

## **ESOFAGO DI BARRETT**

### **Definizione anatomica dell'ESOFAGO**

L'Esofago è un organo dell'apparato digerente della lunghezza di circa 25-30 cm e larghezza di 2-3 cm.

Collega la faringe allo stomaco e presenta una duplice funzione:

- consente il passaggio del cibo (bolo alimentare) fino allo stomaco dove avverrà la digestione;
- impedisce il reflusso dallo stomaco insieme ad acido e succhi gastrici.

Le pareti dell'esofago sono formate da strati, o tonache, sovrapposte: mucosa, sottomucosa, tonaca muscolare, tonaca avventizia.

La mucosa esofagea è uno strato spesso, di colore grigio-rosato o rossastro nelle giunzioni gastro-esofagea; a riposo presenta numerosi solchi e creste, tali da occluderne il lume. Si tratta però di modificazioni temporanee della mucosa esofagea che scompaiono quando questa è distesa, ad esempio durante il passaggio del bolo alimentare.

La mucosa è costituita da tre strati : epitelio di rivestimento, tonaca propria e muscolaris mucosae.

La patologia esofagea può essere di tipo funzionale (disordini motori,

diverticoli esofagei, esofagite emalattia da reflusso gastro-esofageo); e di tipo neoplastico (Esofago di Barret).

### **Definizione anatomico-patologica ESOFAGO di BARRET**

Dal punto di vista anatomico-patologico, si definisce “**Esofago di Barrett**” la metaplasia intestinale della mucosa squamosa esofagea.

Macroscopicamente il segmento colpito appare caratterizzato da una o più lingue o chiazze di mucosa vellutata rossa, che si estendono al di sopra della giunzione gastro-esofagea, definita dall’apice delle pliche gastriche. Tale mucosa metaplastica si alterna a una residua mucosa squamosa (esofagea) che, invece, appare liscia e pallida (fig.1).

(Fig.1)



L’Esofago di Barrett è una condizione patologica nella quale l’epitelio pavimentoso stratificato dell’esofago viene in parte sostituito da epitelio intestinale. Attualmente, l’epitelio colonnare, caratterizzato dalla presenza delle *globlet cells*, è considerato patognomonico della malattia, in quanto l’unico ad avere una potenziale evoluzione

maligna.<sup>1</sup>

Oltre alle alterazioni della mucosa, l'Esophago di Barrett è spesso caratterizzato anche da modifiche dei tessuti di derivazione mesenchimale, come, per esempio dalla duplicazione della muscolaris mucosae, e si pensa che tali modifiche possano essere correlate allo sviluppo dell'adenocarcinoma invasivo sul segmento esofageo malato.<sup>2</sup>

In condizioni fisiologiche, la giunzione gastro-esofagea, rappresentata dal margine prossimale delle pliche gastriche, coincide con la Linea Z, che corrisponde alla giunzione squamo colonnare, ovvero all'interfaccia tra l'epitelio squamoso stratificato dell'esofago e l'epitelio cilindrico della mucosa gastrica.

Nell'Esophago di Barrett invece, si verifica la risalita, più o meno marcata, della linea Z, rispetto alla giunzione gastro-esofagea.

### Classificazione

L'Esophago di Barret deve il suo nome al Dott. Barret, chirurgo inglese che per primip, negli anni 50, descrisse la malattia come “*Sindrome dell'esofago corto*”, per il caratteristico aspetto del lume esofageo che, a causa della metaplasia, appariva accorciato.

L'Esophago di Barret può essere suddiviso in base alla lunghezza del tratto esofageo interessato dalla metaplasia in tre tipi principali:

- **Long Barret** : se il segmento interessato misura più di 3 cm;
- **Short Barret** : se è compreso tra 1 e 3 cm;
- **Ultra-Short Barret** : se misura meno di 1 cm.

---

<sup>1</sup> The AGA Institute Medical Position. *Statement on the Management of Barrett's Esophagus*. Gastroenterology, 2011; 140:1084-1091.

## **Epidemiologia**

L'esofago di Barrett non è una patologia molto frequente. Secondo studi epidemiologici condotti negli USA, la prevalenza clinica nella popolazione generale sarebbe dello 0,026% anche se, sulla base di riscontri autoptici, essa dovrebbe ritenersi molto superiore. E' stimata essere intorno all'1% di tutti i pazienti che si sottopongono ad esofagogastroduodenoscopia ed è valutata tra l'8 ed il 20% nei pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo. Scende, però, al 3-7% quando la diagnosi venga posta solo in presenza di epitelio colonnare specializzato. L'età media al momento della diagnosi è intorno ai 50 anni, anche se il range è molto ampio (da 1 mese a 88 anni); il rapporto tra sesso maschile e sesso femminile è di 3:1 con una netta prevalenza per la razza bianca.

La prevalenza dell'EB registra, almeno nei paesi occidentali, un costante trend di crescita, parallelo a quello della MRGE. Anche l'incidenza dell'adenocarcinoma esofageo è in progressivo aumento rispetto a quella del carcinoma squamoso, sia negli USA che nei paesi dell'Europa occidentale, tanto che l'adenocarcinoma rappresenta ormai circa il 50% di tutte le neoplasie epiteliali dell'esofago.

Secondo i dati desunti da studi retrospettivi, la prevalenza di adenocarcinoma esofageo nei pazienti con EB risulta aggirarsi intorno al 10%; sulla base di studi prospettici l'incidenza di adenocarcinoma varia tra 1/52 e 1/285 pazienti per anno di follow-up con un rischio stimato da 30 a 125 volte superiore a quello della popolazione generale.

La diagnosi di adenocarcinoma nei pazienti con EB viene posta

mediamente tra i 60 ed i 70 anni e quindi a circa 10-20 anni dopo la diagnosi di EB.

### **Eziopatogenesi**

Dal punto di vista eziopatogenetico, la principale causa dell'Esophago di Barrett è la Malattia da reflusso gastro-esofageo, un'affezione che riguarda il 30% della popolazione adulta del mondo occidentale e che, a lungo andare, provoca un'inflammazione più o meno grave della parete dell'esofago dovuta al contatto con materiale acido di provenienza dallo stomaco. Le cellule staminali situate nella porzione più profonda dell'epitelio sono così stimolate a differenziarsi in modo tale da poter tollerare quest'insulto. Da qui lo sviluppo della metaplasia.

Non è ancora del tutto chiaro il motivo per cui solo alcuni individui esposti a questi fattori di rischio sviluppino la patologia, ma sicuramente entrano in gioco delle alterazioni genetiche ed epigenetiche a carico delle cellule staminali. Allo stesso modo non sono ben conosciuti i meccanismi per cui in un subset di pazienti dalla metaplasia si passi alla displasia, fino all'insorgenza dell'adenocarcinoma.

### **Diagnosi**

La diagnosi dell'Esophago di Barrett è il risultato di un accurato iter diagnostico che parte da un'attenta anamnesi e arriva alla valutazione istologica delle lesioni.

L'*endoscopia* è l'indagine di scelta per la diagnosi dell'EB, per la possibilità di evidenziare la mucosa metaplasica rosa salmone, che si differenzia bene rispetto alla mucosa di color madreperlaceo

dell'esofago. L'endoscopia, però, da sola, non consente di distinguere tra i diversi tipi di epitelio metaplastico e quindi di identificare la metaplasia intestinale (epitelio colonnare specializzato), che è il tipo di epitelio responsabile della potenzialità evolutiva dell'EB. Anche nella diagnosi di displasia l'endoscopia convenzionale raramente può essere utile in quanto le alterazioni displastiche, quasi mai si rendono evidenti attraverso specifiche alterazioni endoscopiche.

Un'utile integrazione all'esame endoscopico può derivare da una tecnica complementare, rappresentata dalla ***cromoendoscopia***.

Tale tecnica consiste nell'impiego di sostanze che, applicate sulla mucosa del canale digerente, rendono più visibile o meglio contrastate aree di alterazione morfo-strutturale della superficie in corso di esame endoscopico. Queste sostanze appartengono a tre classi fondamentali:

- **Coloranti vitali** – assorbiti dalle cellule per diffusione o assorbimento attivo ( liquido di Lugol, blu di metilene, cristal violetto ).
- **Coloranti di contrasto** – non assorbiti dalle cellule, accentuano la topografia tissutale accumulandosi tra i solchi intercellulari e nelle fossette ghiandolari rendendo più visibile l'architettura della mucosa ( indaco carminio e acido acetico ).
- **Coloranti reattivi** – reagiscono alle modificazioni della secrezione acida e sono utili per l'identificazione precoce del cancro gastrico e della infezione da *H. pylori* ( rosso Congo).

Per confermare la metaplasia ed identificare un'eventuale displasia anche in assenza di lesioni endoscopiche visibili, è però necessario, completare l'esame endoscopico con l'effettuazione di prelievi biotici multipli. Si può parlare a tal proposito del ***Protocollo di Seattle***, secondo cui si dovrebbero effettuare biopsie multiple sui quattro

quadranti della parete del viscere, le prime sulla giunzione gastro-esofagea, le altre a distanza di 2 cm, in verticale, le une dalle altre (1 cm in caso di displasia sospetta o già accertata), fino ad arrivare al margine prossimale della mucosa metaplastica e, infine, all'esofago apparentemente indenne. Si dovrebbero, inoltre, fornire all'anatomo-patologo informazioni riguardanti la localizzazione della linea Z e il rapporto tra questa e la giunzione gastro-esofagea<sup>3 4</sup>. Il Protocollo di Seattle si è rivelato un'ottima strategia per la valutazione di tutto il segmento esofageo patologico, per l'identificazione, la localizzazione e la quantificazione delle *goblet cells* ovvero delle cellule caliciformi tipiche della mucosa intestinale e per la ricerca di un'eventuale displasia.

L'identificazione sulle biopsie delle *goblet cells* è fondamentale per porre diagnosi di EB al punto che secondo le linee guida dell'American College of Gastroenterology, la mancata dimostrazione delle vere *goblet cells* esclude automaticamente la diagnosi di Barrett<sup>5</sup>. Non tutti, però, condividono questa impostazione, Nell' UK e in Giappone, infatti, il reperimento di tali cellule non è considerato necessario per porre diagnosi di Barrett, in quanto numerosi studi evidenziano che anche l'epitelio privo di *goblet cells* può evolvere in adenocarcinoma.

Pertanto, secondo le linee guida della British Society of Gastroenterology, i pazienti che presentano solo metaplasia cardiaca e/o fundica, dovrebbero essere trattati allo stesso modo di quelli con

---

<sup>3</sup> Harrison R *et al.* *Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies.* Am J Gastroenterol, 2007; 102:1154–1161.

<sup>4</sup> Chandrasoma P, Der R, Dalton P. *Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus.* Am J Surg Pathol, 2001; 25:1188–1193.

<sup>5</sup> Wang K K e Sampliner R E. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.* Am J Gastroenterol 2008; 103: 788–797.

metaplasia intestinale, in termini di terapia e sorveglianza endoscopica<sup>6</sup>.

Da quanto detto, risulta evidente l'importanza del prelievo o meglio, dei prelievi, che l'endoscopista dovrà effettuare nel sospetto di metaplasia.

Altro elemento importante è la diagnosi di displasia, la cui presenza modifica il management del Barrett. Per molto tempo non vi è stato accordo fra gli anatomopatologi per la diagnosi di displasia. Attualmente, sia in Europa, che nei Paesi Asiatici, viene utilizzata

la *Classificazione di Vienna*, che definisce il campione biotico come:

- 1) *Negativo per displasia*,
- 2) *Displasia indefinita*, se il campione presenta dei fenomeni rigenerativi difficilmente distinguibili dai fenomeni displastici veri e propri, oppure artefatti tecnici che ne inficiano le caratteristiche citologiche. Non sono stati ancora accettati, ad oggi, dei markers molecolari che possano aiutare gli anatomo-patologi in questa distinzione: Ki67, PCNA, Ciclina D1, p53 non si sono rivelati sufficientemente specifici in questo senso.
- 3) *Displasia di basso grado, non invasiva*,
- 4) *Displasia severa non invasiva*, con atipie citologiche e architetturali più marcate rispetto a quella di basso grado, aspetto villosa, maggiore complessità e ramificazione delle cripte, disposizione cellulare di tipo "back to back" .
- 5) *Displasia invasiva*. Molto sottile è il confine che separa la displasia invasiva dall'adenocarcinoma in situ.

---

<sup>6</sup> Odze RD. *Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009; 6:478-490.



L'ultimo step della progressione in senso neoplastico è l'adenocarcinoma invasivo, intramucoso o sottomucoso a seconda dell'interessamento della muscolaris mucosae.

Il rischio di progressione della displasia di basso grado in displasia severa o in adenocarcinoma viene stimato tra il 2 e il 12% , mentre il rischio di progressione della displasia severa in cancro risulta compreso tra il 16 e il 59%.

Altra considerazione importante è che non solo il grado ma anche l'estensione della displasia è direttamente proporzionale al rischio di trasformazione maligna<sup>7 8</sup>.

Ritornando alla diagnosi endoscopica il presupposto è la precisa definizione della giunzione squamo-colonnare rispetto a quella gastro-esofagea

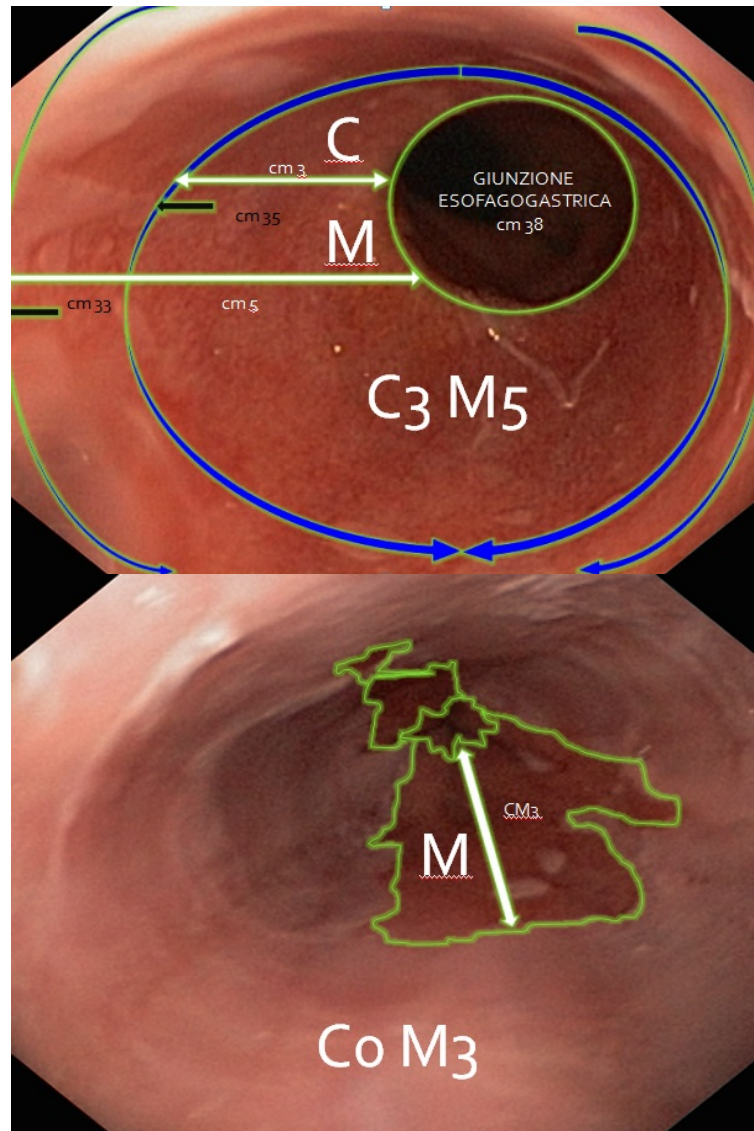
Effettuata questa valutazione è possibile determinare la lunghezza dell'esofago di Barrett, sottraendo la distanza della linea squamo-colonnare dalla giunzione esofago-gastrica.

La classificazione di Praga, elaborata nel 2006 da Sharma et al., ha reso possibile la classificazione endoscopica dell'esofago di Barrett, introducendo il criterio **C**, cioè la massima estensione circonferenziale, espressa in centimetri, a partire dalla giunzione gastro-esofagea, e il criterio **M**, ovvero la massima estensione in lunghezza del sospetto epitelio colonnare, calcolata come distanza in centimetri tra la giunzione gastro-esofagea e l'apice dell'eventuale lingua metaplastica (fig. 5).

---

<sup>7</sup> Buttar NS *et al.* *Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma.* Gastroenterology, 2001; 120:1630–1639.

<sup>8</sup> Srivastava A *et al.* *Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus.* Am J Gastroenterol, 2007; 102:483–493.



(Fig. 5: immagini esemplificative della classificazione di Praga)

### Sintomi

La storia clinica dei pazienti è generalmente, ma non necessariamente, è quella di una malattia da reflusso gastroesofageo, responsabile dell'infiammazione e, quindi, della metaplasia della mucosa esofagea<sup>9</sup>. Le manifestazioni dell'esofagite da reflusso comprendono una serie di sintomi, tipici e atipici (tab. n° 3), che possono presentarsi in maniera variabile.

<sup>9</sup> Jankowski J, Barr H, Wang K, Delaney B. *Diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. Brith Med J, 2010; 341:597-602.

<b>Sintomi dell'esofagite da reflusso</b>	
<b>Tipici</b>	<b>Atipici</b>
pirosi	dolore toracico simil-anginoso
rigurgito	bronco-pneumopatie ab-ingestiis
disfagia	raucedine cronica
odinofagia	asma
scialorrea	

Tra i sintomi tipici, la pirosi e il rigurgito sono i più frequenti.

La prima è avvertita generalmente come sensazione di bruciore in sede retro-sternale, che può estendersi fino alla base del collo e irradiarsi posteriormente nella regione inter-scapolare; il secondo, invece, consiste nella risalita di materiale gastrico in bocca. Entrambi insorgono, di solito, nel periodo post-prandiale o quando il paziente è in posizione supina e possono essere scatenati dall'ingestione di alimenti capaci di ridurre il tono dello sfintere esofageo inferiore (cioccolata, pomodoro, menta, caffè, cipolla) o di irritare la mucosa già infiammata del viscere (agrumi, alcol, bevande troppo calde o troppo fredde).

Per valutare l'entità e le caratteristiche del reflusso e delle alterazioni motorie che ne sono alla base, al momento della diagnosi dell'Esofago di Barrett, vanno sempre effettuate la manometria e la PH-metria.

- La **pH-metria** esofagea delle 24 ore (secondo la tecnica proposta da DeMeester e Johnson) è l'esame più sensibile e specifico per documentare l'acidità del microambiente esofageo e rappresenta il "gold-standard" per la diagnosi di reflusso gastro-esofageo patologico. Si tratta di un esame che non richiede ricovero e consente una registrazione circadiana degli episodi di reflusso nel rispetto della fisiologia esofagea. Un elettrodo sensibile alla concentrazione idrogenionica (introdotto per via nasale) viene

posizionato 5 cm a monte del margine superiore dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI) e collegato con un registratore. Per tutta la durata della registrazione, il paziente svolge le normali attività quotidiane. L'indagine (generalmente ben tollerata) permette una correlazione tra le variazioni del pH esofageo e la comparsa di sintomi clinici registrati su apposito diario. Prima della procedura, il paziente deve sospendere l'assunzione di qualsiasi tipo di farmaco. È considerato Reflusso Gastro-Esofago (RGE) ogni caduta di pH al di sotto di 4. Per valutare la presenza e la gravità di un reflusso gastroesofageo patologico vengono valutati una serie di parametri, tra i quali la percentuale del tempo totale di esposizione a  $\text{pH} < 4$  della mucosa esofagea, il numero complessivo di episodi di RGE, il numero di reflussi con durata  $> 5$  min.

### **Opzioni Terapeutiche**

Volendo sintetizzare quanto è stato detto fino ad ora si può dire che l'Esofago di Barret è da considerarsi, nella stragrande maggioranza dei casi, una condizione acquisita, secondaria alla MRGE cronica e caratterizzata dalla presenza di metaplasia intestinale in esofago, con potenzialità evolutiva verso l'adenocarcinoma, attraverso un percorso che vede nella displasia severa l'ultimo step.

Per questo motivo l'approccio ideale dell'EB dovrebbe prevedere, oltre al trattamento del reflusso, che è la causa prima della lesione e dei sintomi, l'eliminazione della metaplasia e la sua sostituzione con un epitelio neosquamoso libero da malattia e quindi non più a rischio di cancerizzazione

Il conseguimento di tali risultati potrebbe consentire di risolvere il problema della sorveglianza endoscopica, che comporta dei costi

certamente non trascurabili ed impatta, spesso molto negativamente, sulla qualità di vita dei pazienti.

In effetti, almeno fino a pochissimo tempo fa, un trattamento diretto della metaplasia non era concretamente disponibile e la terapia dell'esofago di Barrett è coincisa con quella del reflusso nei casi non complicati o della displasia severa e/o dell'adenocarcinoma.

### **La Terapia del reflusso**

#### Terapia Medica:

E' basata sull'utilizzo dei *farmaci inibitori della pompa protonica*

(*IPP*), omeprazolo e derivati, introdotti nella pratica clinica alla fine

degli anni '80 del secolo scorso. Tali farmaci, impiegati ad alte dosi

(almeno 40 mg di omeprazolo die), sono in grado di determinare oltre

che la rapida scomparsa dei sintomi, la guarigione delle lesioni

esofagiche, anche severe (ulcere), in un'alta percentuale di casi. Gli

IPP, seppure con un meccanismo indiretto, tendono a contrastare anche

gli effetti del reflusso duodenogastroesofageo. Il più importante di

questi meccanismi risiede nella notevole riduzione del volume globale

del refluito, indotta dal farmaco attraverso il blocco della secrezione

acida. Il blocco della secrezione acida gastrica è altresì efficace nel

depotenziare l'azione dei sali biliari che in genere non sono responsabili

di una lesività diretta ma favoriscono quella del reflusso acido

attraverso la detersione della mucosa esofagea ed ancora l'azione,

diretta, degli acidi biliari coniugati che esplicano il loro effetto lesivo a

pH acido. Comunque, anche nei confronti del reflusso acido, il

trattamento prolungato con IPP ad alte dosi non sembrerebbe assicurare

una protezione completa; dopo un follow-up superiore ai 5 anni, oltre

un terzo dei pazienti continuano a presentare alterazioni del tracciato pH-metrico (percentuale patologica di tempo totale di esposizione a pH inferiore a 4). In ogni caso, la terapia con IPP deve essere necessariamente protratta per periodi di tempo indefiniti, ciò che costituisce un indubbio problema, in particolare nei pazienti con lunga aspettativa di vita.

#### Terapia Chirurgica

La terapia chirurgica, rappresentata dagli interventi di *plastica antireflusso*, è considerata dai più meno costosa e sicuramente più efficace nel controllo del reflusso alcalino e della sintomatologia reflux-like rispetto ai PPI.

Indipendentemente dai risultati sul reflusso, né la terapia chirurgica, né tanto meno quella medica, si sono dimostrate in grado di determinare, se non episodicamente e in modo molto parziale, la regressione della metaplasia.

#### **Terapia della displasia severa e dell'adenocarcinoma**

All' estremo opposto rispetto alla terapia del reflusso vi è il trattamento della displasia severa, che spesso non può essere distinta dal carcinoma in situ. D'altra parte è stato segnalato che in oltre il 40% dei pazienti sottoposti ad intervento per diagnosi di sola displasia severa, coesisteva, sul campione chirurgico, un adenocarcinoma. Per tale motivo il trattamento standard della displasia severa nell'EB, una volta confermata la diagnosi, nei pazienti a rischio chirurgico non elevato, è stato considerato l'esofagectomia.

Come si vede queste modalità di trattamento non vanno ad incidere direttamente sull'Esofago di Barrett e sulla sua possibile evoluzione. E' vero che una terapia efficace e duratura del reflusso dovrebbe poter evitarne la progressione, ma prove certe in tal senso non esistono e lo dimostra il fatto che dopo un trattamento antireflusso i pazienti con Barrett devono continuare a sottoporsi ad un regime di sorveglianza. E va sottolineato, infine, che la sorveglianza non è in grado di per sé di

prevenire l'insorgenza della displasia severa o dell'adenocarcinoma, ma solo di permetterne una diagnosi tempestiva e quanto più precoce possibile.

### **I potenziali trattamenti endoscopici**

Per questo motivo nel tempo sono state proposte una serie di modalità di trattamento locale diretto dell'esofago di Barrett, integrative od alternative rispetto alle terapie prima descritte. E' facilmente intuibile come la via ottimale di approccio per tali trattamenti sia stata identificata in quella endoscopica, attraverso l'utilizzo di diverse tecniche mirate alla resezione e/o all'ablazione dell'epitelio danneggiato.

Va sottolineato che quasi tutti i trattamenti endoscopici proposti e che saranno di seguito brevemente discussi, sono stati primariamente impiegati in pazienti con displasia severa ad alto rischio chirurgico per l'età avanzata o la presenza di comorbidità. Alcuni di questi trattamenti hanno poi dimostrato di poter rappresentare una valida alternativa alla terapia chirurgica resettiva non solo nei pazienti ad alto rischio chirurgico, per il trattamento della displasia severa o dell'adenocarcinoma intramucoso, in cui il rischio di metastasi linfonodale è da considerarsi prossimo allo zero e quindi la completa escissione della lesione primitiva può risultare curativa.

A nostro avviso, però, la principale indicazione di un trattamento endoscopico nell'EB, su cui ne andrebbe misurata l'efficacia e la sicurezza, è rappresentata dalla completa asportazione dell'epitelio metaplastico, con la conseguente prevenzione dell'evoluzione in senso neoplastico e l'eliminazione di un programma di sorveglianza.

Le varie tecniche endoscopiche possono essere suddivise, in base al principio di funzionamento, in:

- meccaniche: *mucosectomia, sottomucosectomia*;
- chimiche: *terapia fotodinamica (PDT)*;
- termiche: *elettrocoagulazione multipolare (MPEC), Argon plasma*

*coagulation (APC), crioablazione, terapia laser con CO<sub>2</sub> (ancora in sperimentazione).*

Va precisato già in premessa che, relativamente alla displasia severa e/o all'adenocarcinoma in stadio early, le tecniche di ablazione non meccaniche, presentano il notevole limite di asportare il tessuto patologico attraverso la sua distruzione. Ciò rende impossibile la valutazione anatomopatologica sul campione asportato, per cui non è dato sapere se l'intervento effettuato possa aver avuto un intento curativo. Questa possibilità può essere offerta solo dalle tecniche meccaniche, che, non a caso, vengono considerate innanzitutto l'ultimo step dell'iter diagnostico, sempre che la lesione venga asportata en block. Pertanto solo le tecniche meccaniche di resezione endoscopica possono costituire, in casi selezionati (lesione limitata alla mucosa, senza interessamento linfatico e vascolare), un'effettiva alternativa al trattamento chirurgico.

#### **“MUCOSECTOMIA ENDOSCOPICA:”**

La **mucosectomia endoscopica**, consistente nell'asportazione, previa infiltrazione e scollamento, della mucosa esofagea; è una tecnica semplice, ripetibile, consolidata, indicata in caso di lesioni focali, nodulari o piane, non ulcerate.

Le tecniche convenzionali di resezione endoscopica della mucosa comprendono la *mucosectomia con ansa* (“*lift and cut*”), la *mucosectomia “strip biopsy”*, la *mucosectomia con “cap”* e la *mucosectomia con legatura elastica*.

- **MUCOSECTOMIA STANDARD “LIFT AND CUT”**: è la tecnica più semplice e consiste nell'individuazione dei margini della lesione con colorazione vitale con indaco-carminio, con o senza demarcazione periferica ai margini della lesione (5 mm) mediante ago



diatermico, “hot biopsy” con branche chiuse o punta di ansa chiusa, si esegue poi l’iniezione sottomucosa con soluzioni saline e/o colloidali con o senza adrenalina (1:100.000) per separare e sollevare la lesione mucosa dalla muscolare propria. Infine, si intrappola la lesione nell’ansa aperta e con l’ausilio di una modica aspirazione si procede a strozzatura ed elettro-resezione cercando di mantenere all’interno della presa tutti i margini della lesione precedentemente individuati. (fig)

- MUCOSECTOMIA “STRIP BIOPSY”: è una tecnica, relativamente semplice, richiede l’impiego di un gastroscopio a doppio canale e l’aiuto di due assistenti. Previa delimitazione dei margini mediante colorazione vitale con indaco-carminio, si procede alla marcatura periferica della lesione (5 mm dai margini) mediante un ago diatermico. Dopo, si inietta al centro della lesione soluzione fisiologica con adrenalina 1:100.000 per sollevare lo strato sottomucoso mediante un ago da sclerosi.

Si inseriscono nei due canali operatori un’ansa e una pinza da presa.

La pinza viene fatta scorrere dentro l’occhiello dell’ansa aperta e poi richiusa leggermente sulla pinza. Si afferra la lesione con la pinza sollevando delicatamente la lesione e si fa scorrere sulla lesione l’ansa aperta con una lieve pressione.

Calibrata l’ansa in modo da comprendere tutti i margini della lesione precedentemente segnalati si procede all’elettro-resezione. Dopo il recupero, il campione viene appiattito e fissato con aghi sottili su polistirolo o sughero e si verifica l’inclusione nel pezzo di tutti i segni della marcatura. In caso di incompleta resezione si ripete la procedura e poi si ricostruisce l’architettura e l’orientamento dei pezzi considerando

la forma originaria della lesione e i segni della marcatura.

- MUCOSECTOMIA CON "CAP": richiede l'uso di un "cap" di plastica trasparente da apporre alla punta dello strumento . All'interno del "cap" vi è un solco entro cui posizionare l'ansa aperta. Dopo l'iniezione sottomucosa, il "cap" viene spinto sulla lesione che viene quindi completamente aspirata al suo interno e resecata (fig).

- MUCOSECTOMIA CON LEGATURA ELASTICA :In questa tecnica si adopera un dispositivo per legatura elastica per varici . Con o senza iniezione sottomucosa, la lesione viene aspirata nel cilindro del dispositivo e viene legata con un anello elastico. Successivamente si esegue l'elettro-resezione con ansa da polipectomia.

In premessa alla descrizione delle diverse tecniche endoscopiche è stato già sottolineato che la mucosectomia endoscopica va considerata, prima che un'opzione terapeutica risolutiva, una metodica di diagnostica avanzata, in grado di fornire preziose informazioni riguardanti il grado di differenziazione e lo stadio di un'eventuale neoplasia.

E' stato anche detto che in determinate condizioni essa costituisce una modalità di trattamento affidabile su una singola lesione focale.

Nel caso dell'EB, però, è noto che molto spesso la displasia è multifocale; ciò rende ragione dell'elevata incidenza di recidiva dopo mucosectomia endoscopica che può giungere al 47% per la frequente presenza di lesioni sincrone misconosciute o di lesioni metacrone. Il problema potrebbe essere risolto con l'estensione della mucosectomia a tutta la mucosa metaplastica e quindi potenzialmente displastica. A parte le difficoltà di ottenere una mucosectomia realmente completa, soprattutto in casi di segmenti lunghi di Barrett le mucosectomie estese si associano ad un'incidenza di stenosi pari al 50% della popolazione trattata.

Si comprende, pertanto, come il ruolo da riservarsi alla mucosectomia sia quello di un primo step del trattamento, volto ad eliminare le irregolarità mucose focali (lesioni endoscopicamente visibili) affidando poi il compito di realizzare l'ablazione del residuo tessuto metaplastico con altre tecniche endoscopiche.

### **“SOTTOMUCOSECTOMIA ENDOSCOPICA”:**

La **sottomucosectomia endoscopica**, è una metodica indagativa, proponibile solo per lesioni estese oltre i limiti delle possibilità di asportazione “en block” della mucosectomia (20 mm) e localizzate a livello della giunzione esofago-gastrica, dove la parete intestinale è meno sottile che nell'esofago e quindi il rischio di perforazione, correlato a questa tecnica, risulti relativamente più contenuto.

Previa individuazione dei limiti della lesione con indaco-carminio si procede a marcatura periferica della lesione con ago diatermico e si effettua l'infiltrazione della sottomucosa con fluidi di varia composizione (soluzioni saline e/o colloidali, con o senza adrenalina 1:100.000, polietilenglicole, glicerolo, ialuronato di sodio, idrossimetilpropilcellulosa etc.). Dopo tale tempo preliminare, che è sostanzialmente simile a quello della mucosectomia, si procede all'incisione circonferenziale della mucosa unendo i fori precedentemente creati. Successivamente, attraverso ripetute iniezioni sottomucose tese sollevare la lesione dai piani profondi, si procede cautamente nella dissezione lungo il piano sottomucoso. Fino alla completa resezione della lesione.

Il pezzo recuperato viene quindi appiattito e fissato con aghi sottili su polistirolo o sughero e si verifica la presenza di tutti i segni della marcatura. Dopo la fissazione, il campione viene sottoposto a sezioni seriali ad intervalli di 2 mm parallele ad una linea che comprende il

marginie di resezione più vicino cosicché possono essere valutati adeguatamente sia i margini verticali che quelli laterali. Viene valutata la profondità dell'invasione neoplastica (T), il grado di differenziazione (grading) e l'infiltrazione linfatica e vascolare. Questo tipo di resezione consente una diagnosi istologica completa ed accurata della lesione.

La dissezione sottomucosa è una tecnica complessa, che necessita di molto tempo e che non è ancora del tutto standardizzata. Richiede l'impiego di bisturi (knives) differenti in relazione alle diverse caratteristiche della lesione o ai diversi momento dell'intervento e di accessori che vengono continuamente aggiornati, nell'intento di rendere la tecnica di escuzione più agevole. Si comprende pertanto come la dissezione sottomucosa è una procedura che necessita di un lungo training e di una notevole esperienza, soprattutto per un impiego a livello dell'esofago.

Per tutte queste ragioni è evidente che il ricorso a tale tecnica ell'esofago di Barrett debba essere limitato a casi e situazioni estremamente selezionati. In ogni caso la dissezione sottomucosa non è assolutamente indicata nella rimozione di tessuto non neoplastico con interessamento esclusivo della mucosa.

#### ***“TERAPIA FOTODINAMICA (PDT)”:***

La **terapia fotodinamica (PDT)** è stata riconosciuta dalla FDA (US Food and Drug Administration) per il trattamento dell'esofago di Barrett con displasia di alto grado.

E' una tecnica chimica basata sull'utilizzo di un farmaco fotosensibilizzante che, quando viene eccitato da un fascio di luce, produce radicali liberi che portano a morte le cellule. Trascorse 48 ore dall'iniezione intravenosa del farmaco foto sensibilizzante (in genere il Photofrin) , il paziente viene sottoposto ad endoscopia. Il Photofrin iniettato rende tutti i tessuti (compresa la mucosa di Barrett) sensibili

alla luce. Durante l'endoscopia una luce laser viene indirizzata sulla mucosa di Barrett, causticandola.

I pazienti vengono successivamente trattati con IPP a dosaggio pieno per controllare il RGE e favorire la normale riepitelizzazione dell'esofago.

Inizialmente la PDT è stata proposta per curare l'adenocarcinoma intramucoso insorto sul Barrett; successivamente sono stati condotti diversi studi finalizzati a valutare l'impatto della procedura sulla displasia, sia lieve che severa, e sulla metaplasia. Il più significativo tra questi si è svolto negli U.S.A e, su circa 100 pazienti con HGD, ha dimostrato una percentuale di remissione completa del 77% e una percentuale di progressione verso il cancro dopo PDT del 13%, concludendo che la terapia fotodinamica riduce significativamente ma non elimina il rischio di evoluzione cancerosa<sup>10</sup>. Ulteriori studi hanno riscontrato una regressione della metaplasia pari solo al 52%, associata a un rischio significativo di recidive e di stenosi post-trattamento, verificatesi in circa la metà dei soggetti trattati. Infine, i costi poco contenuti e la difficoltà di applicazione, oltre alle problematiche sopraccitate, ne hanno determinato l'esclusione dalla pratica clinica prima in Europa e poi negli U.S.A.<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Overholt BF, Wang KK, Burdick JS et al. *Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's highgrade dysplasia*. *Gastroenterologist*, 2007; 66:460-468.

<sup>11</sup> Sampliner RE. *Endoscopic Therapy for Barrett's Esophagus*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009; 7:716-720.

***“ELETTRICOAGULAZIONE MULTIPOLARE (MPEC):”***

**L'Elettrocoagulazione multipolare (MPEC)** è una tecnica termica che si serve di un passaggio di corrente elettrica tale da provocare un rialzo termico a livello della mucosa esofagea. L'aumento della temperatura è così rapido ed intenso da provocare la coagulazione delle cellule con conseguente necrosi. La necessità di porre l'elettrodo a stretto contatto con la parete del viscere aumenta, però, il rischio di perforazione.

***“ARGON PLASMA COAGULATION (APC)”***:

**L'Argon Plasma Coagulation (APC)** è una metodica *no-touch* che sfrutta una corrente monopolare ad alta frequenza veicolata dal gas Argon ionizzato. Il principale vantaggio è sicuramente il costo contenuto, ma anche gli svantaggi non sono trascurabili, essendo una tecnica operatore-dipendente che richiede elevati tempi di applicazione e che, essendo *no-touch*, non garantisce un'applicazione uniforme dell'energia erogata su tutta la superficie da trattare. L'incidenza di complicanze maggiori, quali perforazioni, stenosi e sanguinamenti, non è irrilevante, in particolar modo in caso di long Barrett e, soprattutto, è stata stimata una percentuale di recidiva pari al 12%, nonostante la terapia di mantenimento con PPI! A tutt'oggi, quindi, l'APC è ritenuta utile nel trattamento di short Barrett, di piccole isole metaplastiche o displastiche, di residui derivanti da un'incompleta ablazione ottenuta con altre tecniche e in caso di mancata disponibilità di altri dispositivi più costosi.

### **“CRIOTERAPIA”:**

La **crioterapia** rientra tra le tecniche di ablazione termica e si avvale di sostanze, come l’azoto liquido o il diossido di carbonio, capaci di raggiungere bassissime temperature determinando, così, il danneggiamento della mucosa patologica (l’azoto liquido raggiunge temperature inferiori a -196 °C).

La metodica si è rivelata soddisfacente, portando all’eradicazione completa della metaplasia o della displasia in circa l’80% dei casi<sup>12</sup>, ma purtroppo gravata da un rischio di perforazione piuttosto alto dovuto all’insufflazione di notevoli volumi di gas necessari per la procedura. Gli studi a disposizione, inoltre, non randomizzati, senza gruppo di controllo e con follow-up troppo brevi, non possono essere considerati del tutto affidabili nè dirimenti.

### **“TERAPIA LASER CON CO<sub>2</sub> :”**

La **terapia laser con CO<sub>2</sub>** si sta dimostrando una tecnica precisa e capace di agire in profondità, ma al momento è ancora in fase di sperimentazione su modelli animali.

---

<sup>12</sup> Sampliner RE. *Endoscopic Therapy for Barrett’s Esophagus*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2009; 7:716-720.

## **ABLAZIONE CON RADIOFREQUENZA**

Tutte le tecniche endoscopiche fin qui esaminate presentano delle prerogative positive, ma tutte, parimenti, presentano delle notevoli limitazioni che ne condizionano le possibilità di impiego nell'esofago di Barrett in ordine al raggiungimento degli obiettivi in precedenza indicati. In particolare, per quanto riguarda l'ablazione della metaplasia, nessuna delle summenzionate tecniche risulta soddisfacente, o per la notevole incidenza di complicanze (stenosi, perforazione), o per l'impossibilità di ottenere l'eliminazione completa (relativamente all'estensione od alla profondità), con la conseguenza di un alto tasso di recidiva.

Questo stato di cose sembra essersi modificato con l'avvento di una nuova metodica di trattamento endoscopico, rappresentata dall'ablazione con radiofrequenza (RFA).

Tale tecnica costituisce il principale oggetto di questa trattazione e ad essa, pertanto, verrà dedicata un'attenzione più approfondita.

## **ABLAZIONE CON RADIOFREQUENZA ( HALO <sup>360</sup> SYSTEM)**

La **radiofrequenza**: è una tecnica che utilizza il calore per distruggere un tessuto danneggiato o tumorale.

L'“ablazione”(o coagulazione) con radiofrequenza è una tecnica in cui il tessuto viene riscaldato fino a quando non è più vitale.

E' un tipo molto specifico di ablazione, in cui viene erogata l'energia termica in modo molto preciso e controllato.



Il “tessuto” dell’ esofago di Barrett è molto sottile (pochi micron) ed è quindi un buon candidato per la rimozione con energia ablativa a radiofrequenza.

Lo scopo delle terapie ablative è quello di produrre, come esito del processo riparativo, la ricostituzione del rivestimento epiteliale squamoso e ciò si può realizzare solo se la cicatrizzazione avviene in ambiente acido. Il risultato di una completa e stabile riepitelizzazione costituirebbe finalmente la soluzione di tutte le problematiche connesse alla prevenzione dell'adenocarcinoma.

Il trattamento ablativo dovrebbe contemperare le seguenti esigenze:

- garantire la totale distruzione, anche in profondità, della mucosa metaplastica evitando la persistenza di residue aree di MI che possano riscontrarsi anche al di sotto dell'epitelio squamoso neoformato;
- ridurre il più possibile i disagi per il paziente (necessità di trattamenti ripetuti) e le complicanze (dolore, perforazione, emorragia, stenosi); è importante considerare, infatti, che in questo caso il trattamento riguarda una lesione ancora benigna.

L’ablazione con radiofrequenze si è rivelata fin da subito una tecnica semplice e sicura, tanto che attualmente negli U.S.A. ha sostituito quasi completamente l’utilizzo di tutte le altre metodiche e anche nel trattamento dell’Esofago di Barrett, complicato e non.

Tale tecnica è effettuata con un sistema prodotto dall’azienda

BARRX MEDICAL chiamato HALO<sup>360</sup> SYSTEM.

### Informazioni tecniche

L' HALO<sup>360</sup> SYSTEM è costituito da un catetere filo – guidato, dotato all'estremità di un emettitore di radiofrequenze (RF) a pallone (fig.8), e un generatore di RF (fig. 9).



(Fig.8: sonda per l'emissione di RF)

Il catetere a pallone per l'emissione di RF è ricoperto da 60 microelettrodi circonfenziali a polarità alternata, che formano un emettitore di RF cilindrico lungo 3 cm.

I microelettrodi emettono impulsi di radiofrequenza di una potenza pari a 10 J/cm<sup>2</sup> in presenza di metaplasia, 12 J/cm<sup>2</sup> in caso di displasia e breve durata (< 1 sec.), determinando una necrosi circonfenziale, uniforme e superficiale di 0,5 – 1 mm.

Il diametro del pallone da usare viene scelto in base a una preventiva misurazione del diametro esofageo con uno specifico catetere di prova, che serve a far sì che il pallone deputato al trattamento, possa aderire perfettamente e uniformemente a tutta la mucosa da ablare. Attualmente sono disponibili palloni di 6 diverse misure: 18, 22, 25, 28, 31 e 34 mm.



**(Fig.9:** generatore per l'emissione di RF)

Il generatore è invece costituito da una serie di pulsanti di facile utilizzo per la gestione della temperatura, della potenza di emissione di calore.....; da connettori vari e da un pedolino per la gestione esterna dell'apparecchio durante la procedura da parte del chirurgo.

### **Quando è indicato?**

L' HALO <sup>360</sup> SYSTEM è un sistema utilizzato in primis nel trattamento dell'Esofago di Barret, ma può essere utile anche nell'ulcera esofagea, malformazioni artero-venose, gastric antral vascular ectasia (GAVE).

### **Modalità d'uso (fig.11)**

L'ablazione con radiofrequenza è un'intervento chirurgico effettuato

in sedo analgesia profonda.

La procedura prevede una serie di fasi successive , che devono essere eseguite tutte in maniera corretta e precisa.

Per ottenere il miglior risultato dal trattamento con radiofrequenza è indispensabile che il pallone dell'Halo 360 su cui sono collocati gli elettrodi, una volta gonfiato aderisca nella giusta maniera alla parete esofagea, mantenendo un adeguato contatto su tutta la superficie, senza esercitare un'eccessiva pressione. Solo in questo modo sarà possibile, infatti, che l'energia erogata possa determinare l'effetto voluto, e cioè una necrosi circonferenziale, uniforme e superficiale (0,5 – 1 mm) riguardante l'epitelio colonnare superficiale, la lamina propria e parte della muscolaris mucosae, senza coinvolgimento della sottomucosa (fig. 10)<sup>13</sup>.



**(Fig.10:** Sonda posta a contatto con l'esofago terminale)

In considerazione del fatto che il calibro dell'esofago può essere variabile, così come è variabile la compliance della parete, è pertanto necessario che si scelga il pallone di calibro più adatto per il singolo paziente. Non a caso il sistema prevede la possibilità di utilizzare palloni di calibro differente tra i quali scegliere preventivamente quello giusto.

L'energia viene erogata, previa detersione del viscere con acetilcisteina e acqua e valutazione endoscopica con NBI (Narrow Band Imaging - immagine a banda ristretta che sfrutta la luce sulla

---

<sup>13</sup> <http://www.sied.it/index.cfm?object=sp&spid=105>

banda del verde e del blu) , a partire da circa 1 cm al di sopra del margine prossimale dell'epitelio patologico fino a 1 cm al di sotto del margine distale.

L'ablazione con Halo<sup>360</sup> è indicata in caso di metaplasia, LGD o HGD circonferenziale > 2cm o di multiple isole o lingue di tessuto patologico<sup>14</sup>.

In presenza di aree circonferenziali < 2cm, lingue piccole, isole diffuse, linea Z irregolare o localizzazione giunzionale è indicato l'utilizzo dell'Halo<sup>90</sup>, un catetere montato sulla punta dell'endoscopio, dotato di un elettrodo di superficie lungo 30 o 40 mm e largo 13 mm, ideato allo scopo di eliminare le lesioni focali o i residui post-trattamento con Halo 360.

Affinché l'ablazione risulti completa, dopo la prima applicazione di RF è importante rimuovere dall'esofago tutti i coaguli prima di procedere all'applicazione successiva.

La tecnica è sicura e ripetibile: dopo un periodo di almeno 2 mesi dalla prima ablazione, è possibile riproporre il trattamento con Halo<sup>360</sup> - ma più spesso è sufficiente l' Halo<sup>90</sup> - per rimuovere eventuali residui di malattia.

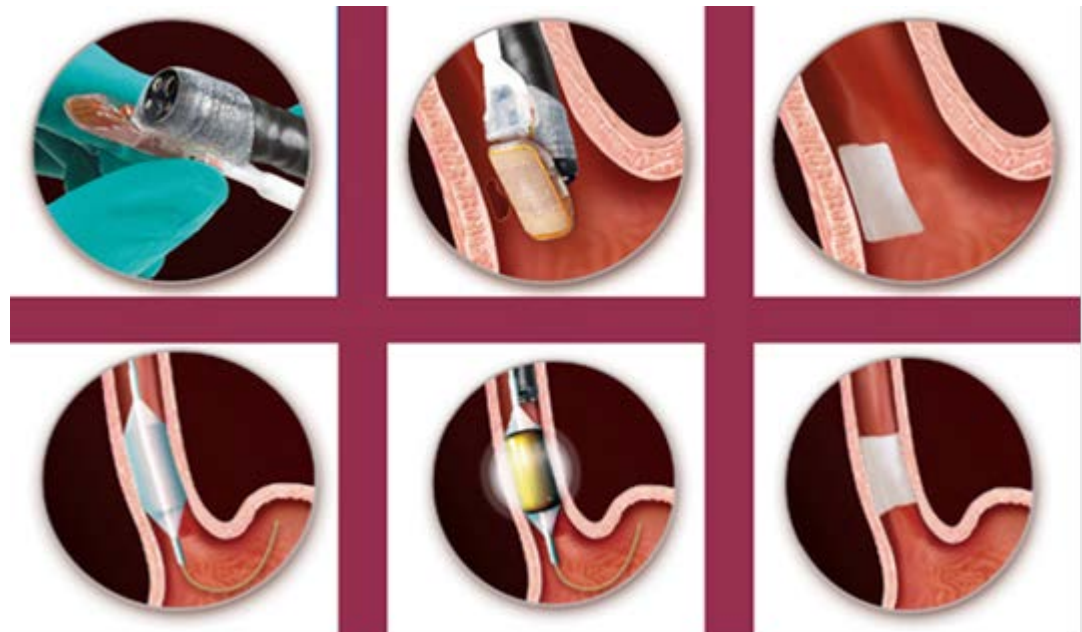
Generalmente sono sufficienti da 1 a 4 sedute per ottenere la bonifica completa della mucosa esofagea.

Dopo il trattamento endoscopico, il paziente deve proseguire la terapia di mantenimento con PPI per controllare il reflusso gastro

---

<sup>14</sup> Pouw RE, Sharma VK, Bergman JJ, Fleisher DE. *Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects.* Endoscopy, 2008; 40:1033-1040.

esofageo, che è il *primum movens* della patologia. In alternativa, può scegliere di sottoporsi a plastica antireflusso.



(fig.11.) Trattamento endoscopico con RFA nei vari tipi di Barrett .

**Quando è controindicata e Quali sono le più importanti avvertenze?**

L'ablazione con Radiofrequenza nell'Esophago di Barrett è controindicato in alcune situazioni quali:

- gravidanza
- soggetti che hanno effettuato radioterapia dell'esofago
- varici esofagee a rischio sanguinamento
- esofagite eosinofila.

Gli effetti collaterali ,più diffusi, previsti dopo il trattamento invece,

sono:

- dolore toracico
- mal di gola
- odinofagia
- disfagia
- febbre

Quelli invece meno diffusi sono:

- lacerazioni della mucosa
- sanguinamenti acuti minori
- formazione di stenosi
- emorragie
- trasfusioni dovute a gravi emorragie

Molto importante è l'attenzione che il medico deve avere nei confronti di pazienti con vomiti post trattamento, poiché questo può comportare perforazioni esofagee, aspirazioni e morte.

L'ablazione con radiofrequenza col sistema HALO non va utilizzato nei seguenti casi:

- soggetti trattati precedentemente con altre tecniche ablativo
- soggetti che hanno meno di 18 anni
- esofago di Barrett con una lunghezza che supera i 6 cm
- stenosi esofagee che impediscono il passaggio dell'endoscopio
- soggetti trattati precedentemente con mucosectomia o sottomucosectomia
- nodularità della mucosa esofagea
- displasia.

## Studi scientifici

Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione con radiofrequenza, sia rispetto alla sorveglianza, che rispetto alle altre metodiche.

Tra i più importanti, si annovera lo studio condotto da Shaheen et al. tra 19 centri degli Stati Uniti. 101 pazienti sono stati sottoposti a RFA; di questi, 43 affetti da HGD (displasia alto grado) e 58 da LGD (displasia basso grado): dopo 12 mesi, la displasia era stata eradicata nell'85% dei casi trattati e solo nel 24% nel gruppo di controllo. Tra i 101 pazienti trattati si sono verificati solo 5 casi di stenosi, risolte con un massimo di due dilatazioni endoscopiche<sup>15</sup>.

Un ulteriore studio è stato condotto alla Mayo Clinic da Sharma et al.: l'ablazione completa della displasia si è avuta nel 95% di 39 pazienti con LGD e nel 79% di 24 pazienti con HGD sottoposti ad Halo System.

Altro studio prospettico condotto da Sharma et al.: tra 10 pazienti con LGD, la guarigione si è registrata nel 100% dei casi, con una percentuale di stenosi pari allo 0%!

Concludiamo questa breve analisi dei dati della letteratura con le linee guida dell'American Gastroenterological Association (AGA) del 2011 in riferimento all'evidence-based relativamente al ruolo delle terapie endoscopiche nell'Esofago di Barrett:

---

<sup>15</sup> Pouw RE, Sharma VK, Bergman JJ, Fleisher DE. *Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects.* Endoscopy, 2008; 40:1033-1040.



- Le tecniche endoscopiche attualmente utilizzate per eradicare l'esofago di Barrett comprendono RFA, PDT, crioterapia, laserterapia e mucosectomia. Le tecniche utilizzate più frequentemente, da sole o in combinazione, sono la radiofrequenza e la mucosectomia. Le evidenze relative all'efficacia di tali tecniche sono emerse rapidamente nell'ultima decade (Quality of evidence: moderata).
- Sebbene la RFA e la PDT non sono mai state confrontate direttamente in trials controllati, la RFA sembra avere un'efficacia almeno comparabile con un numero sicuramente inferiore di eventi avversi rispetto alla PDT (Quality of Evidence: Moderata)
- Relativamente all'ablazione della metaplasia nell'intento di ottenere la ricostituzione di un epitelio con le caratteristiche del normale rivestimento squamoso in tutta l'estensione della mucosa esofagea, senza la persistenza di foci di residua metaplasia al di sotto dell'epitelio neoformato è stato evidenziato: la RFA può determinare la reversione verso l'epitelio squamoso in un'elevata percentuale di pazienti con Barrett in differenti stadi di evoluzione. I dati ad oggi dimostrano che la reversione verso l'epitelio squamoso può persistere fino a 5 anni di follow up. (Quality of Evidence: Alta)
- Non vi sono trial controllati in grado di dimostrare che i trattamenti di ablazione endoscopica, inclusi la radiofrequenza e la crioterapia, siano più efficaci o più convenienti in termini costo/beneficio, rispetto alla sorveglianza, nel ridurre il rischio di cancerizzazione dei pazienti con EB senza displasia (Quality of evidence: molto bassa)
- La terapia con radiofrequenza nel Barrett con displasia lieve porta alla reversione verso un normale epitelio squamoso in oltre il 90% dei casi. (Quality of Evidence: Alta)
- La terapia con radiofrequenza in pazienti con displasia severa riduce la progressione verso il cancro, come dimostrato in un trial randomizzato sham-controllato. Ulteriori studi non controllati hanno evidenziato una simile riduzione della progressione neoplastica ed hanno sostenuto che la RFA è in grado di ottenere la reversione verso l'epitelio squamoso in un'ampia percentuale di casi (Quality of evidence: Alta).

Gli stessi successi sono stati dimostrati anche a Roma da una sperimentazione condotta dall'equipe del Prof. Paolo Trentino presso il Policlinico Umberto I.

Tra i pazienti, reclutati da numerosi centri di tutta la Penisola tra cui il Servizio di Chirurgia endoscopica della Seconda Università di Napoli, e condotti nella Capitale per il trattamento, alcuni presentavano solo metaplasia, altri metaplasia e displasia. La regressione completa della patologia rappresentava l'endpoint primario; tra quelli secondari c'erano invece la minima incidenza di complicanze e la dimostrazione dell'efficienza della procedura in termini economici.

Tra novembre 2009 e ottobre 2011 sono stati trattati 33 pazienti, di cui 26 maschi e 4 femmine, di età compresa tra i 54 e gli 84 anni. Macroscopicamente, il Barrett appariva circonferenziale in 13 casi, non circonferenziale nei restanti 20. Dal punto di vista istologico, 22 pazienti presentavano solo metaplasia, 6 LGD, 3 HGD, 2 adenocarcinoma intramucoso. La procedura è stata eseguita 69 volte (da una a 4 volte per ogni paziente).

I risultati sono stati ancora una volta entusiasmanti: nonostante 17 casi siano ancora in trattamento, ad oggi si sono registrate ben 15 remissioni complete e 1 unico fallimento. Entro la prima settimana si sono verificate complicanze in 12 casi, ma tutte transitorie e di entità trascurabile: dolore retrosternale, febbre, odinofagia, e in un

solo caso si è avuto sanguinamento – dopo 12 giorni dal IV trattamento! -I risultati ottenuti, che fanno ipotizzare una percentuale di remissione completa, sia della metaplasia che della displasia, superiore al 90% dopo un follow-up di 5 anni, hanno inequivocabilmente dimostrato l'efficacia del trattamento con radiofrequenza nella prevenzione dell'adenocarcinoma, la superiorità dei suoi effetti terapeutici rispetto alla sorveglianza endoscopica e la bassissima incidenza di complicanze maggiori. Pertanto, anche se attualmente la pratica clinica promuove il ricorso all'Halo System nei soli casi di displasia, la ricerca scientifica si sta muovendo in direzione preventiva per affermare i vantaggi indiscussi di una metodica che, senza complicanze o costi eccessivi, può effettivamente eliminare la metaplasia iniziale ed impedire l'eventuale evoluzione cancerosa della malattia.

### **L'ablazione con radiofrequenze nell'Esophago di Barrett senza displasia**

Nonostante il rischio *lifetime* di evoluzione maligna della metaplasia semplice sia relativamente basso, pari al 5% nei maschi e al 3% nelle femmine, gli studi riportati nei capitoli precedenti hanno dimostrato inequivocabilmente i vantaggi dell'utilizzo di una tecnica sicura ed efficace quale l'Halo System nel combattere una patologia cronica con potenziale evoluzione maligna.

L'ablazione con radiofrequenze sembra rispecchiare il profilo di una terapia ideale, con percentuali di guarigione completa superiori al 90% a 5 anni di follow-up, bassissima incidenza di complicanze maggiori (vicina allo 0%) e costi contenuti. Oltre a questi, un altro vantaggio da tenere in debita considerazione è la quasi totale assenza di recidive dovuta alla riepitelizzazione dell'esofago con *epitelio neosquamoso*, del tutto simile al rivestimento fisiologico della mucosa esofagea normale. Tutte le aberrazioni molecolari tipiche delle cellule metaplastiche scompaiono nel nuovo epitelio (cosa che, invece, non avviene con altre tecniche di ablazione come la terapia fotodinamica) e, soprattutto, l'RFA sembra risolvere il

problema del cosiddetto “buried Barrett” (o “buried glands”), per cui si intende qualsiasi tipo di epitelio colonnare residuo coperto da tessuto neosquamoso superficiale e privo di comunicazione con l’epitelio di superficie<sup>16</sup>. Ed effettivamente, la questione delle *buried glands* pone non pochi problemi nella gestione del paziente trattato per metaplasia, dal momento che queste ghiandole nascoste sotto il neoepitelio possono rimanere misconosciute alle biopsie di controllo ed evolvere verso la displasia e l’adenocarcinoma. Tutte le altre metodiche endoscopiche si sono rivelate fallimentari in questo senso, con percentuali di *buried Barrett* che andavano dal 7.4 al 27,3%<sup>17</sup> e solo l’RFA ha mostrato una percentuale accettabile (0,4%): uno studio di 12 mesi condotto nel 2008 ha reclutato 10 pazienti (7 casi di metaplasia, 2 di LGD e 1 di HGD); dopo il trattamento con RFA, per ogni paziente sono state eseguite biopsie mirate a 3 mesi e a 12 mesi: alla fine del follow-up (XII mese) tutti i 10 pazienti avevano riportato la remissione completa; l’unico caso di *buried glands* si era registrato nella prima biopsia dopo il trattamento in un soggetto di sesso maschile, di 54 anni, con una metaplasia iniziale circonferenziale di 8cm: la procedura, quindi, è stata ripetuta con Halo 360 e, alla fine dei 12 mesi, anche il *buried Barrett* era scomparso. Complessivamente, dunque, su un totale di

---

<sup>16</sup> Hernandez JC, Reicher S, Chung D, Pham BV, Tsail F, Disibio G, French S, Eysselein VE. *Pilot series of radiofrequency ablation of Barrett’s esophagus with or without neoplasia*. Endoscopy, 2008; 40:388-392.

<sup>17</sup> Hornick J, Blount P, Sanchez C et al. *Biologic properties of columnar epithelium underneath reepithelialized squamous mucosa in Barrett’s esophagus*. Am J Surg Pathol, 2005; 29:372-380.

247 biopsie post-ablazione, solo una ha rivelato la persistenza della patologia<sup>18</sup>.

Tra le altre cose, bisogna ricordare che l'Halo System è una tecnica di ablazione superficiale che, indipendentemente dall'operatore, non può creare insulto alla sottomucosa (come invece può avvenire usando l'APC, la PDT o la EMR) e questo riduce ulteriormente il rischio di complicanze.

### **Ablazione dell'EB non displastico o sorveglianza?**

Dopo aver passato in rassegna i vantaggi innovativi e i risultati entusiasmanti dell'RFA, *condicio sine qua non* per la sua affermazione nella pratica clinica, è opportuno soffermarsi sul razionale della terapia: perché preferire l'ablazione del Barrett non displastico alla sorveglianza?

Innanzitutto bisogna considerare il punto di vista e lo stato d'animo del paziente, consapevole di essere affetto da una malattia cronica che quasi certamente non regredirà da sola e che forse evolverà verso una condizione maligna altamente aggressiva.

La sorveglianza endoscopica rappresenta per lui un appuntamento fisso, sicuramente fastidioso, a cui presentarsi regolarmente, e che, nonostante tutto, un giorno improvvisamente potrà rivelargli la presenza di una malattia mortale.

In secondo luogo, la diagnosi di metaplasia è raramente una diagnosi

---

<sup>18</sup>Hernandez JC, Reicher S, Chung D, Pham BV, Tsail F, Disibio G, French S, Eysselein VE. *Pilot series of radiofrequency ablation of Barrett's esophagus with or without neoplasia*. Endoscopy, 2008; 40:388-392.

di certezza: il protocollo di Seattle non riesce a caratterizzare l'intera superficie di un Barrett, molto spesso non c'è accordo tra gli anatomo-patologi nel riconoscere la displasia e tutte le tecniche di rimozione endoscopica non sono in grado di dare informazioni precise sulla profondità di invasione e sull'infiltrazione dei vasi sanguigni e linfatici: questo significa che, una volta che la metaplasia si è trasformata in displasia o adenocarcinoma, diventa difficile effettuare una corretta stadiazione e proporre un adeguato trattamento.

Infine, le analisi costi/benefici condotte finora suggeriscono la netta superiorità dell'ablazione endoscopica rispetto ai costi elevati della sorveglianza, che invece comporta una spesa annuale – negli U.S.A. – pari a 290 milioni di dollari per una strategia che in termini di sopravvivenza ha rivelato, attraverso studi di coorte e caso-controllo, solo risultati contrastanti<sup>19</sup>.

Al contrario, è stato dimostrato che, se la percentuale di displasia residua dopo ablazione endoscopica è inferiore al 40% e se il costo complessivo della procedura non supera i 15000 \$ per singolo paziente (come avviene con l'Halo System), allora il trattamento può essere considerato “più cost-effective” rispetto alla sorveglianza. Infine, in assenza di displasia, la strategia più efficiente prevede l'ablazione endoscopica, da eseguire con una tecnica che garantisca la risoluzione completa in più del 40% dei

---

<sup>19</sup> Inadomi JM, Samsouk MA, Madanik RD, Jennifer s, Thomas P. A *Cost-Utility Analysis of Ablative Therapy for Barrett's Esophagus*. *Gastroenterology*, 2009; 136:2101–2114.

casi, seguita dalla sorveglianza solo per quei pazienti in cui la metaplasia non sia stata eradicata completamente. Tra le tecniche di ablazione endoscopica, poi, la RFA è sicuramente la più vantaggiosa in termini di costi ed efficacia: basti pensare che, rispetto alla sorveglianza, raccoglie un ICER (incremental cost-effectiveness ratio) di soli 5839 \$ per QALY (quality-adjusted life year) guadagnato, mentre con la terapia fotodinamica l'ICER si attesta intorno ai 32000 \$<sup>20</sup>!

Comunque, a prescindere da qualsiasi analisi economica e da tutti i vantaggi dimostrati, la comunità scientifica è d'accordo nel preferire le strategie in grado di ridurre lo sviluppo di un cancro a quelle che, invece, possono portare solo a una diagnosi precoci.

---

<sup>20</sup> Inadomi JM, Samsouk MA, Madanik RD, Jennifer s, Thomas P. A *Cost-Utility Analysis of Ablative Therapy for Barrett's Esophagus*. *Gastroenterology*, 2009; 136:2101–2114.



## **Conclusioni**

In conclusione si può affermare con certezza, dati gli studi scientifici riportati nei paragrafi precedenti, che l'Ablazione con Radiofrequenza dell'Esophago di Barrett è una tecnica molto efficiente sia in termini di rischio- efficacia, sia in termini di costo-beneficio.

A tal proposito vorrei concludere con una domanda rivolta al SSN:

“ Perché, dopo circa due anni dalla richiesta d' acquisto di tale dispositivo (HALO <sup>360</sup> SYSTEM), da parte del reparto di Chirurgia..... , ancora oggi i pazienti Campani non possono usufruire di tale procedura nella propria regione, nonostante ci siano dottori formati ed in grado di poter effettuare senza alcun problema tale tipo di intervento?”

In attesa non di una risposta, ma di fatti concreti, ci auguriamo e speriamo che anche i nostri dottori abbiano la possibilità di portare a termine la cura dei propri pazienti e di non essere più costretti a far sì che gli stessi vengano trasferite in altre strutture ospedaliere, costringendoli ad ulteriori spese e disagi.!

