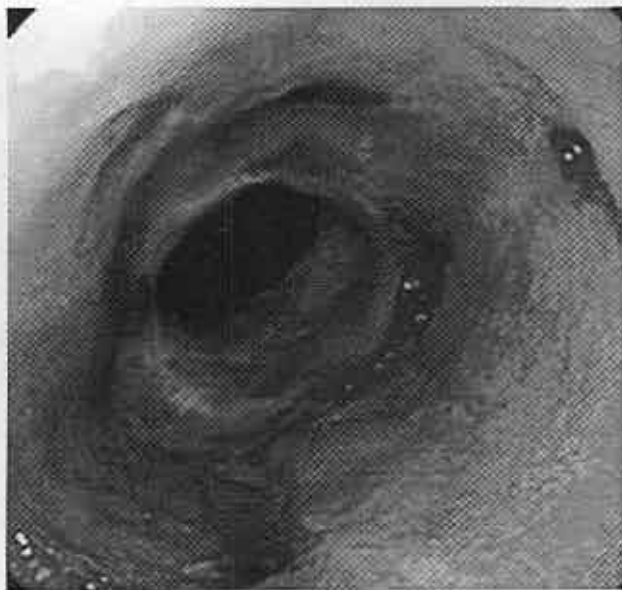


Figura 19. Control endoscópico a los 6 meses de la terapia con biopsias cada 2 centímetros con resolución de Barrett y displasia.

circunferenciales o mayores de 75% de la luz son la frecuencia elevada de estenosis con requerimiento de dilataciones, el sangrado y en el caso de la disección endoscópica submucosa una mayor incidencia de perforaciones con una baja aplicabilidad en occidente (26-28).

Las terapias ablativas han demostrado tener un impacto en el desarrollo de adenocarcinoma evitando 1 caso por cada 20 pacientes manejados en el contexto de displasia de alto grado (29), la utilización de láser Nd-YAG (neodymium-doped yttrium aluminium garnet), terapia fotodinámica y crioterapia han mostrado capacidad para eliminar la mucosa displásica así como el resto de la mucosa metaplásica en el EB con dos efectos indeseables, el primero la imposibilidad de la recolección de tejido con la consiguiente incapacidad de confirmar la resección oncológica y el segundo una alta incidencia de estenosis posterior al tratamiento (30, 31), además de complicaciones como fotosensibilización y el desarrollo de metaplasia con displasia bajo el epitelio regenerado (32).

La ARF ha demostrado ser un método efectivo erradicando la mucosa premaligna con una duración sostenida en el tiempo (2 a 5 años) y escasa presentación de metaplasia bajo el epitelio regenerado, así mismo, ha mostrado tener una baja frecuencia de complicaciones como estenosis o sangrado e incluso ya se cuenta con estudios que sugieren dicho procedimiento como costo-efectivo al compararlo con el seguimiento endoscópico en pacientes seleccionados (33-39).

Lo anterior motivó el desarrollo de una técnica combinada en la cual se realiza resección mucosa focal con dispositivos tipo Duette y posteriormente se complementa

con la ablación del EB por medio de radiofrecuencia (40), ofreciendo así beneficios similares al manejo quirúrgico en cuanto a la erradicación del tejido metaplásico eliminando la posibilidad de lesiones metacrónicas y evitando resecciones mucosas muy amplias con buenos resultados en términos de duración de la desaparición de la mucosa metaplásica incluso a largo plazo (23, 26, 35, 36, 41-44).

El caso presentado es el primero en nuestro país con demostración endoscópica y patológica de EB de 7 cm con displasia de alto y bajo grado, las cuales fueron completamente erradicadas confirmando mucosa esofágica normal durante el seguimiento con la terapia combinada y comprobando así las bondades de abordaje.

Pouw realizó un estudio retrospectivo en 169 pacientes con un seguimiento medio de 32 meses mostrando la superioridad del manejo combinado de resección de lesiones visibles asociada a ARF para erradicación completa de la mucosa de Barrett en cuanto a la ausencia de la misma a corto y mediano plazo con una recurrencia de apenas 6% en casos de EB no displásico y una respuesta completa hasta de 100% en casos con carcinoma in situ (35), además, ha presentado una frecuencia mucho menor de complicaciones como perforación y estenosis al compararlo con procedimientos de resecciones mucosas circunferenciales.

Los datos previos han llevado a tomar en consideración la terapia combinada por varias razones, primero, la resección mucosa focal de lesiones visibles proporciona una pieza quirúrgica evaluable para el patólogo lo que brinda seguridad de realizar un manejo oncológicamente correcto, segundo, evita las complicaciones derivadas de las resecciones mucosas extensas o circunferenciales al respetar la submucosa como estenosis, tercero, ha demostrado tener una incidencia de mucosa de Barrett bajo el epitelio regenerado prácticamente inexistente a diferencia de otras terapias ablativas y cuarto, ofreciendo la posibilidad de erradicar todo el epitelio de Barrett se limita la aparición de lesiones sincrónicas o metacrónicas brindando así un manejo integral de la situación. Los estudios de ARF combinada con resección mucosa previa de lesiones visibles o sin ella llevados a cabo han mostrado ser seguros y eficientes con seguimiento hasta de 60 meses en cuanto a respuesta completa con erradicación de metaplasia intestinal de 54 a 100%, erradicación de displasia de 79 a 100%, presentando una frecuencia de glándulas sepultadas de 0 a 5,1% y estenosis de 0 a 14% posterior a este tipo de tratamiento (tabla 1).

Dado que la terapia combinada ha demostrado ser segura y efectiva en el tratamiento del esófago de Barrett asociado a displasia de alto grado, cabe preguntarnos si debemos continuar con la posición expectante ante una entidad precursora de cáncer o si por el contrario y recurriendo a la experiencia ganada con la resección de pólipos colorrectales, este tipo de manejo debe ser considerado en pacientes seleccionados

Tabla 1. Resumen de estudios que incluyen resección endoscópica combinada con ablación por medio de radiofrecuencia.

Estudio	Número de pacientes (terapia combinada)	Promedio de seguimiento en meses	RC-MI	RC-D	RC-DAG	Glándulas sepultadas	Pacientes con estenosis
Ganz, 2008	142 (24)	12	54%	80%	90%	0%	1
Sharma, 2009	63(5)	24	79%	95%	79%	0%	1
Pouw, 2010	24(24)	22	96%	100%	100%	0%	1
Van Vilsteren, 2011	47(22)	24	96%	96%	NR	0%	3
Okoro, 2012	90(44)	20	43%	76%	NR	NR	6

RC-MI= Respuesta completa de metaplasia intestinal; RC-D= Respuesta completa de displasia; RC-DAG= Respuesta completa de displasia de alto grado (36, 45-48).

con esófago de Barrett con displasia de bajo grado evitando así las complicaciones derivadas de las resecciones mucosas circunferenciales, el riesgo del futuro desarrollo de lesiones sincrónicas o metacrónicas en el epitelio premaligno en caso de no erradicarlo completamente, o retrasar un diagnóstico neoplásico que obligue más adelante a someter al paciente a un tratamiento quirúrgico radical.

REFERENCIAS

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950; 38(150): 175-82.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(2): 235-56.
- Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2548-56.
- 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(5): 566-72.
- Wani S, Mathur S, Sharma P. How to manage a Barrett's esophagus patient with low-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 27-32.
- Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3): 394-8.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 1084-91.
- 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(6): 847-52.
- 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(6): 1002-10.
- 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(4): 560-9.
- Murray L, Watson P, Johnston B, Sloan J, Mainie IM, Gavin A. Risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: population based study. *BMJ* 2003; 327(7414): 534-5.
- Jankowski JA, Perry I, Harrison RF. Gastro-oesophageal cancer: death at the junction. *BMJ* 2000; 321(7259): 463-4.
- Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96(5 Pt 1): 1249-56.
- Moyes LH, Going JJ. Still waiting for predictive biomarkers in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2011; 64(9): 742-50.
- Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996; 224(1): 66-71.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347(21): 1662-9.
- Zehetner J, DeMeester SR, Hagen JA, Ayazi S, Augustin F, Lipham JC, et al. Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(1): 39-47.
- Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, III, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1226-33.
- Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, Hart JA, Lin S, Naylor K, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(2): 159-64.
- 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(1): 3-10.
- Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and muco-

- sal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57(9): 1200-6.
22. May A, Gossner L, Pech O, Müller H, Vieth M, Stolte M, et al. Intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus (SSBE): curative treatment using local endoscopic treatment techniques. *Endoscopy* 2002; 34(8): 604-10.
 23. 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(5): 359-69.
 24. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Plessevaux H, Pohl H, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010; 59(9): 1169-77.
 25. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, de Tejada AH, Noffsinger A, Hart J, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma—an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(11): 2684-92.
 26. 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(7): 1449-57.
 27. 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(7): 854-9.
 28. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011; 141(2): 460-8.
 29. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, Westhoff B, Slehris S, Bansal A, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 502-13.
 30. Brandt LJ, Kauvar DR. Laser-induced transient regression of Barrett's epithelium. *Gastrointest Endosc* 1992; 38(5): 619-22.
 31. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 1-7.
 32. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1): 23-9.
 33. Das A, Wells C, Kim HJ, Fleischer DE, Crowell MD, Sharma VK. An economic analysis of endoscopic ablative therapy for management of nondysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2009; 41(5): 400-8.
 34. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11): 1899-908.
 35. Lyday WD, Corbett FS, Kuperman DA, Kalvaria I, Mavrelis PG, Shughoury AB, et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: outcomes of 429 patients from a multicenter community practice registry. *Endoscopy* 2010; 42(4): 272-8.
 36. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1): 23-9.
 37. Shaheen NJ, Frantz DJ. When to consider endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(4): 361-6.
 38. Shand A, Dallal H, Palmer K, Ghosh S, MacIntyre M. Adenocarcinoma arising in columnar lined oesophagus following treatment with argon plasma coagulation. *Gut* 2001; 48(4): 580-1.
 39. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Deviere J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2000; 46(4): 574-7.
 40. 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(6): 847-52.
 41. Beaumont H, Gondrie JJ, McMahon BP, Pouw RE, Gregersen H, Bergman JJ, et al. Stepwise radiofrequency ablation of Barrett's esophagus preserves esophageal inner diameter, compliance, and motility. *Endoscopy* 2009; 41(1): 2-8.
 42. 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(10): 781-9.
 43. 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(5): 370-9.
 44. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, van Gulik TM, Krishnadath KK, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(10): 1627-36.
 45. Sharma VK, Jae KH, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 310-7.
 46. Okoro NI, Tomizawa Y, Dunagan KT, Lutzke LS, Wang KK, Prasad GA. Safety of prior endoscopic mucosal resection in patients receiving radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(2): 150-4.
 47. 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(1): 35-40.
 48. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, Alvarez HI, Sondermeijer CM, Visser M, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011; 60(6): 765-73.

REVISIÓN DE CONJUNTO

Tratamiento del esófago de Barrett en el siglo XXI: controversias y perspectivas futuras

F. Ochando Cerdán, D. Hernández García-Gallardo*, E. Moreno González*, J. Seone González

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

**Hospital 12 de Octubre. Madrid*

RESUMEN

El esófago de Barrett continua siendo hoy en día, una de las patologías digestivas que más interés suscita en todas las reuniones y congresos de la especialidad, a pesar de haber sido descrito hace ya 50 años. Su definición ha cambiado; se ha reconocido su predisposición al desarrollo del adenocarcinoma esofágico; se ha desarrollado un tratamiento más efectivo en el control del reflujo gastroesofágico (inhibidores de la bomba de protones v/s funduplicatura laparoscópica); se han protocolizado programas de vigilancia sobre todo en pacientes con displasia; se están investigando nuevas estrategias terapéuticas. A pesar de ello, todavía persisten numerosas controversias. El conocimiento exacto y preciso de la fisiopatología constituye la base del tratamiento y la prevención de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones.

INTRODUCCIÓN

En 1950, Norman Barrett (1) realiza la primera descripción clínica de la sustitución del epitelio escamoso esofágico normal por un epitelio columnar como consecuencia de la existencia de un reflujo gastroesofágico (RGE) mantenido y patológico. La existencia de un epitelio columnar tipo especializado o metaplasia intestinal sustituyendo al epitelio escamoso determina que el esófago de Barrett (EB) sea considerado como una enfermedad potencialmente maligna (único factor de riesgo demostrado para el desarrollo del adenocarcinoma esofágico) (2,3).

Numerosos estudios clínicos, morfológicos y experimentales han demostrado que el EB tiene un origen adquirido como consecuencia de un RGE patológico favorecido por la existencia de una hernia hiatal, un esfínter esofágico inferior (EEI) incompetente y un aclaramiento esofágico enlentecido (4,5). En los últimos años se ha descrito el efecto lesivo del reflujo biliar sobre la mucosa esofágica, el cual juega un papel primordial en el desarrollo de complicaciones en el EB (úlceras, estenosis, malignización) (6). Actualmente, numerosos estudios se están realizando para demostrar la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el EB. Aunque es improbable que juegue un papel en la patogénesis del EB si parece tener un papel protector en el desarrollo de complicaciones (7).

Hemos de tener en cuenta, que la metaplasia de Barrett no provoca síntomas, por lo que la mayoría de los casos de EB en la población general no son diagnosticados (un 23-40% de los pacientes con EB se encuentran asintomáticos) (8). Los síntomas son consecuencia del RGE o sus complicaciones. No existe un síntoma específico ni una combinación de síntomas para predecir el

EB (9). La mayoría de los pacientes presentan pirosis (81%) y regurgitación (39%) (10). En un 10-19% de los casos, el EB es diagnosticado por una de sus complicaciones (estenosis, úlcera, neoplasia) sin síntomas previos de ERGE (11).

La endoscopia con toma de múltiples biopsias constituye el estudio diagnóstico definitivo para el EB. Mientras que otras pruebas pueden ser sugestivas, el diagnóstico no puede realizarse sin histología (12).

TRATAMIENTO DEL EB

El tratamiento del EB es complejo (Tabla I). Sus objetivos son:

- Alivio o desaparición de los síntomas.
- Anulación del reflujo persistente.
- Profilaxis y tratamiento de las complicaciones.
- Evitar la progresión a displasia-carcinoma.
- Conseguir la regresión del epitelio metaplásico.

En los últimos 10 años han ocurrido grandes cambios en el tratamiento del EB y de la ERGE. Los IBP reducen la producción de ácido gástrico y también el volumen del reflujo, pero a pesar de ello, el reflujo ácido y duodenal (biliar) continúan. No está claro si, a largo plazo, esta reducción de ácido y del volumen sería suficiente para prevenir complicaciones. Es necesario una revisión crítica de ambos tratamientos, médico y quirúrgico, para aclarar la situación actual.

TABLA I	
MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN EL EB	
1.	<i>Medidas generales:</i>
	—Medidas higiénicas
	Reducir peso
	No utilizar prendas ajustadas
	No fumar
	—Medidas dietéticas
	Distribuir ingesta
	Evitar grasas, chocolate, zumo de cítricos
	Evitar bebidas gaseosas
	Evitar alcohol
	—Medidas posturales
	Elevar cabecera de la cama
	Evitar acostarse tras ingesta
2.	<i>Medidas farmacológicas:</i>
	—Antiácidos
	—Agentes protectores locales
	Sucralfato
	—Proquinéticos
	Betanecol
	Metoclopramida
	Cisapride
	—Antisecretores
	AntiH2: cimetidina, ranitidina, famotidina
	IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol
3.	<i>Medidas quirúrgicas:</i>
	—Abiertas
	Por laparotomía
	Por toracotomía
	—Minimamente invasivas
	Laparoscopia
4.	<i>Medidas endoscópicas:</i>
	—Ablación termal
	—Terapia fotodinámica
	—Energía Ultrasónica

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico intenta prevenir el reflujo, facilitar el aclaramiento del contenido gástrico refluído al esófago y disminuir la acidez del contenido gástrico refluído.

En primer lugar, se debe modificar el "estilo de vida" y adoptar medidas antirreflujo:

--No fumar.

--Eliminar de la dieta aquellos alimentos que puedan disminuir la presión del EEI (grasas, chocolate, alcohol, menta, carminativos...).

--Pérdida de peso en obesos.

--Elevación de cabecera de la cama.

--Evitar acostarse inmediatamente después de las comidas.

--Evitar medicaciones (en lo posible) que disminuyan la presión del EEI (opiáceos, anticolinérgicos, a-adrenérgicos, diazepóxidos, dopamina, teofilina...).

Los tratamientos están dirigidos a suprimir la acidez gástrica. Los antiácidos son el primer escalón del tratamiento por su efecto neutralizante del ácido. La llegada de los antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina) consiguieron prolongar la supresión de la acidez gástrica. Por último, los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol,...) suprimen profundamente la secreción ácida (13).

También, se pueden usar fármacos que aumenten la presión del EEI, que mejoren el aclaramiento esofágico o el anormal vaciamiento gástrico. En este sentido se ha usado la metoclopramida, el betanecol y la cisaprida (14,15).

Agentes tópicos como el "sucralfato" pueden mejorar los síntomas de reflujo y facilitar la curación de la esofagitis.

El alivio de los síntomas y la curación de las complicaciones puede requerir altas dosis de anti-H₂ o de omeprazol (16) durante largo período de tiempo y de forma continua (17).

La discontinuidad del tratamiento está asociada con una mayor recurrencia de los síntomas y las complicaciones. Hasta en un 50% de los pacientes con EB, el tratamiento médico falló, bien por una supresión ácida insuficiente o bien por la existencia de agentes lesivos no ácidos (reflujo alcalino). Es interesante observar cómo las restricciones en el estilo de vida para el manejo del EB son menos importantes desde el uso de los IBP y sin embargo, numerosos estudios fisiológicos han demostrado cómo la elevación de la cabecera de la cama, la pérdida de peso, el dejar de fumar y no acostarse hasta pasadas 3 horas de la cena, disminuyen los episodios de reflujo.

A pesar de un tratamiento con omeprazol, los pacientes pueden continuar con una secreción ácida anormal persistente (18) y presentar una recurrencia de la sintomatología de hasta el 47% (19). Quedan todavía hoy, controversias acerca del incremento de la dosis necesario para poder controlar la esofagitis y la hipergastrinemia resultante.

¿Existe un lugar para el tratamiento médico en el EB?

El tratamiento médico no impide el RGE, tan sólo, altera la calidad del material refluído, disminuyendo o suprimiendo uno de sus componentes que es el ácido; componente que probablemente no sea el más importante en el desarrollo de las complicaciones. El tratamiento médico puede ser eficaz en el alivio de los síntomas mientras se administra pero es ineficaz en el

tratamiento de las complicaciones.

Armstrong en 1992 estableció que el tratamiento médico sería efectivo en la esofagitis por reflujo no complicada y la cirugía estaría indicada en enfermedad intratable médicamente o complicada. Las lesiones erosivas son casi invariablemente reversibles, las lesiones ulcerativas y estenosis son raramente reversibles y la metaplasia columnar, probablemente, irreversible con tratamiento médico (20).

Además, hasta un 90% de los pacientes con EB tienen un EEI defectuoso y un 80% tienen un fallo en el peristaltismo del esófago distal (21). Ninguno de estos trastornos funcionales anteriores se solucionan con tratamiento médico.

Respecto a la regresión del EB no hay evidencia de que ésta ocurra con el tratamiento médico (22) ni con la cirugía, pero sí detendría su progresión el tratamiento quirúrgico.

En conclusión, el tratamiento médico:

--No corrige los defectos del EEI.

--No corrige los trastornos en el peristaltismo.

--No consigue la regresión del EB.

--No previene las complicaciones.

--No interrumpe la secuencia Barrett - displasia - adenocarcinoma.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico del EB es idéntico al de la esofagitis por RGE hasta que la displasia severa o el adenocarcinoma demandan esofagectomía. La cirugía antirreflujo restaura la función del EEI y evita el reflujo de contenido ácido y duodenal al esófago. La elección de la técnica quirúrgica varía con la preferencia del cirujano, pero la más frecuentemente empleada es la "funduplicatura de Nissen". Un procedimiento quirúrgico a medida puede ser necesario, dependiendo de la contractilidad del músculo del cuerpo esofágico. Esta decisión requiere un completo estudio preoperatorio, con pruebas radiológicas, endoscópicas y manométricas. En cualquier caso, el procedimiento quirúrgico a realizar es controvertido. Para algunos autores, se requiere una presión mayor de 25 mmHg en el cuerpo esofágico con un peristaltismo adecuado para conseguir una progresión adecuada del bolo deglutido (23) y la ausencia de estas condiciones, conllevaría la realización de una funduplicatura parcial (Toupet, Belsey-Mark IV, Dor...) en lugar de una completa (Nissen, Nissen-Rossetti), aún cuando el control del RGE a largo plazo no sea igual; pues, una funduplicatura de 360° en ausencia de peristaltismo esofágico efectivo, como en la acalasia, produce unos resultados a largo plazo insatisfactorios. Por el contrario, otros autores consideran que la funduplicatura de Nissen no está contraindicada aún existiendo trastornos del peristaltismo esofágico pues éstos mejoran tras la cirugía (24) y por tanto, es la técnica de elección, en el tratamiento quirúrgico del EB.

Tradicionalmente, las indicaciones para la cirugía del EB eran:

--Esofagitis sintomática resistente al tratamiento médico.

--Estenosis no dilatatable.

--Neumonitis por aspiración recurrente.

--Displasia de bajo grado.

DeMeester (25) agrega:

--Hemorragia.

--Úlcera esofágica profunda.

La cirugía está dirigida a construir una barrera efectiva al RGE, es decir, reducir la hernia hiatal y conseguir un segmento intraabdominal de esófago alrededor del cual se realice la funduplicatura. El procedimiento de Nissen es con el que se tiene más experiencia y se ha mostrado muy efectivo en la supresión del reflujo y excelente en aliviar los síntomas. Los resultados son mejores si se realiza corto (2-3 cm) y "floppy", para lo cual en numerosas ocasiones es necesario la movilización del fundus gástrico. Para DeMeester, el procedimiento de Nissen mejora los síntomas en un 91% de los pacientes (en etapas menos avanzadas de la enfermedad) y en un 77% en global (25).

En la estenosis esofágica generalmente se asocia un defecto mecánico en el EEI y un trastorno en la contractilidad esofágica. El tratamiento en primer lugar, consistiría en la realización de dilataciones hasta obtener un tamaño adecuado y realizar las biopsias necesarias para descartar malignidad. Si con las dilataciones, la estenosis cede y desaparece la clínica de disfagia (probablemente no existe trastorno contractil del esófago) el tratamiento será funduplicatura de 360°. Si existe pobre contractilidad esofágica, valorada por la manometría, será funduplicatura parcial. Si la estenosis se dilata pero persiste la disfagia, es porque existe un gran deterioro de la contractilidad esofágica y deberemos plantearnos la resección esofágica con plastia (21).

En definitiva, los estudios publicados demuestran mejores resultados con el tratamiento quirúrgico que con el tratamiento médico (22).

Cirugía antirreflujo laparoscópica

La cirugía antirreflujo laparoscópica puede ser apropiada siempre que se consiga suficiente longitud intraabdominal para poder realizarla sin tensión. Los resultados precoces de la funduplicatura Nissen laparoscópica han sido excelentes (27,28). Una revisión de más de 900 funduplicaturas de Nissen laparoscópicas realizadas desde 1991 describía una mortalidad menor del 0,1% y una morbilidad entre 6-25% (19).

Las complicaciones fueron:

--Neumotórax (1,7%).

--Embolismo pulmonar (0,8%).

--Disfagia postoperatoria (8%).

A cambio consigue una estancia media hospitalaria de 2-3 días y una incorporación rápida al trabajo (14 días).

Se considera que existe una curva de aprendizaje de unos 20 casos y la técnica debería de realizarse de forma idéntica a la cirugía abierta (29). En pocas palabras, los pilares del diafragma deben ser aproximados, los vasos gástricos cortos quedar seccionados y un Nissen "floppy" realizado sobre una bujía de 60 F (30).

El esófago corto ocurre infrecuentemente pero si la hernia es mayor de 5 cm y existen estenosis o estrechamientos, se debería valorar el abordaje transtorácico realizando una gastroplastia de Collis más antirreflujo. Incluso, conociendo la existencia de una dismotilidad esofágica no es una

contraindicación para el Nissen laparoscópico ya que no aumenta la disfagia en el postoperatorio (24). No existe una correlación significativa entre los resultados manométricos y clínicos tras un Nissen laparoscópico, según algunos autores (31).

El porcentaje de reconversiones a cirugía abierta está alrededor del 9,2% y la realización de otro procedimiento adicional por problemas posteriores en un 3,4%; incluyendo hernia paraesofágica, estenosis hiatal y obstrucción gástrica.

Implicaciones quirúrgicas derivadas de considerar el reflujo alcalino responsable de las complicaciones en el EB

Si consideramos que:

—El tratamiento con IBP fracasa en el control de los síntomas de los pacientes con esofagitis hasta en un 38-52% de ellos (32).

—Existen pacientes con gastritis atrófica o gastrectomizados que desarrollan esofagitis.

Debemos plantearnos el concepto de esofagitis por reflujo alcalino.

Para DeMeester, el 93% de los pacientes con EB complicado tienen una exposición aumentada al reflujo alcalino (pH esófago >7) (25). De los pacientes con reflujo duodenogástrico (RDG), el 50% tienen reflujo gastroesofágico alcalino.

Con estos datos, se llegó a la hipótesis de que el reflujo alcalino es el responsable de las complicaciones en el EB; aunque no se ha podido demostrar esto en todos los EB complicados. Algunos autores consideran que la cirugía antirreflujo en pacientes con EB tiene un alto porcentaje de fallos a largo plazo (más de 8 años), no evitando completamente el reflujo ácido y duodenal, por lo que podría desarrollarse una displasia o un carcinoma. Postulan la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico más agresivo como:

—Diversión duodenal (33).

—Diversión duodenal más antirreflujo (25).

—Diversión duodenal más antirreflujo más vagotomía supraselectiva (34).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL EB

El hecho de la naturaleza premaligna del EB ha estimulado la realización de esfuerzos para revertir los procesos metaplásicos. El tratamiento médico con altas dosis de IBP y el tratamiento quirúrgico reparando el EEI han conseguido sólo regresión parcial o nula del epitelio columnar (35). Además es incierto si la cirugía o el tratamiento médico pueden detener la progresión de la displasia a carcinoma. Por tanto, numerosos esfuerzos han sido realizados para eliminar la mucosa de Barrett con energía térmica, química o ultrasónica en la esperanza de que el epitelio escamoso reemplace el epitelio de Barrett y su potencial malignidad (36). Los trabajos en estas áreas son nuevos, pero los resultados son prometedores.

Ablación termal

El láser y el electrocauterio bipolar han sido usados para eliminar los segmentos columnares con resultados dispares (37). Las áreas quemadas son curadas con células escamosas (38). Desgraciadamente, se necesitan múltiples sesiones para la eliminación completa del epitelio metaplásico y la formación de estenosis durante el proceso de curación es relativamente frecuente (39). También se ha descrito regeneración escamosa cubriendo el epitelio de Barrett y posterior

desarrollo de adenocarcinoma bajo el epitelio escamoso (36).

A estos tratamientos se debe asociar siempre un tratamiento con IBP o una cirugía antirreflujo para tratar el RGE existente (40).

Terapia fotodinámica

Sustancias fotosensibilizadoras como porfirina sódica o ácido 5-amino levulinico (5-ALA) pueden ser minuciosamente inyectadas y activadas por luz intraesofágica endoscópica produciendo la ablación de la mucosa esofágica.

La técnica fue inicialmente desarrollada para tratar áreas de displasia ya que las porfirinas se concentran en el tejido displásico, pero tratando la displasia se observó como áreas no displásicas del EB también regresaban. Overholt y Panjehpour (41) han publicado 36 pacientes con EB y displasia tratados con terapia fotodinámica (porfirina sódica). 14 pacientes tenían un carcinoma superficial. La ablación completa del EB ocurrió en el 28% y todos los carcinomas superficiales fueron eliminados. Las áreas eliminadas fueron reemplazadas por epitelio escamoso. Desgraciadamente, la reacción química no es tejido específica y se produjeron estenosis que requirieron dilatación en 58% de los pacientes tratados. El uso de la porfirina sódica está limitado por la fotosensibilización sistémica, lo cual requiere que el paciente permanezca sin tener contacto directo con la luz solar por lo menos 1 mes. El uso del 5-ALA consigue disminuir la fotosensibilización sistémica ya que la protoporfirina activa es rápidamente metabolizada y eliminada (42).

La terapia fotodinámica está indicada para pacientes con displasia o carcinoma que no son candidatos a cirugía o la rehusan (43). El uso para EB no displásico está limitado por la incompleta y poco fiable ablación de la mucosa y la alta incidencia de estenosis secundarias.

El coste de esta técnica es alto.

Energía ultrasónica

El carácter tejido-selectivo de la energía ultrasónica ha promovido recientemente la investigación de esta energía como fuente para la ablación epitelial en modelos animales.

El aspirador quirúrgico ultrasónico Cavitron y un bisturí armónico modificado pueden producir frecuencias de energía óptima para eliminar sólo el epitelio superficial a la muscularis mucosa (44). En teoría, esto eliminaría toda la mucosa de Barrett sin producir daño más profundamente, con lo que se evitaría la aparición de estenosis. Los instrumentos han de ser aplicados en la mucosa esofágica mediante una técnica de gastrostomía endoscópica percutánea estándar. Es posible la ablación completa de toda la mucosa superficial, con el beneficio añadido de la aspiración de los fragmentos de mucosa para realizar estudios citológicos. Los resultados precoces demuestran la regeneración escamosa con ausencia de estenosis, es decir, que se produce la curación del EB. Está previsto la aplicación de esta técnica en el mismo momento de la cirugía antirreflujo, constituyéndose en el tratamiento óptimo e ideal para el paciente con EB.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL EB MALIGNIZADO

No está claro que ni el tratamiento médico ni el quirúrgico prevengan la malignización del EB.

McDonald et al. (45) en la Clínica Mayo, en 112 pacientes con seguimiento medio de 6,5 años después de la cirugía, vieron que 3 desarrollaron adenocarcinoma a los 13, 25 y 39 meses, sugiriendo que la malignización podría estar presente en el momento de la cirugía antirreflujo. Por tanto, a largo plazo, la cirugía podría tener un efecto protector, sin embargo, la vigilancia es necesaria después de la cirugía.

Actualmente, existen evidencias convincentes de que la displasia no es sólo un marcador de carcinoma sino que puede progresar a carcinoma invasivo (46). Aproximadamente un 30-40% de los pacientes con displasia de alto grado (severa) realmente tienen un carcinoma invasivo (47). Existen patólogos que consideran la displasia de alto grado y el carcinoma in situ, una sola entidad (48). En el seguimiento de pacientes con displasia de bajo y alto grado, el carcinoma se desarrolló entre 1,5 y 4 años (49). Para algunos autores la aparición de displasia y carcinoma está en relación con la extensión de la longitud del EB (superior a 8 cm) (50). Sin embargo, si el carcinoma está presente o no, la displasia de alto grado por sí misma, tiene un riesgo muy elevado de transformarse en carcinoma y algunos cirujanos realizan resección esofágica cuando la displasia de alto grado es confirmada en repetidas biopsias (51). Pacientes resecados por displasia de alto grado presentan carcinoma invasor hasta en un 50% de ellos (52) o carcinoma in situ (48). Por otro lado, el 74% de los carcinomas invasivos resecados tienen displasia de alto grado en la pieza (53). Parece pues peligroso y arriesgado mantener a pacientes con displasia de alto grado en programas de vigilancia endoscópica, pues aunque algunos autores consideran que un buen protocolo de biopsias endoscópicas puede diferenciar displasia de alto grado de adenocarcinoma precoz (54) y por tanto, displasia de alto grado no indica resección quirúrgica; sin embargo, para otros no por muchas biopsias se puede excluir un adenocarcinoma (55).

La resección tiene entre 5-10% de mortalidad. Por tanto, sometemos a este riesgo a pacientes que quizás no hubieran desarrollado carcinoma. Ahora bien, la resección de un adenocarcinoma en estadio precoz detectado por los programas de vigilancia tiene excelentes resultados (75-90% supervivencia a los 5 años) (48,52,53). El diagnóstico precoz del carcinoma que no ha superado la pared esofágica y no afecta ganglios linfáticos tiene un pronóstico excelente tras la resección (56). Si supera la pared esofágica o afecta ganglios linfáticos, el pronóstico es peor. Skinner (57) aconseja una cirugía radical con linfadenectomía extensa aún en estadios precoces de la enfermedad. DeMeester (25) considera que el carcinoma intramucoso no se acompaña nunca de ganglios afectados y por tanto, en estos pacientes con biopsia positiva y sin masa evidente endoscópica, aconseja esofagectomía sin linfadenectomía. Cuando existe un carcinoma intramural o transmural, aconseja resección en bloque de la pieza por toracotomía. Condon (58) no cree que en ningún caso se deba realizar linfadenectomía extensa, únicamente esofagectomía, pues los factores fundamentales en el pronóstico son el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la agresividad del tumor, ambos independientes del procedimiento quirúrgico. Al igual que en otros tipos de carcinomas esofágicos, la resección es también la mejor paliación (59).

El adenocarcinoma esofágico asociado a EB tiene mejor pronóstico que el adenocarcinoma no asociado a EB, posiblemente por el diagnóstico más precoz que se realiza gracias a los estudios motivados por la clínica del RGE, ausente en los adenocarcinomas no asociados a EB (60).

Queda por considerar si la displasia de bajo grado en un paciente con EB sin otra complicación es, per se, indicación de cirugía antirreflujo. Lo cual está en relación con si la displasia regresa o no progresa después de la cirugía antirreflujo, hecho que no está demostrado. Si se confirma el potencial carcinogénico del reflujo alcalino sobre el esófago, la profilaxis de estos cambios (metaplasia - displasia - cáncer) sería un argumento más para el tratamiento quirúrgico del reflujo, ya que es el único capaz de eliminarlo eficazmente. Quizás en un futuro, la flujocitometría y la identificación del oncogén p53 podrían precisar los pacientes con riesgo de carcinoma (61). Un estudio individual y selectivo en cada paciente con displasia debe pues ser realizado (62), teniendo en mente siempre la posibilidad de esofagectomía (63).

Treatment of Barrett's esophagus in the 21st century: controversies and future Outlook

F. Ochando Cerdan, D. Hernández García-Gallardo *, E. Moreno González *, J. Seone Gonzalez

Service of General Surgery and digestive tract. The Mancha-Centro hospital. Alcazar de San Juan. Ciudad Real.

** Hospital 12 de Octubre. Madrid*

OVERVIEW

The Barrett esophagus remains today, one of the digestive pathologies that arouses more interest in all meetings and congresses of the specialty, despite having been described 50 years ago. Its definition has changed; has been recognized for its predisposition to the development of esophageal adenocarcinoma; has developed a more effective treatment in the control of reflux gastro-oesophageal (v/s fundusplicatura laparoscopic Proton pump inhibitors); programs of surveillance in patients with dysplasia; have formalized new therapeutic strategies are being investigated. Despite this, still remain numerous controversies. Accurate and precise knowledge of the pathophysiology is the basis for the treatment and prevention of gastroesophageal reflux disease and its complications.

INTRODUCTION

In 1950, Norman Barrett (1) performs the first clinical description of the replacement of the normal esophageal squamous epithelium by an epithelium columnar as a consequence of the existence of a reflux gastro-oesophageal (GER) maintained and pathological. The existence of a columnar epithelium specialized type or intestinal replacing squamous epithelial metaplasia determines that the esophagus Barrett's esophagus (be) be considered as a disease potentially malignant (only risk factor shown for the development of esophageal adenocarcinoma) (2,3).

Numerous clinical, morphological and experimental studies have shown that the EB has an origin that is acquired as a result of a pathologic GER favoured by the existence of a hiatal hernia, esophageal sphincter esophageal clearance slowed down (4,5) and bottom (EEI) incompetent. The injurious effect of bile reflux on esophageal mucosa, which plays a pivotal role in the development of complications in EB (ulcers, stenosis, malignancy) has been described in recent years (6). Currently, many studies are underway to prove the relationship between infection by *Helicobacter pylori* and EB. Although it is unlikely to play a role in the pathogenesis of the EB if it appears to have a protective role in the development of complications (7).

We have to take into account, that the metaplasia of Barrett does not cause symptoms, by which the majority of the cases of EB in the general population are not diagnosed (23-40% of patients with EB are asymptomatic) (8). The symptoms are result of Gor or its complications. There is a specific symptom or a combination of symptoms to predict the EB (9). The majority of patients have heartburn (81%) and regurgitation (39%) (10). In 10-19% of the cases, the EB is diagnosed by one of its complications (stenosis, ulcer and neoplasm) without previous symptoms of Gerd (11).

Endoscopy with multiple biopsy is the definitive diagnostic study for the EB. While other evidence may be suggestive, the diagnosis can not be made without histology (12).

TREATMENT OF EB

The treatment of the EB is complex (Table I). Its objectives are:

- Relief or disappearance of symptoms.
- Cancellation of persistent reflux.
- Prophylaxis and treatment of complications.
- Avoid progression to displasia-carcinoma.
- Get the regression of the metaplastic epithelium.

In the last 10 years great changes have occurred in the treatment of EB and Gord. PPIs reduce the production of stomach acid and also the volume of the reflux, but despite this, acid and duodenal reflux (biliary) continue. It is not clear whether, in the long run, this reduction of acid and the volume would be enough to prevent complications. A critical review of both treatments, medical and surgical, is necessary to clarify the current situation.

TABLA I
MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN EL EB

1. *Medidas generales:*
 - Medidas higiénicas
 - Reducir peso
 - No utilizar prendas ajustadas
 - No fumar
 - Medidas dietéticas
 - Distribuir ingesta
 - Evitar grasas, chocolate, zumo de cítricos
 - Evitar bebidas gaseosas
 - Evitar alcohol
 - Medidas posturales
 - Elevar cabecera de la cama
 - Evitar acostarse tras ingesta
2. *Medidas farmacológicas:*
 - Antiácidos
 - Agentes protectores locales
 - Sucralfato
 - Proquinéticos
 - Betanecol
 - Metoclopramida
 - Cisapride
 - Antisecretores
 - AntiH₂: cimetidina, ranitidina, famotidina
 - IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol
3. *Medidas quirúrgicas:*
 - Abiertas
 - Por laparotomía
 - Por toracotomía
 - Minimamente invasivas
 - Laparoscopia
4. *Medidas endoscópicas:*
 - Ablación termal
 - Terapia fotodinámica
 - Energía Ultrasónica

Medical treatment tries to prevent reflux, facilitate the clearance of the gastric contents refluído to the esophagus and decrease the acidity of the stomach contents refluído.

First, you must modify the "lifestyle" and measures anti-reflux:

-No smoking.

-Remove from the diet those foods that can reduce the pressure of the EEI (fats, chocolate, alcohol, peppermint, carminative,...).

-Weight loss in obese.

-Elevation of the bed's headboard.

-Avoid lying down immediately after meals.

-Avoid (where possible) medications that decrease the pressure of the era (opiates, anticholinergics, a-adrenergic, diazepoxidos, dopamine, theophylline...).

Treatments are aimed at suppressing heartburn. Antacids are the first step in the treatment of acid neutralizing effect. The arrival of (cimetidine, ranitidine, FAMOTIDINE) H₂-receptor antagonists managed to prolong the Suppression of gastric acidity. Finally, Proton-pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole,...) profoundly suppress acid secretion (13).

Also, drugs that increase the pressure of the EEI, which improve esophageal clearance or abnormal gastric emptying may be used. In this sense has been used bethanechol, metoclopramide and cisapride (14,15).

Topical agents as "sucralfate" can improve the symptoms of reflux and facilitate the healing of esophagitis.

The relief of symptoms and cure of complications may require high doses of anti-H₂ or omeprazole (16) over long period of time and continuously (17).

The discontinuity of the treatment is associated with a higher recurrence of symptoms and complications. Even in 50% of patients with EB, medical treatment failed, well an insufficient acid suppression or by the existence of harmful agents non-acid (alkaline reflux). It is interesting to observe how the restrictions in lifestyle for the management of the EB are less important since the use of PPIs and however, many physiological studies have shown how the elevation of the bed's headboard, weight loss, quitting smoking, and not going to bed until 3 hours after dinner, decrease the episodes of reflux.

Despite treatment with omeprazole, patients can continue with an abnormal acid secretion persistent (18) and present a recurrence of symptoms up to 47% (19). Even today, remain disputes about the increase of the dose necessary to gain control of esophagitis and the resulting hypergastrinemia.

Is there a place for medical treatment in the EB?

Medical treatment does not prevent the RGE, only alters the quality of refluído material, decreasing or eliminating one of its components being acid; a component that is probably not the most important in the development of complications. Medical treatment can be effective in relieving the symptoms while it is given but it is ineffective in the treatment of complications.

Armstrong in 1992 established that medical treatment would be effective in the uncomplicated reflux esophagitis and surgery would be indicated on intractable disease medically or

The surgery aims to build an effective barrier to Gor, i.e. reduce hiatal hernia and get an intra-abdominal segment of esophagus around which the funduspllicatura is performed. Nissen procedure is that is has more experience and it has been very effective in suppressing the reflux and excellent in alleviating the symptoms. The results are better if there is short (2-3 cm) and "floppy", which on numerous occasions required the mobilization of the gastric fundus. For DeMeester, Nissen procedure improves symptoms in 91% of patients (in less advanced stages of the disease) and 77% in global (25).

Barrett ulcers may be treated with surgery antireflux (26).

Esophageal stenosis is generally associated to a mechanical defect in the EEI and disorder in esophageal contractility. The treatment in the first place, would be the realization of expansion until you obtain a suitable size and perform biopsies necessary to rule out malignancy. If with tell them it - TS, stenosis relents and disappears the dysphagia clinic (probably there is contractile of esophageal disorder) treatment will be funduspllicatura of 360 °. If there is poor esophageal contractility, valued by manometry, it will be partial funduspllicatura. If the stenosis is distended but persists dysphagia, it is because there is a big deterioration of esophageal contractility and we will have to ask the esophageal resection with PLASTY (21).

Ultimately, published studies show better results with surgical treatment that with medical treatment (22).

Laparoscopic anti-reflux surgery

Laparoscopic anti-reflux surgery may be appropriate whenever you get intra-abdominal long enough to complete without tension. The early results of the Nissen funduspllicatura laparoscopic have been excellent (27,28). A review of more than 900 funduspllicaturas Nissen laparoscopic since 1991 described one 0.1% lower mortality and morbidity between 6-25% (19).

The complications were:

- Pneumothorax (1.7%).
- Pulmonary embolism (0.8%).
- Postoperative dysphagia (8%).

In return get an average hospital stay of 2-3 days and a quick addition to work (14 days).

He is considered that there is a learning curve of about 20 cases and technique should be identical to open surgery (29). In a nutshell, the pillars of the diaphragm must be approximate, the short gastric vessels be sectioned and a Nissen "floppy" done on a spark plug of 60 F (30).

The short esophagus occurs infrequently, but if the hernia is greater than 5 cm and there is stenosis or narrowing, Transthoracic approach should rating by performing a Collis gastroplasty more anti-reflux. Even knowing the existence of an esophageal dysmotility is not a contraindication for the Nissen laparoscopic since does not increase the dysphagia in postoperative (24). There is no significant correlation between the clinical and manometric results after a Nissen laparoscopic, according to some authors (31).

The percentage of conversions to open surgery is about 9.2% and the realization of other additional procedure for subsequent problems in 3.4%; including paraesophageal hernia, hiatal stenosis and gastric obstruction.

Surgical implications of considering the alkaline reflux responsible for complications in EB

complicated. Erosive lesions are almost invariably reversible, stenosis and ulcerative lesions are rarely reversible and columnar metaplasia, probably irreversible with medical treatment (20).

In addition, up to 90% of patients will have a defective EEI and 80% have a judgment in peristalsis in the distal esophagus (21). None of these previous functional disorders are solved with medical treatment.

On the regression of the EB there is no evidence of this happening with medical treatment (22) or with surgery, but yes it would stop its progression surgical treatment.

In conclusion, the medical treatment:

- Not correct defects of the era.
- Not fixed in peristalsis disorders.
- Do not get the regression of the EB.
- Do not prevent complications.
- Do not stop the Barrett - dysplasia - adenocarcinoma sequence.

SURGICAL TREATMENT

Surgical treatment of the EB is identical to that of esophagitis by RGE until severe dysplasia or adenocarcinoma require esophagectomy. Anti-reflux surgery restores the function of the EEI and prevents the reflux of acid and duodenal contents into the esophagus. The choice of surgical technique varies with the surgeon's preference, but the most frequently used is the "Nissen fundusplastica". A surgical procedure as may be necessary, depending on the esophageal body muscle contractility. This decision requires a full preoperative study, radiological, endoscopic and manometric tests. In any case, to perform surgical procedure is controversial. Some authors, requires one pressure in excess of 25 mmHg in the esophageal body with an appropriate peristalsis to follow a proper progression of bolus swallowing (23) and the absence of these conditions, would lead to the realization of a partial fundusplastica (Toupet, Belsey Mark IV, Dor...) instead of a complete (Nissen, Nissen-Rossetti), although GER long-term control may not equal; Therefore, a fundusplastica of 360 ° in the absence of effective esophageal peristalsis, as in achalasia, produces unsatisfactory results in the long run. On the other hand, other authors consider that the fundusplastica of Nissen is not contraindicated there still esophageal peristalsis disorders because they improve after surgery (24) and therefore, is the technique of choice, in the surgical treatment of the EB.

Traditionally, the indications for the EB surgery were:

- Medical treatment-resistant symptomatic esophagitis.
- Not expandable stenosis.
- Recurrent aspiration Pneumonitis.
- Low grade dysplasia.

DeMeester (25) adds:

- Hemorrhage.
- Deep esophageal ulcer.

If we consider that:

- Treatment with PPI fails to control the symptoms of patients with esophagitis 38-52% of them (32).
- There are patients with gastritis atrophic or gastrectomizados that develop esophagitis.

We must ask ourselves the concept of esophagitis by alkaline reflux.

DeMeester, 93% of patients with complicated EB have exposure to alkaline reflux (esophageal pH > 7) (25). Patients with reflux duodenogastric (RDG), 50% have alkaline gastroesophageal reflux.

With these data, it was the hypothesis that the alkaline reflux is responsible for complications in EB; Although it has failed to show this at all complicated EB. Some authors consider that the patients with EB anti-reflux surgery has a high percentage of failures in the long term (more than 8 years), not completely preventing the reflux of acid and duodenal, so it could develop a dysplasia or carcinoma. They postulate the possibility for more aggressive surgical treatment as:

- Duodenal fun (33).
- Duodenal fun more anti-reflux (25).
- Duodenal fun more anti-reflux more supraselectiva vagotomy (34).

ENDOSCOPIC TREATMENT OF EB

The fact of the premalignant nature of the EB has stimulated efforts to reverse the metaplastic processes. Medical treatment with high doses of PPIs and the surgical repairing the ISS have achieved only partial or no regression of epithelial columnar (35). It is also uncertain whether surgery or medical treatment can stop the progression of dysplasia to carcinoma. Therefore, numerous efforts have been made to remove Barrett's mucosa with thermal, chemical or ultrasonic energy in the hope that the squamous epithelium replace Barrett epithelium and its potential malignancy (36). Jobs in these areas are new, but the results are promising.

Thermal ablation

The bipolar electrocautery and laser have been used to eliminate segments columnar with disparate results (37). Burned areas are cured with squamous cell (38). Unfortunately, need multiple sessions for the complete elimination of the metaplastic epithelium and formation of stenosis during the healing process is relatively common (39). She has also been described regeneration scaly covering epithelium of Barrett and subsequent development of adenocarcinoma in the squamous epithelium (36).

These treatments should be associated always with PPI treatment or anti-reflux surgery to treat existing GER (40).

Photodynamic therapy

Substances fotosensibilizadoras Porphyrin sodium or 5-amino levulinic acid (5-ALA) can be carefully injected and activated by light intraesophageal endoscopic producing ablation of the esophageal mucosa.

The technique was initially developed to treat areas of dysplasia since porphyrins are concentrated in the Dysplastic tissue, but trying to dysplasia was observed as areas not EB Dysplastic also returned. Overholt and Panjehpour (41) have published 36 patients with EB and Dysplasia treated

with Photodynamic therapy (Porphyrin sodium). 14 patients had a superficial carcinoma. The complete ablation of the EB occurred in 28% and all the superficial carcinomas were eliminated. Deleted areas were replaced by squamous epithelium. Unfortunately, the chemical reaction is not tissue specific and there were stenosis that required expansion in 58% of patients treated. The use of sodium Porphyrin is limited by systemic photosensitizing agents, which requires the patient to remain without having direct contact with direct sunlight for at least 1 month. The use of the 5-wing manages to reduce systemic photosensitizing agents active protoporphyrin is quickly metabolized and eliminated (42).

Photodynamic therapy is indicated for patients with dysplasia and carcinoma who are not candidates for surgery or refuse (43). Application for EB Dysplastic is not limited by unreliable and incomplete ablation of the mucosa and the high incidence of secondary stenosis.

The cost of this technique is high.

Ultrasonic energy

The tejido-selectivo character of the ultrasonic energy has recently promoted the investigation of this energy as a source for epithelial ablation in animal models.

Cavitron Ultrasonic surgical aspirator and a modified harmonic scalpel can produce optimal frequencies of energy to remove only the surface epithelium to the muscularis mucosa (44). In theory, this would eliminate all the mucosa of Barrett without causing damage more deeply, which would avoid the appearance of stenosis. The instruments must be applied in the esophageal mucosa by means of a standard percutaneous endoscopic Gastrostomy technique. It is possible the complete ablation of all the superficial mucosa, with the added benefit of the aspiration of the fragments of mucosa for cytological studies. Early results show the flaky regeneration with absence of stenosis, i.e. There is cure for EB. Application of this technique is planned at the same time of anti-reflux surgery, becoming the treatment optimal and ideal for the patient with EB.

SURGICAL TREATMENT IN THE MALIGNIZADO EB

It is not clear that neither the surgical and medical treatment to prevent the malignant transformation of the EB.

McDonald et to the. (45) in the clinic may in 112 patients with follow up middle of 6.5 years after surgery, saw that 3 developed adenocarcinoma at 13, 25 and 39 months, suggesting that the malignant transformation may be present at the time of the anti-reflux surgery. Therefore, long-term, surgery may have a protective effect, however, vigilance is needed after surgery.

Currently, there are convincing evidence that dysplasia is not only a carcinoma marker but it can progress to carcinoma invasive (46). Approximately 30-40% of patients with high grade dysplasia (severe) really have a carcinoma invasive (47). There are pathologists that high-grade and carcinoma in-situ, dysplasia is considered a single entity (48). In the follow-up of patients with low and high grade Dysplasia, carcinoma developed between 1.5 and 4 years (49). For some authors the emergence of dysplasia and carcinoma is in relation to the extension of the length of the EB (greater than 8 cm) (50). However, if the carcinoma is present or not, itself high-grade Dysplasia, it has a very high risk of becoming carcinoma and some surgeons perform esophageal resection when the high-grade dysplasia is confirmed in repeated biopsies (51). Resected by high grade dysplasia patients have invasive carcinoma in up to 50% (52) or carcinoma in situ (48). On the other hand, 74% of the resected invasive carcinomas have in part (53) high grade dysplasia. Seems as dangerous and risky to keep patients with endoscopic surveillance programmes in high grade Dysplasia, although some authors consider that a good protocol for endoscopic biopsies may differ from early adenocarcinoma (54) high grade dysplasia and therefore high grade dysplasia does not indicate surgical resection; However, for others not in many biopsies can exclude an

adenocarcinoma (55).

Resection has between 5-10% of mortality. Therefore, we submit to this risk to patients who perhaps had not developed carcinoma. However, resection of an adenocarcinoma in early stage detected by monitoring programmes has excellent results (75-90% 5-year survival) (48,52,53). Early diagnosis of carcinoma that has not passed the esophageal wall and does not affect lymph nodes has an excellent prognosis following resection (56). If it exceeds the esophageal wall or affects lymph nodes, the prognosis is worse. Skinner (57) advises radical surgery with extensive lymphadenectomy in early stages of the disease. DeMeester (25) considers that intramucoso carcinoma is not never accompanied by lymph nodes affected and therefore in these patients with biopsy positive and without obvious mass endoscopic, advises esophagectomy without lymphadenectomy. When there is an intramural or transmural carcinoma, advises the piece block resection by Thoracotomy. Condom (58) does not believe that in no case should be extensive lymphadenectomy, only esophagectomy, as fundamental factors in the forecast are the stage of the disease at the time of diagnosis and the aggressiveness of the tumor, both independent of the surgical procedure. As in other types of esophageal carcinomas, resection is also the best mitigation (59).

Esophageal adenocarcinoma associated with EB has better prognosis to adenocarcinoma not associated with EB, possibly by the earlier diagnosis that is made possible by studies motivated by the clinic of Gor, absent in adenocarcinomas not associated with EB (60).

Needs to be considered if the Dysplasia of low grade in a patient with EB without further complication is, per se, anti-reflux surgery indication. Which is related to if dysplasia Returns or does not progress after surgery antireflux, which is not shown. If it is confirmed the carcinogenic potential of alkaline reflux on esophageal, prophylaxis of these changes (metaplasia - dysplasia - cancer) would be one argument for the surgical treatment of reflux, since it is the only one capable of effectively eliminated. Perhaps in the future, the flujocitometria and the p53 oncogene identification could specify patients with risk of carcinoma (61). A study of individual and selective in every patient with dysplasia must thus be carried out (62), always bearing in mind the possibility of esophagectomy (63).