

9^η Εκπαιδευτική διημερίδα ΕΠΕΓΕ
Αθήνα 24-25 Σεπτεμβρίου 2011

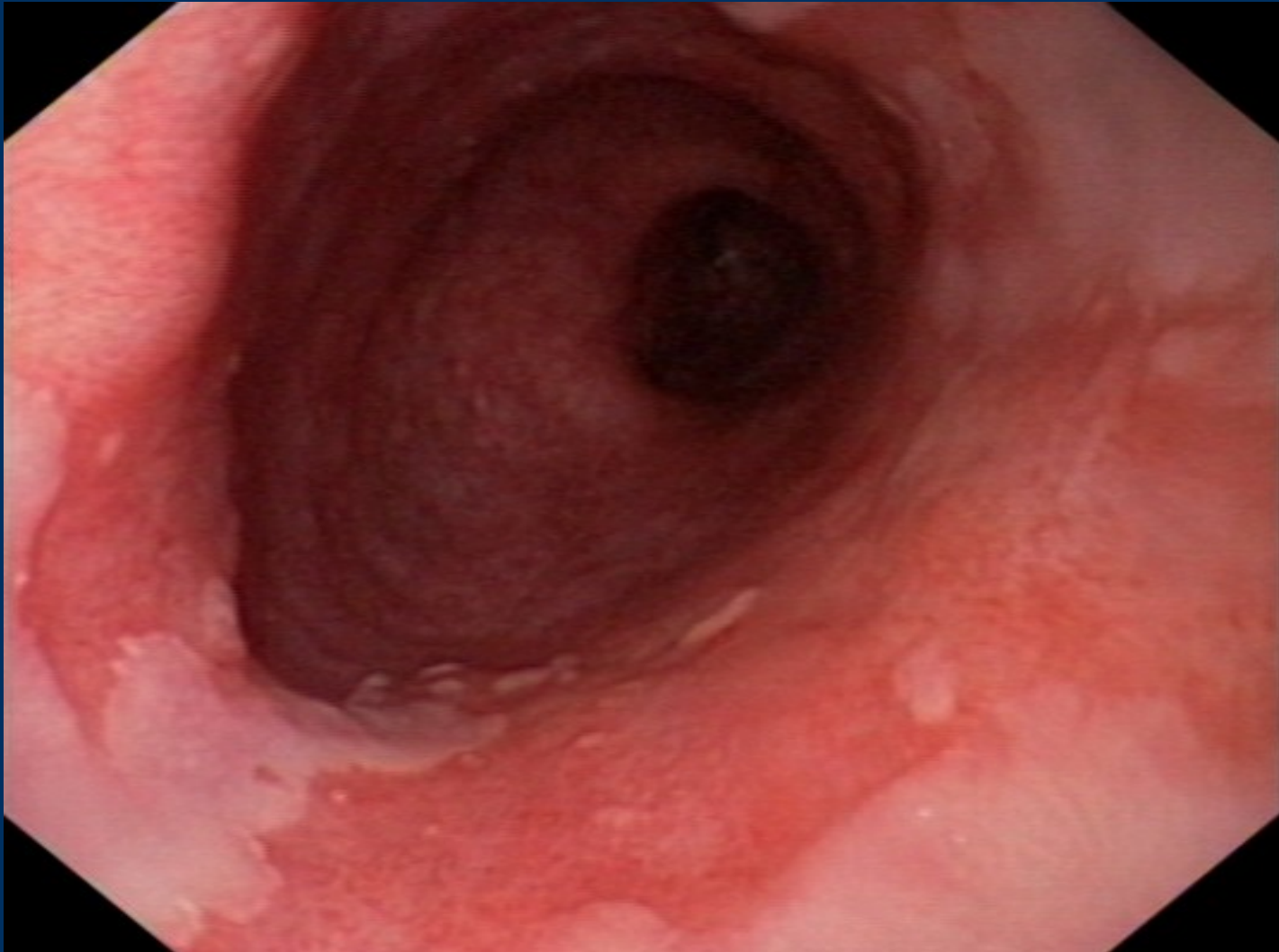
Παθοφυσιολογία και φυσική ιστορία του οισοφάγου Barrett

Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης
«Βενιζέλειο-Πανάνειο» ΓΝ Ηρακλείου

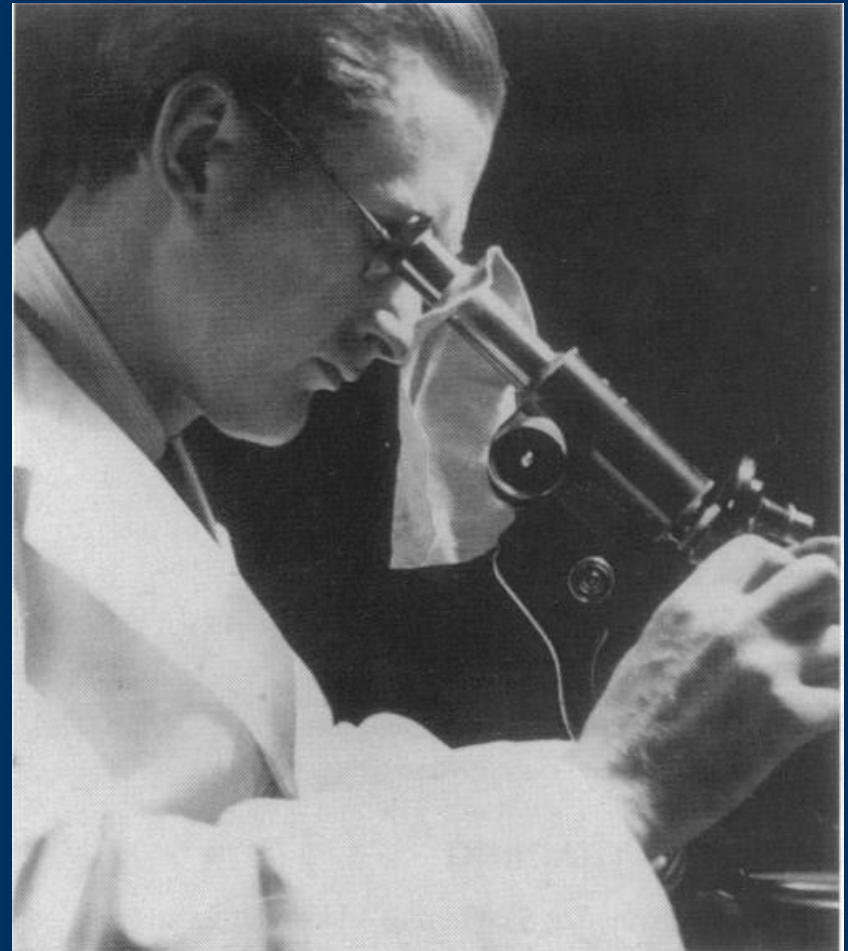
“ Barrett’s esophagus is a change in the distal esophageal epithelium of any length that can be recognized as columnar type mucosa at endoscopy and is confirmed to have intestinal metaplasia by biopsy of the tubular esophagus”

ACG 2008

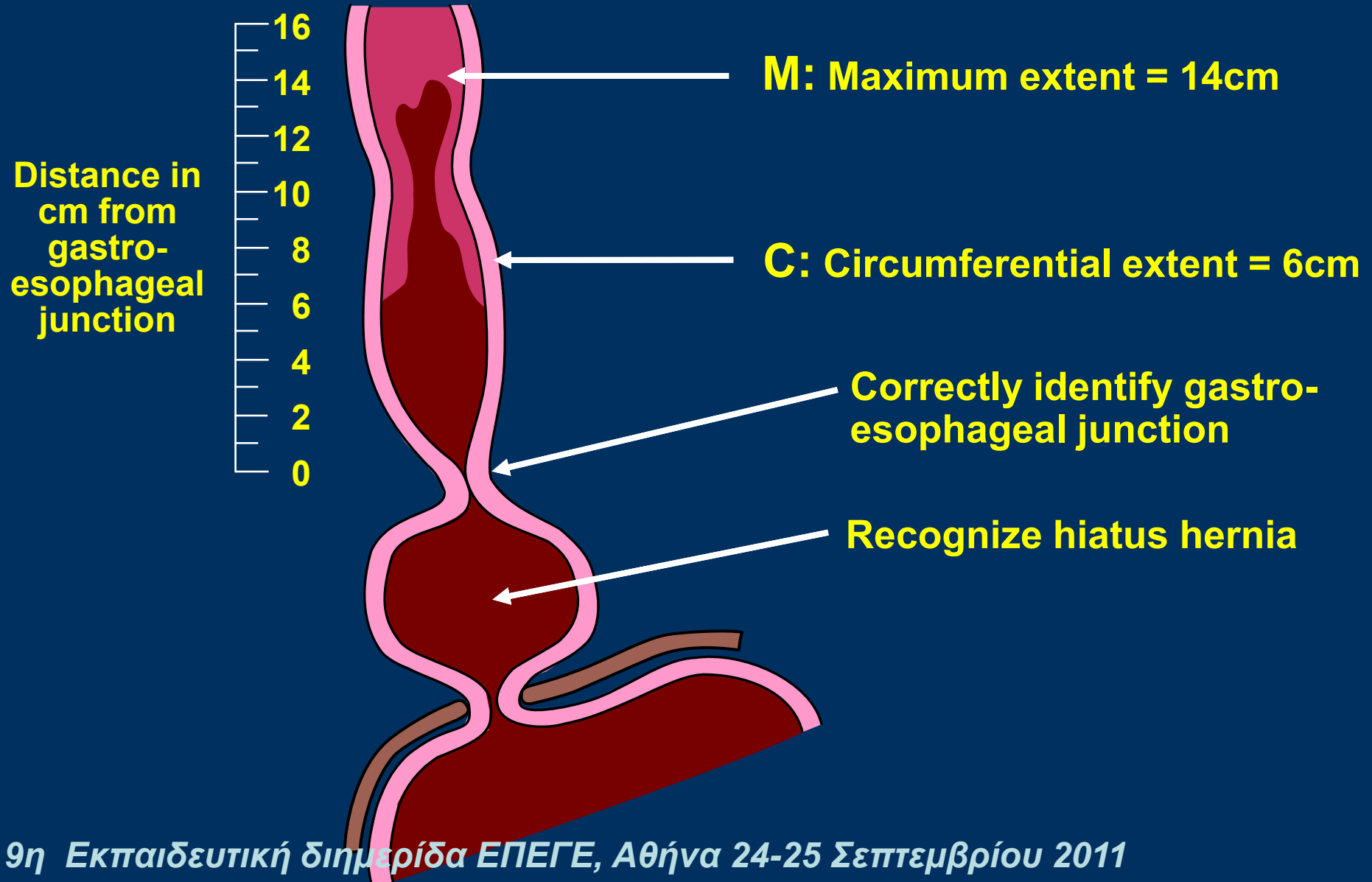
ενδοσκοπική εικόνα οισοφάγου Barrett



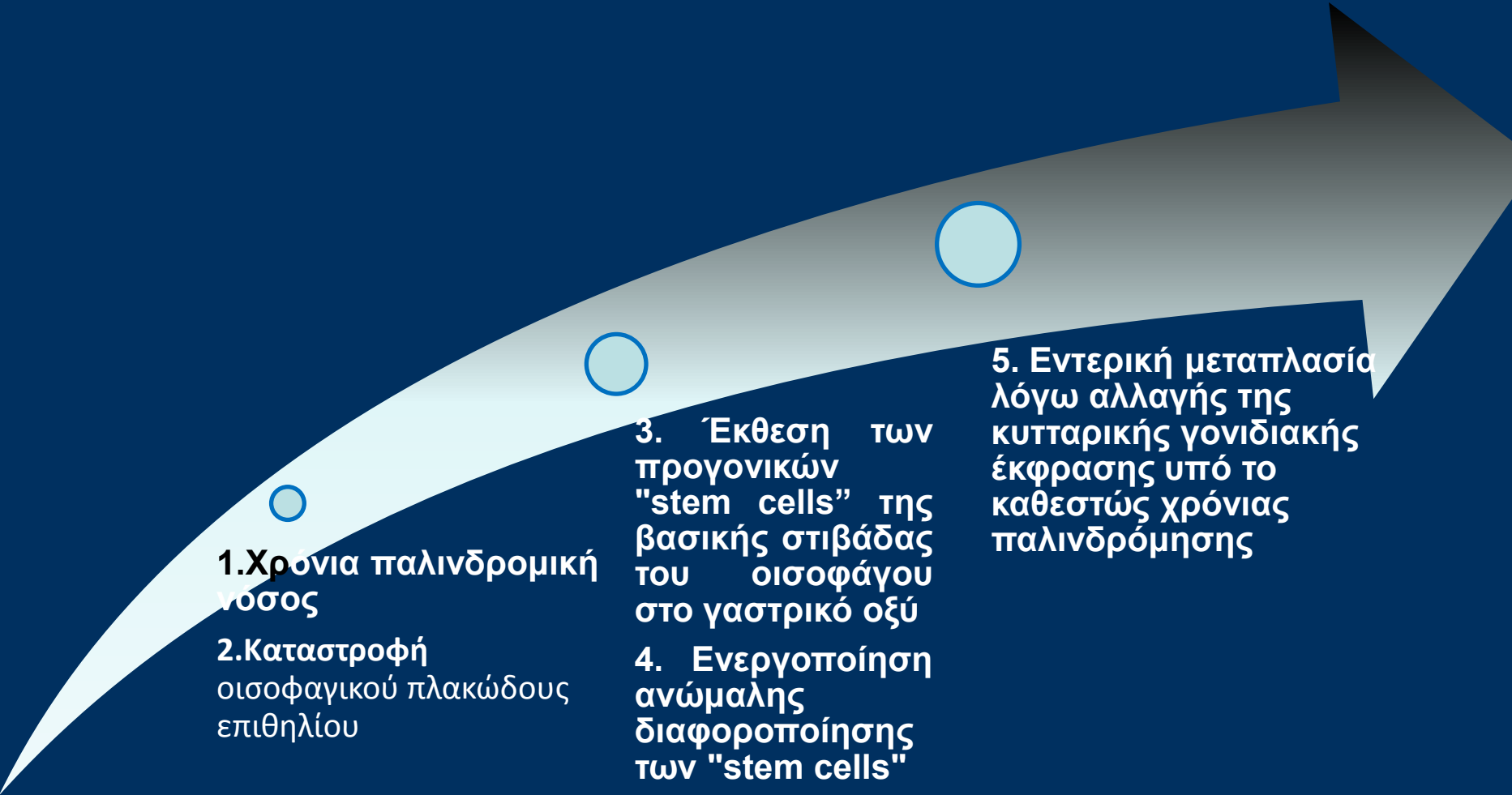
- **Norman Rupert Barrett (Adelaide, St Thomas-London), 1950**
- **Albers, German pathologist ,1839**
- **Tileston, American pathologist ,1906**



The Prague Barrett's C&M Criteria



μοριακές αλλαγές στον οισοφάγο Barrett (I)



1. Χρόνια παλινδρομική νόσος

2. Καταστροφή οισοφαγικού πλακώδους επιθηλίου

3. Έκθεση των προγονικών "stem cells" της βασικής στιβάδας του οισοφάγου στο γαστρικό οξύ

4. Ενεργοποίηση ανώμαλης διαφοροποίησης των "stem cells"

5. Εντερική μεταπλασία λόγω αλλαγής της κυτταρικής γονιδιακής έκφρασης υπό το καθεστώς χρόνιας παλινδρόμησης

μοριακές αλλαγές στον οισοφάγο Barrett (II)

- Παλινδρόμηση οξέος και χολής στο πλακώδες οισοφαγικό επιθήλιο → ενεργοποίηση **CDX1**, **CDX2** “*homeobox*” γονιδίων → ρυθμιστές κυτταρικής διαφοροποίησης και φαινοτυπικής έκφρασης → εντερική μεταπλασία
- Χολικά οξέα τόσο σε ουδέτερο όσο και σε όξινο PH στον οισοφαγικό βλενογόνο φαίνεται να πυροδοτούν μία κυτταρική καρκινική γραμμή που εκφράζει το CDX2 γονίδιο

μοριακές αλλαγές στον οισοφάγο Barrett (III)

1. ΓΟΠΝ → πρωταρχικός παράγοντας δημιουργίας μεταπλαστικού επιθηλίου στον οισοφάγο

ΓΟΠΝ → Δεν έχει αποδειχθεί άμεση συσχέτισή της στη δημιουργία καρκινικών κυττάρων στο μεταπλαστικό επιθήλιο

Διάφορες υποθέσεις για πιθανή εμπλοκή της στην ενεργοποίηση και επιτάχυνση καρκινικών τύπων στο μεταπλαστικό επιθήλιο

ποιοι παράγοντες ευνοούν την εμφάνιση του οισοφάγου Barrett;

CLINICAL-ALIMENTARY TRACT

Prevalence of Barrett's Esophagus in the General Population: An Endoscopic Study

JUKKA RONKAINEN,*† PERTTI ARO,* TOM STORSKRUBB,*§ SVEN-ERIK JOHANSSON,* TORE LIND,|| ELISABETH BOLLING-STERNEVALD,*|| MICHAEL VIETH,† MANFRED STOLTE,† NICHOLAS J. TALLEY,#,** and LARS AGRÉUS*

Table 1. Prevalence of BE and Prevalence of Gastroesophageal Reflux Symptoms and Esophagitis With BE or Without BE

	BE	LSBE	SSBE	No BE
No. of cases (%)	16 (1.6)	5 (0.5)	11 (1.1)	984 (98.4)
% with gastroesophageal reflux symptoms	56.3	80.0	45.5	39.7
% with esophagitis	25.0	60.0	9.1	15.4

NOTE. n = 1000.

Oesophagus

Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano–Monghidoro study

R M Zagari,¹ L Fuccio,¹ M-A Wallander,² S Johansson,³ R Fiocca,⁴ S Casanova,⁵
B Y Farahmand,⁶ C C Winchester,⁷ E Roda,¹ F Bazzoli¹ Gut 2008

- **BE → 54% GERD**

- **Prevalence BE**

1.5% in GERD cases vs 1% in non GERD

συνήθης ασθενής με ΒΕ

μεγάλης ηλικίας λευκοί με μακροχρόνια
έντονα συμπτώματα ΓΟΠΝ

- ηλικία >40chr
- οπισθοστερνικός καύσος
- μακράς διάρκειας συμπτώματα ΓΟΠΝ
 - άνδρες
 - παχυσαρκία

Eloubeibe et al; 2001, Gerson et al; 2001, Conio et al; 2002, El-Serag HB; 2005

παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη Barrett και δυσπλασίας στον Barrett

- διαφραγματικήλη>2cm
- δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- ελαττωμένη πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ
- αυξημένος χρόνος οισοφαγικής κάθαρσης
- αλκοόλ
- κάπνισμα
- παχυσαρκία

Spechler et al. NEJM 2002, Consensus για την ΓΟΠΝ. NNA 2009, Ronkainen et al. Gastroenterology 2005

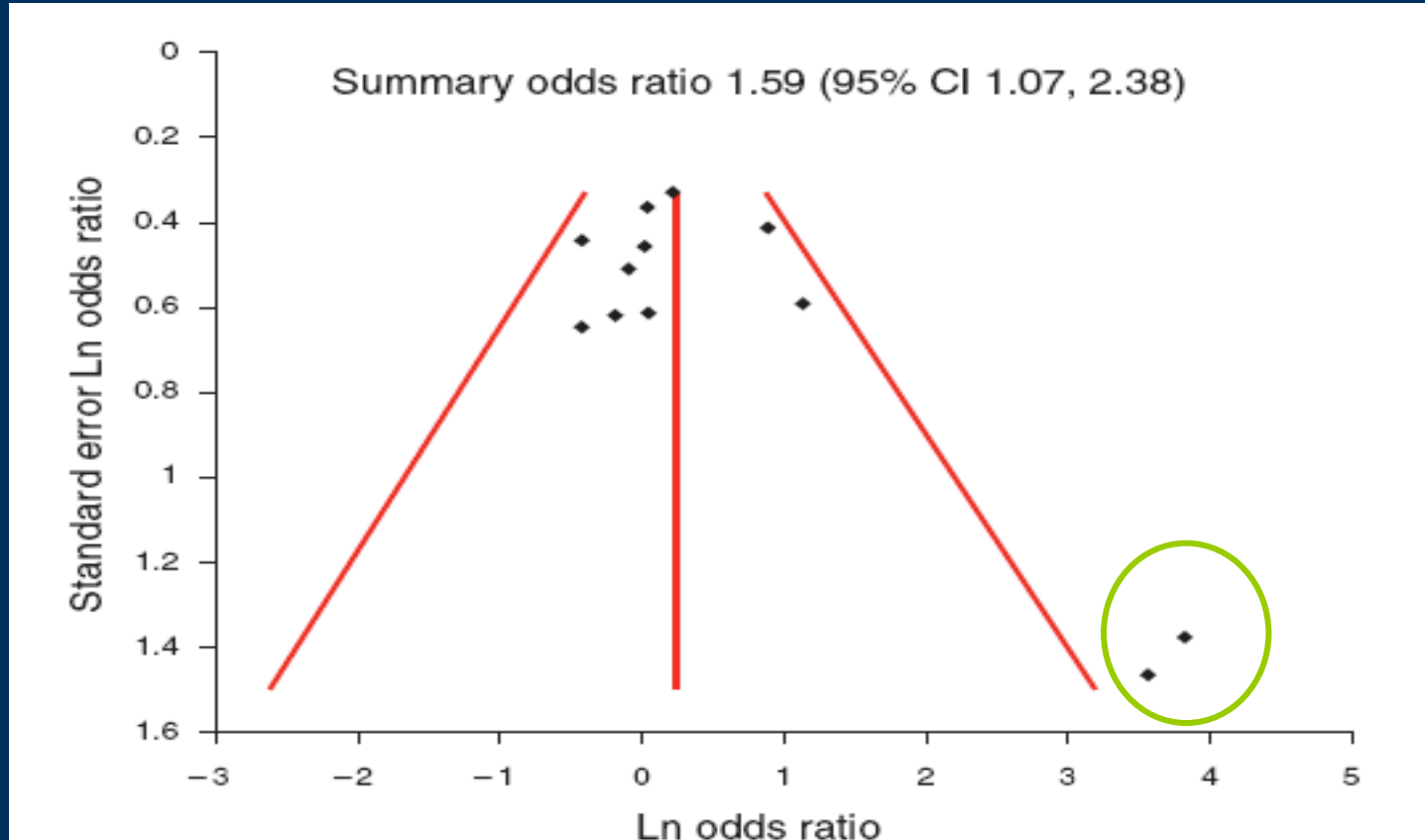
Meta-Analyses of the Effect of Symptoms of Gastroesophageal Reflux on the Risk of Barrett's Esophagus

Justin B. Taylor, BA¹ and Joel H. Rubenstein, MD, MSc, FACG^{2,3}

Am J Gastroenterol 2010; 105:1730–1737

**θετική σχέση με μακρύ Barrett και
αρνητική με τον βραχύ οισοφάγο**

βραχύς οισοφάγος Barrett



επιμήκης οισοφάγος Barrett

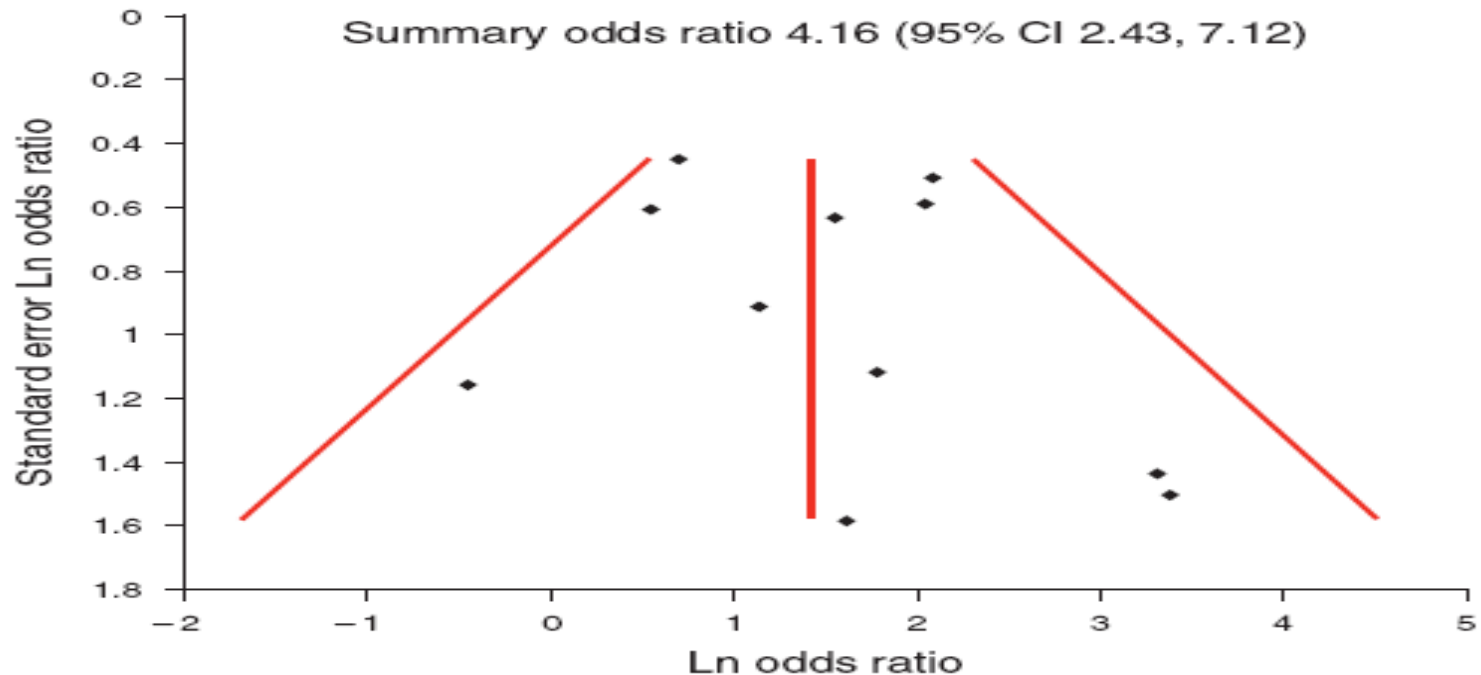
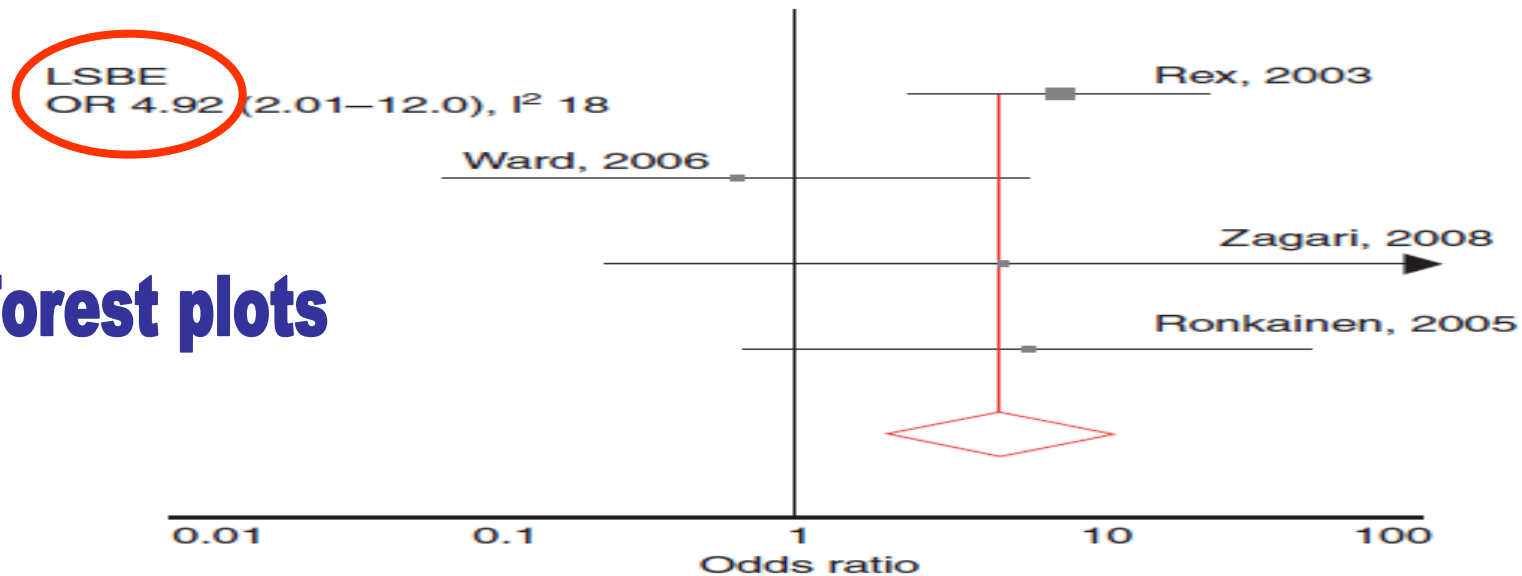
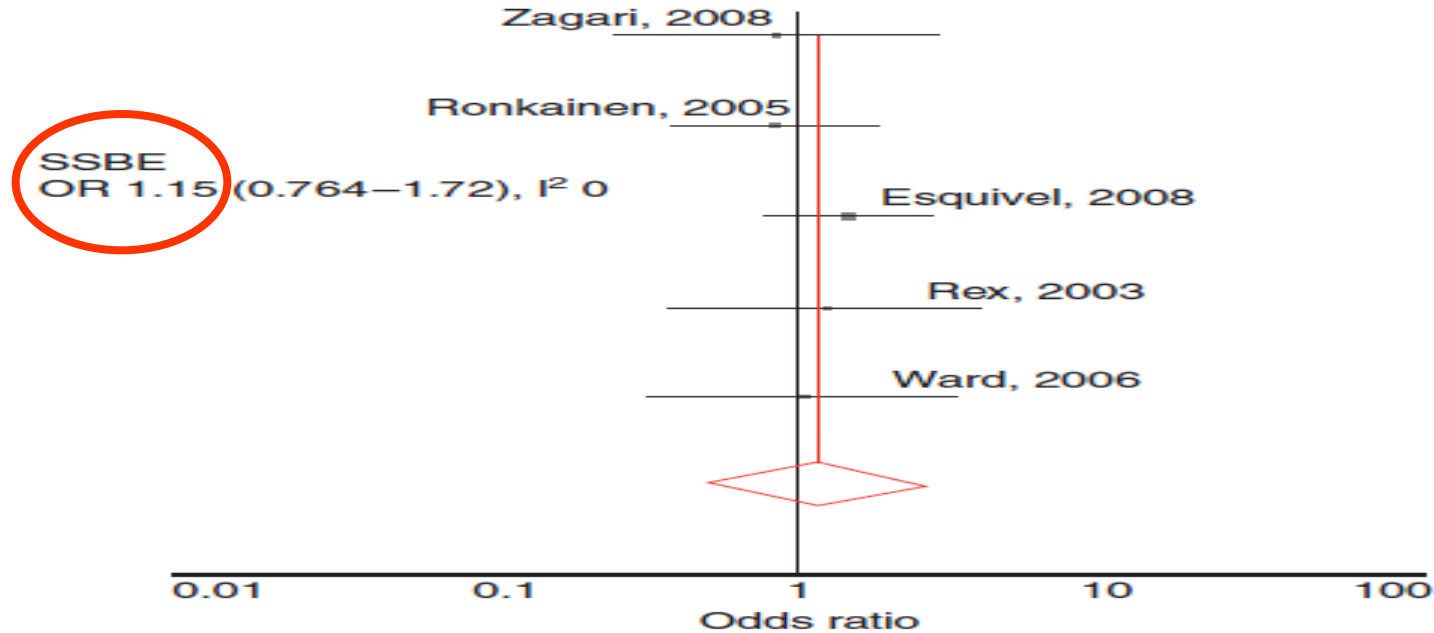


Figure 4. Funnel plot for relation with long-segment Barrett's esophagus (LSBE). Studies were balanced across the summary odds ratio and size of the studies. Therefore, there was no evidence for dissemination bias among studies examining the relation with LSBE. CI, confidence interval.



Forest plots

θεραπευτική παρέμβαση και οισοφάγος Barrett (I)

1. Απαραίτητη η χρήση PPI για την καταστολή της γαστρικής έκκρισης, εξαφάνιση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης και επούλωσης της οισοφαγίτιδας

*(καλύτερος τρόπος για τιτλοποίηση της δόσης
→ οισοφαγική Ρημετρία)*

θεραπευτική παρέμβαση και οισοφάγος Barrett (II)

2. Προτείνεται το **screening** των ασθενών με οισοφάγο Barrett για την αναγνώριση εκείνων με καρδιαγγειακά προβλήματα που **θα επωφεληθούν διπλά από την έναρξη ασπιρίνης ως χημιοπροφύλαξη για τον Barrett**

(δεν προτείνεται η χρήση ασπιρίνης μόνο χημιοπροφυλακτικά για τον οισοφάγο Barrett χωρίς την παρουσία καρδιαγγειακών προβλημάτων)

ASPECT trial: Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο που εξετάζει την ασφάλεια της ασπιρίνης και την αποτελεσματικότητα της ως χημιοπροφύλαξη σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett

CME

Helicobacter pylori Infection and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis

Changcheng Wang, MD, MSc¹, Yuhong Yuan, MD, PhD¹ and Richard H. Hunt, MD, FRCP, FRCPC, FACG, AGAF¹

AJG 2009

- **Λιγότερη H_p σε BE vs ενδοσκοπικά φυσιολογικούς μάρτυρες**
- **περισσότερη H_p σε BE vs αιμοδότες**
- **H_p και BE – μη καθαρό τοπίο**

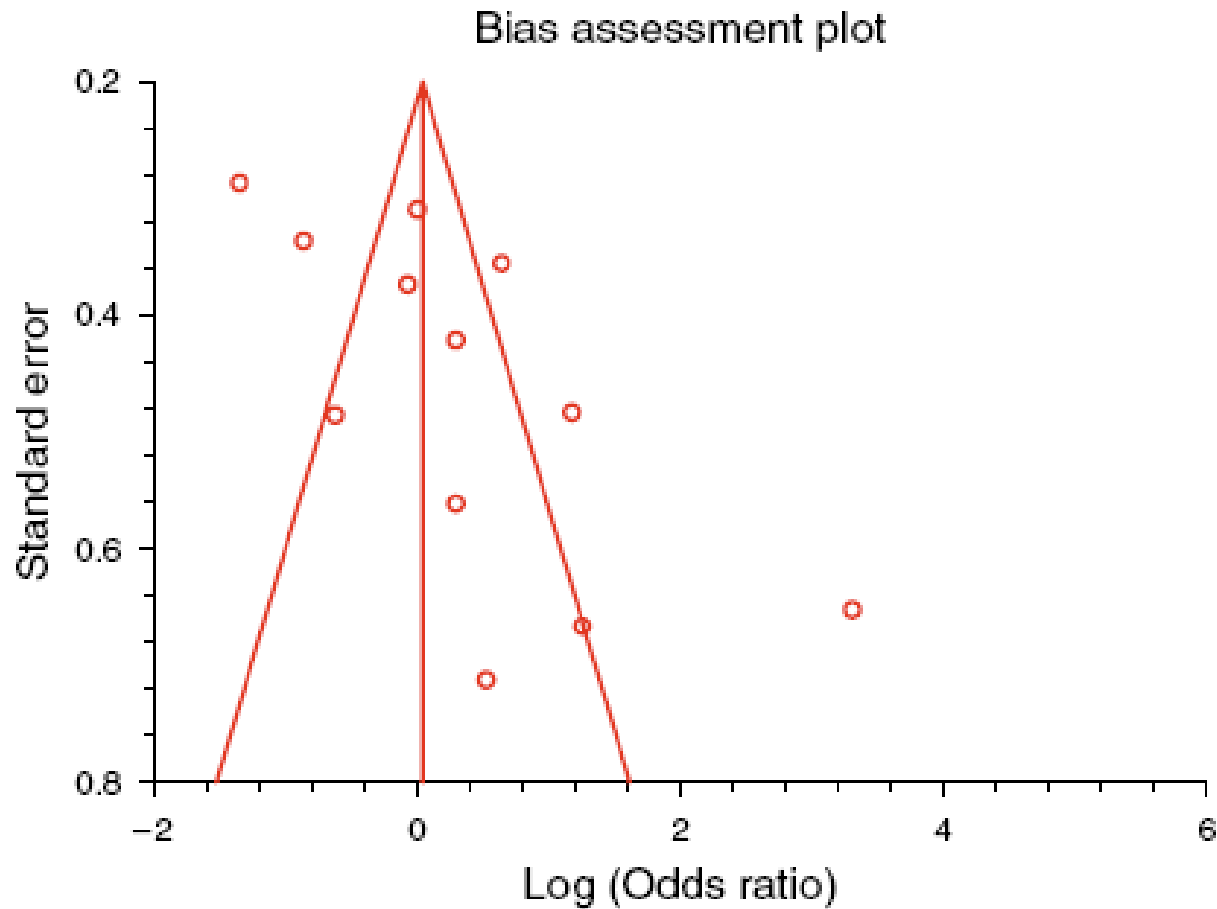
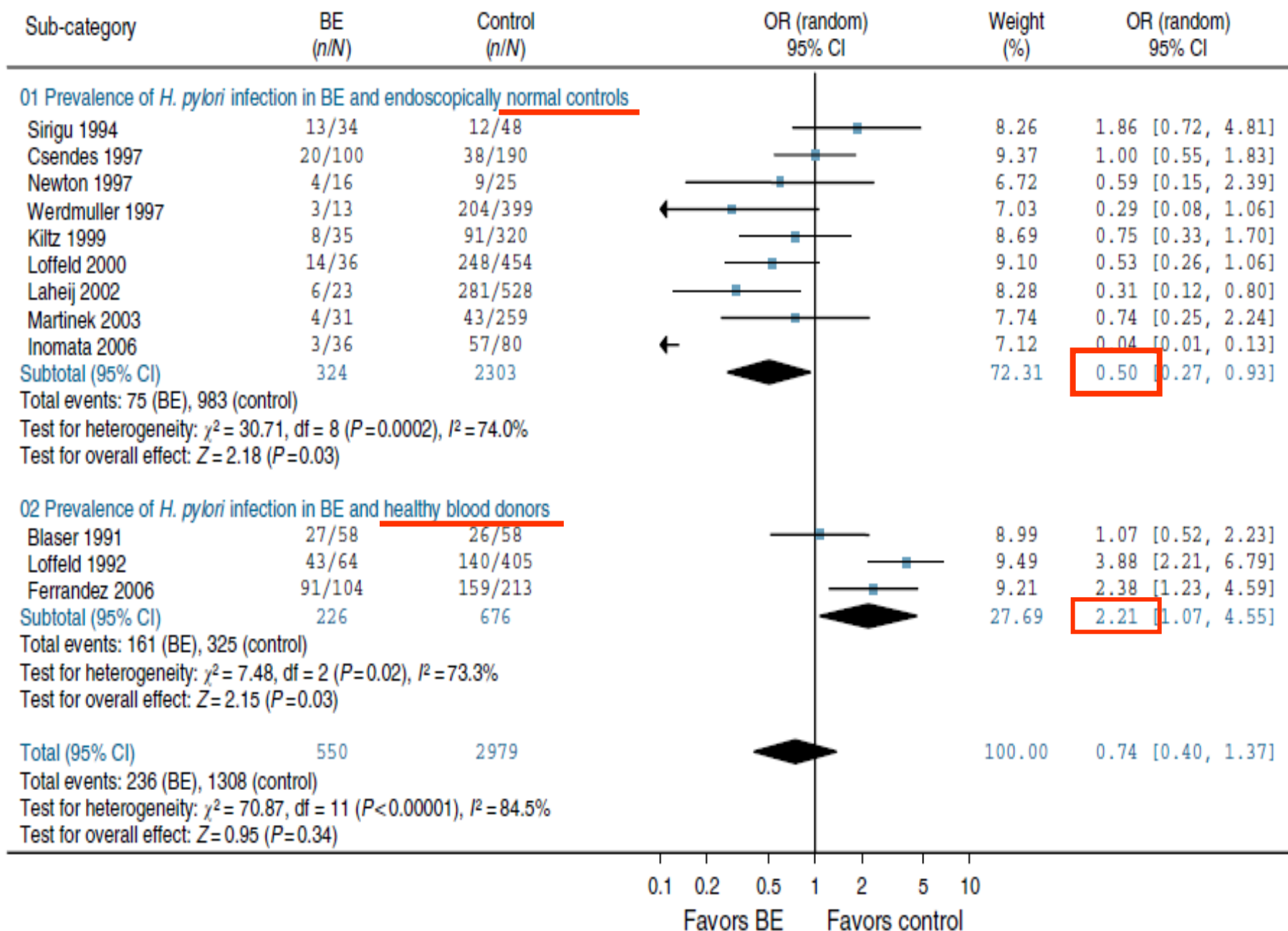


Figure 4. Funnel plot of 12 included studies.

Outcome: Prevalence of *H. pylori* infection in BE and healthy controls



**ποιοι παράγοντες ευνοούν την εμφάνιση
της δυσπλασίας και του
αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου και
της καρδίας**

δεδομένα

- αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου-καρδίας ↑
- συμπτώματα ΓΟΠΝ και Ca (+)
- 50% των Ca δεν αναφέρουν ιστορικό ΓΟΠΝ
- ΒΕ ένα ενδιάμεσο στάδιο

δεδομένα (συνέχεια)

- παλαιότερα η σχέση του ΒΕ και της ΓΟΠΝ ήταν αξιωματική
- διάρκεια και σοβαρότητα ΓΟΠΝ (-) στις παλιές μελέτες
- υπάρχει επίπτωση ΒΕ χωρίς ΓΟΠΝ
(Gerson et al; 2002, Ward et al 2006)

χρήση φαρμάκων που προκαλούν χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα

- νιτρογλυκερίνη
- αντιχολινεργικά
- Β- αγωνιστές
- αμινοφυλλίνη
- βενζοδιαζεπίνες

Lagergren et al. Ann Int Med 2000

Table 3. Risk for Adenocarcinoma of the Gastric Cardia among Users of Lower Esophageal Sphincter-Relaxing Drugs*

Medication	Controls/Case-Patients, n/n	Multivariate-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)†	Multivariate-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)†‡
<u>All LES-relaxing drugs</u>			
Never used	654/201	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Ever used	166/61	1.1 (0.8–1.6)	0.9 (0.6–1.3)
Used ≥5 y	84/37	1.4 (0.9–2.2)	1.2 (0.8–1.9)
Number of types of LES-relaxing drugs used			
0	654/201	1.0 (referent)	1.0 (referent)
1	104/45	1.2 (0.8–1.9)	1.0 (0.6–1.5)
2	41/13	1.2 (0.6–2.3)	1.1 (0.5–2.1)
≥3	21/3	0.3 (0.1–1.2)	0.3 (0.1–1.0)
Nitroglycerins			
<u>Never used</u>	762/238	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Ever used	58/24	1.3 (0.7–2.2)	1.1 (0.7–2.0)
Used ≥5 y	29/17	2.1 (1.1–4.3)	2.0 (1.0–3.9)
Aminophyllines			
<u>Never used</u>	774/249	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Ever used	46/13	0.8 (0.4–1.6)	0.8 (0.4–1.5)
Used ≥5 y	28/10	1.1 (0.5–2.4)	1.1 (0.5–2.4)
β-Receptor agonists			
<u>Never used</u>	781/252	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Ever used	39/10	0.7 (0.3–1.6)	0.8 (0.4–1.6)
Used >5 y	26/9	1.1 (0.5–2.4)	1.1 (0.5–2.6)
Anticholinergics			
Never used	771/245	1.0 (referent)	1.0 (referent)
<u>Ever used</u>	49/17	0.9 (0.5–1.6)	0.6 (0.3–1.2)
Used ≥5 y	20/6	0.8 (0.3–2.2)	0.6 (0.2–1.7)
Benzodiazepines			
Never used	774/251	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Ever used	46/11	0.8 (0.4–1.6)	0.7 (0.3–1.4)
<u>Used ≥5 years</u>	16/5	1.0 (0.3–2.9)	0.8 (0.3–2.5)

* LES = lower esophageal sphincter.

Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications

Howard Hampel, MD, PhD; Neena S. Abraham, MD, MSc(Epi); and Hashem B. El-Serag, MD, MPH

Ann Intern Med. 2005;143:199-211.

παχυσαρκία

- και στα 2 φύλα
- άγνωστος ο μηχανισμός καρκινογένεσης
- ο κίνδυνος ανεξάρτητος από την ύπαρξη
- ΓΟΠΝ

Predictors for Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus: A Prospective Cohort Study

ESOPHAGUS

M. Sikkema, MD, PhD^{1,22}, C.W.N. Looman, MSc², E.W. Steyerberg, PhD², M. Kerkhof, MD, PhD¹, F. Kastelein, MD¹, H. van Dekken, MD, PhD³, A.J. van Vuuren, PhD¹, W.A. Bode, MD, PhD⁴, H. van der Valk, MD⁵, R.J.T. Ouwendijk, MD⁶, R. Giard, MD⁷, W. Lesterhuis, MD, PhD⁸, R. Heinhuis, MD, PhD⁹, E.C. Klinkenberg, MD, PhD¹⁰, G.A. Meijer, MD, PhD¹¹, F. ter Borg, MD, PhD¹², J.W. Arends, MD¹³, J.J. Kolkman, MD, PhD¹⁴, J. van Baarlen, MD¹⁵, R.A. de Vries, MD, PhD¹⁶, A.H. Mulder, MD, PhD¹⁷, A.J.P. van Tilburg, MD, PhD¹⁸, G.J.A Offerhaus, MD, PhD¹⁹, F.J.W. ten Kate, MD, PhD¹⁹, J.G. Kusters, MD, PhD¹, E.J. Kuipers, MD, PhD^{1,20} and P.D. Siersema MD, PhD^{1,21}

AJG 2011

- χαμηλή δυσπλασία
- Barrett > 10yrs
- μεγαλύτερο μήκος Barrett
- οισοφαγίτις

Sikkema et al. Am J Gastroenterol 2011

Table 3. RRs of endoscopic and histological factors associated with progression to HGD and EAC (age- and sex-adjusted multivariable analyses)

Variable	Multivariable analyses adjusted for age and gender (<i>n</i> =713)	
	RR (95% CI)	<i>P</i> value
<i>Sex</i>		
Female	1.0 (Reference)	0.876
Male	1.1 (0.4–3.0)	
<i>Age</i>		
Per year	0.99 (0.96–1.04)	0.948
<i>Duration of BE</i>		
<10 years	1.0 (Reference)	0.011
≥10 years	3.2 (1.3–7.8)	
<i>Length of BE</i>		
Per 1 cm	1.11 (1.01–1.2)	0.038
<i>Esophagitis</i>		
No	1.0 (Reference)	0.013
Yes	3.5 (1.3–9.5)	
<i>BE irregularities^a</i>		
No	1.0 (Reference)	0.232
Yes	2.0 (0.6–6.6)	
<i>Histology</i>		
ND	1.0 (Reference)	<0.001
LGD	9.7 (4.4–21.5)	

Table 2. Continued

Variable	Univariate analysis adjusted for age and gender	
	RR (95% CI)	P value
<i>Histology</i>		
ND	1.0 (Reference)	<0.001
LGD	9.6 (4.3–21.0)	

- ασθενείς με εντερική μεταπλασία στη καρδιοοισοφαγική συμβολή χωρίς BE είχαν μικρότερη νεοπλασματική εκτροπή σε σχέση με ασθενείς με BE

Jung et al. AJG 2011

AGA

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus

The AGA Institute Medical Position Panel consisted of the authors of the technical review (Stuart J. Spechler, MD, AGAF, Prateek Sharma, MD, Rhonda F. Souza, MD, AGAF, John M. Inadomi, MD, AGAF, Nicholas J. Shaheen, MD, MPH, AGAF), the chair of the Medical Position Panel (John I. Allen, MD, MBA, AGAF), the chair of the AGA Institute Practice Management and Economics Committee and the AGA Institute CPT Advisor (Joel V. Brill, MD, AGAF), a community-based gastroenterologist (Ronald E. Pruitt, MD, FACP, AGAF, FACG), an author of the AGA Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease (Peter J. Kabrilas, MD, AGAF), a general surgeon (Jeffrey H. Peters, MD), a primary care physician (Kenneth Nix, MD), a pathologist (Elizabeth A. Montgomery, MD), a patient advocate (B. Donald Mitchell), and an insurance provider representative (John Yao, MD, MBA, MPH, MPA, Senior Medical Director, Blue Shield of California).

πρέπει να γίνεται επιτήρηση του ΒΕ;

επιτήρηση οισοφάγου Barrett

- δεν είναι τεκμηριωμένο ότι μειώνει την νοσηρότητα ή την θνητότητα
 - πρέπει όμως να γίνεται

διάστημα επιτήρησης

- απουσία δυσπλασίας: 3-5 χρόνια
- χαμηλού βαθμού δυσπλασία : 6-12 μήνες
- υψηλού βαθμού δυσπλασία : 3 μήνες εάν δεν γίνει θεραπεία εκρίζωσης

ασθενής ένδειξη- χαμηλής ποιότητας δεδομένα

ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

- λευκό φως (ισχυρή ένδειξη)
- 4 ιστοτεμάχια ανά 2 εκ (ισχυρή ένδειξη)
- να εξετασθεί ιστολογικά χωριστά κάθε ανωμαλία του βλεννογόνου (ισχυρή ένδειξη)
- 4 ιστοτεμάχια ανά 1 εκ σε ασθενείς με δυσπλασία ή υποψία δυσπλασίας (ισχυρή ένδειξη)

Observer agreement in the assessment of narrow-band imaging system surface patterns in Barrett's esophagus: a multicenter study

Authors

M. Singh¹, A. Bansal¹, W. L. Curvers², M. A. Kara², S. B. Wani¹, L. Alvarez Herrero², C. R. Lynch¹, M. C. A. van Kouwen¹, F. T. Peters¹, J. D. Keighley¹, A. Rastogi¹, K. Pondugula¹, R. Kim¹, V. Singh¹, S. Gaddam¹, J. J. Bergman², P. Sharma¹

Institutions

Institutions are listed at the end of article.

Endoscopy 2011

Φτωχά αποτελέσματα

**interobserver agreement
sensitivity-specificity for dysplasia**

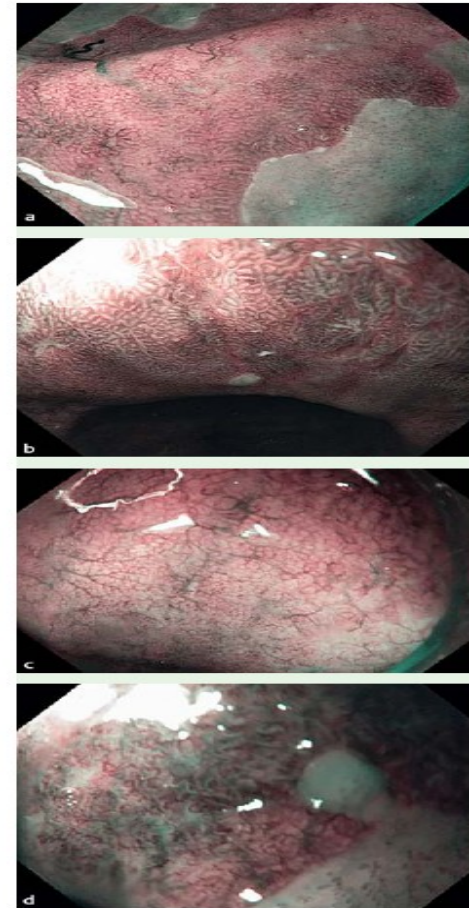


Fig. 2 NBI surface patterns: mucosal regular (a), mucosal irregular (b), vascular regular (c), and vascular irregular (d).

**πότε πρέπει να γίνεται ενδοσκοπική
θεραπεία;**

- όταν υπάρχει διαπιστωμένη υψηλή δυσπλασία πρέπει να επιχειρείται ενδοσκοπική θεραπεία
- η διάγνωση της δυσπλασίας πρέπει να γίνει από 2 παθολογοανατόμους (ο ένας να έχει ειδική εμπειρία)

**ποια ενδοσκοπική θεραπεία
θα εφαρμόσουμε;**

- **Radiofrequency ablation (RFA)**
 - **Photodynamic therapy**
 - **EMR**
 - **κρυοθεραπεία**
 - **θερμικές μέθοδοι**
- **συνδυασμός RFA & EMR**

τότε θα επιχειρήσουμε EMR;

**όταν υπάρχει υψηλή δυσπλασία με
ορατή βλεννογονική ανωμαλία για να
εκτιμηθεί το T στάδιο**

ποιοι οι στόχοι ενδοσκοπικής θεραπείας;

- **εξάλειψη του Barrett επιθηλίου**
- **αλλαγή του παθολογικού σε φυσιολογικό επιθήλιο**

μηνύματα

- φαίνεται να υπάρχει και γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη του BE
- η ΓΟΠΝ συσχετίζεται με το μακρύ BE
- η ΓΟΠΝ πρέπει να ελέγχεται αποτελεσματικά με PPI
- η δυσπλασία σε BE πρέπει να παρακολουθείται και η υψηλή να θεραπεύεται
- οι ασθενείς με οισοφάγο Barrett σπάνια πεθαίνουν από αδενοκαρκίνωμα σε έδαφος BE



Όσο τα πράγματα στη χώρα είναι έτσι αυτά που είπα είναι απλά πολυτέλειες

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

