



GRUPPO DI STUDIO

TUMORI DELL'ESOFAGO

**ESOFAGO DI BARRETT:
requisiti del referto istopatologico e corretta
definizione della displasia**

Documento redatto da:

Dr. S. Taraglio

Anatomia Patologica. ASL TO2. Ospedale Maria Vittoria - Torino

Dr. V. Marci

Anatomia Patologica. AOU S. Luigi Gonzaga - Orbassano

Dipartimento interaziendale ed interregionale
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Presidio Ospedaliero Molinette
C.so Bramante n. 88 - 10126 Torino
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

ESOFAGO DI BARRETT

L'importanza di diagnosticare correttamente EB e' correlata alla sua associazione con lo sviluppo dell'Adenocarcinoma Esofageo (AE).

Definizione: alterazione dell'epitelio esofageo che può essere evidenziata in endoscopia e confermata all'esame istologico con evidenza di **metaplasia intestinale (MI)**.

Questo tipo di metaplasia intestinale e' ben riconoscibile con le comuni colorazioni tradizionali in E-E; puo' essere utile in caso di dubbi anche l'esecuzione di una colorazione istochimica PAS/alcian Blue.

MI: epitelio colonnare "specializzato" caratterizzato dalla presenza di cellule caliciformi (goblet cells) e colonnari ("intermedie") contenenti mucine neutre e/o acide.

Tipi di metaplasia intestinale:

Tipo I, ileale completa, poco frequente, al più presente in sede cardiale-giunzionale, talora come espressione di MI su mucosa tipo gastrico autoctona (da non considerare come B.). Costituita da cellule assorbenti, goblet con mucine neutre, e Paneth.

Tipo II-III (o colonica o incompleta). Goblet e colonnari (intermedie) con mucine neutre e acide (bassa acidità nel tipo II, alta acidità-solfomucine, nel tipo III) e rare Paneth. La distinzione tra MI tipo II e III non è fondamentale ai fini della definizione di EB e del profilo di rischio ad esso associato.

Inoltre e' stato anche proposto l'uso della CK7 e CK20 in immunohistochimica per distinguere la metaplasia intestinale esofagea dalla metaplasia in corso di cardite. Benché l'immunohistochimica possa essere utile in alcuni casi la diagnosi rimane in gran parte morfologica sulla base della E-E correlata al quadro endoscopico, poiché la riproducibilità dei risultati in IIC risulta problematica da diversi studi pubblicati.

Il vero **marcatore di rischio** di AE da cercarsi morfologicamente e' la **displasia epiteliale, che è anche la vera lesione precursore**.

Studi prospettici hanno documentato la progressione nel tempo da MI a Displasia di alto grado a Adenocarcinoma.

Inoltre alcuni studi hanno evidenziato un aumentato rischio di Carcinoma correlato all'estensione (lunghezza) dell'EB probabilmente in funzione della maggior durata del processo patologico (MRGE) che conduce alla metaplasia intestinale e della maggiore probabilità che una noxa

(reflusso) datante da tempo possa indurre modificazioni e mutazioni a carico dell'epitelio. La distribuzione della displasia epiteliale è maggiore nelle porzioni più prossimali dell'esofago metaplastico ed è pertanto in tali sedi che andrebbe concentrato il campionamento.

Alcuni dei problemi legati alla sorveglianza dei pazienti sono dovuti al fatto che la Displasia può essere **focale** o **diffusa** e che esiste una documentata **variabilità inter- e intra-osservatore** nella diagnostica della displasia, soprattutto confinata agli spettri più bassi della classificazione diagnostica.

Ne consegue che una volta che la diagnosi di displasia sia stata posta, eventuali successive biopsie negative dovrebbero tener conto di questa possibilità.

Importante quindi l'adozione, in caso di Barrett, sia "senza" che "con" displasia, di un **protocollo di campionamento** ampio e completo che tenga conto della distribuzione topografica della lesione e che consenta la ricostruzione precisa delle sedi di prelievo bioptico. In caso di ricontrollo di EB con displasia occorre che il campionamento si concentri su quelle aree che in precedenza aveva evidenziato displasia.

Al fine di un corretto inquadramento diagnostico dell'EB (EB ultracorto, corto, lungo) e della displasia ad esso eventualmente correlata, occorre che il campionamento si svolga secondo un preciso protocollo (vedi indicazioni endoscopiche) che tenga, in primis, conto della localizzazione della GEG e che indichi, rispetto a questa, la estensione e modalità (circonferenziale, fiamma, isole) della risalita della linea Z (Giunzione squamo-colonnare), secondo la classificazione di Praga e che indichi la distanza alla quale vengono eseguiti i prelievi rispetto alla GEG.

Il modulo di richiesta di esame istologico che accompagna i campioni bioptici dovrà riportare esattamente la sede in cui si sono praticati i prelievi. (vedi allegato).

Parimenti **il referto istologico** dovrà riportare per ciascuna sede il tipo di epitelio ghiandolare individuato (cardiale, ossintico, ossintico-cardiale, pavimentoso) e riportare la eventuale displasia.

Sia il modulo di richiesta che il referto istologico si rifanno al modello proposto dal gruppo EBRA di Padova (Esofago di Barrett e rischio di Adenocarcinoma, coord. Scientifici, G.Zaninotto e M. Ruge).

Importante anche il problema della **conferma diagnostica della displasia** stessa da parte di un secondo patologo ben orientato in Gastroenteropatologia, vista la scarsa riproducibilità fra patologi diversi nell'interpretazione delle modificazioni displastiche, soprattutto per quello che concerne "il basso grado" (displasia lieve e moderata).

Il termine Displasia, che può essere anche sostituito dal termine “Neoplasia Intraepiteliale”, recependo con ciò le indicazioni della Classificazione WHO dei tumori digestivi e che fa proprie le osservazioni contenute nella Classificazione di Vienna.

Il grading della Neoplasia Intraepiteliale e' classificato come segue:

Negativo per Displasia (Neoplasia intraepiteliale)

Indefinito o sospetto per Displasia (Neoplasia Intraepiteliale)

Displasia (Neoplasia Intraepiteliale) di basso grado

Displasia (Neoplasia Intraepiteliale) di alto grado

Caratteristiche istologiche della Displasia (Neoplasia Intraepiteliale) di basso grado (LG Dysplasia)

Architettura delle cripte conservata lievemente distorta.

Polarita' cellulare conservata

Rapporto N/C aumentato

Nuclei allungati ed ipercromici talora pluristratificati con perdita di mucina.

Assenza di maturazione di superficie

Caratteristiche istologiche della Displasia (Neoplasia Intraepiteliale) di alto grado (HG Dysplasia)

Architettura delle cripte marcatamente alterata con gemmazioni e ramificazioni

Perdita della polarita' cellulare

Ipercromasia nucleare

Aumento delle mitosi e presenza di mitosi atipiche

Nucleoli prominenti

Assenza di maturazione in superficie.

Il Gold standard nella valutazione istopatologica nel Barrett rimane ancora la valutazione morfologica con la colorazione tradizionale in Ematossilina-Eosina.

L'immunoistochimica puo' integrare il dato morfologico nella valutazione della Neoplasia Intraepiteliale con l'ausilio di marcatori quali la p53 e il ki67/mib-1. Da considerare che una negatività per p53 non esclude tuttavia la diagnosi né di displasia di basso che di alto grado.

Il numero di biopsie minimo per un campionamento ottimale dovrebbe essere di almeno due prelievi in lesioni minime fino a 5mm e di almeno di quattro biopsie per lesioni sino a 1cm.

Su lesioni piu' estese e' raccomandabile un campionamento con prese a quadrante per ogni 1-2 cm. secondo il Protocollo di Praga.

Bibliografia

- 1 Sampliner RE *Am.J. Gastroenterology* 93;1028-31, 1998
- 2 Haggitt *Am.J. Clin.Pathol* 70:1-5 1978
- 3 Hamilton *Am.J.Clin.Pathol* 87:301-312, 1987
- 4 Reid *Gastroenterology* 94:81-90 1988
- 5 Haggitt *Hum.Path.* 25: 982-993,1994\
- 6 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 Endoscopy*: 2008; 67; 394-98
- 7 Sampliner RE et al. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterology* 1998; 7:1028-1032
- 8 Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J gastroenterol* 2008;103:788-97
- 9 Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett Esophagus: a reaffirmation. *Hum.Pathol* 2001;32:368-78
- 10 Bhargava P, Eisen GM, Holterman BS, Montgomery E et al. Endoscopic Mapping and surrogate markers for better surveillance in Barrett Esophagus. A study of 700 biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 200;114:552-563
- 11 Schempler RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejiou 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 F, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia *Gut* 2000; 47:251-255
- 12 Offerhaus GJA, Correa P, Van Eeden S, Geboes K, Drillenbug P, Vieth M, Van Velthuysen ML, Watanabe H, Sipponen P, ten Kate FJW, Bosman FT, Bosma A, Ristimaki A, van Dekken H, Ridell R, Tytgat GNJ. Report of an Amsterdam working group on Barrett Esophagus. *Virchows Archiv* 2003; 443: 602-608
- 13 Faller G, Borchard F, Ell C, Seitz G, Stolte M, Walch A, Ruschoff J. Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias: results of a consensus conference of the Working Group for Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology on 22 September 2001 in Erlangen. *Virchows Arch* 2003; 443:597-601
- 14 Faller G, Stolte M Barrett's Esophagus : time for consensus. *Virchows Arch* 2003; 443:505-506
- 15 Flejiou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer *Gut* 2005 ; 54 (suppl D)i6-i12.
- 16 Deviere J . Barrett's oesophagus : the new endoscopic modalities have a future *Gut* 2005; 54 (Suppl D):i33-i37
- 17 Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman J, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski J, Lundell L,

Tytgat G, Vieth M The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett Esophagus: the Prague C&M Criteria Gastroenterology 2006; 131: 1392-1399

18 Voltaggio L, Montgomery E, Lam-Himlin D A clinical and histopathological focus on Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia. Arch.Pathol Lab Med 2011; 135: 1249-1260

19 Ormsby AH, Goldblum JR, Rice T, Richter J, Falk GW, Vaezi MF, Gramlich TL. Cytokeratin subsets can readily distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. Hum.Pathol. 1999 30:288-294

20 Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW, Gramlich TL Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus Gastroenterology 2000; 119:683-690.