

Developments in Barrett's Esophagus

Richard E. Sampliner *

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:5-9

With the intensifying attention to Barrett's esophagus (BE) due to the continuing rise of the incidence of esophageal adenocarcinoma (EAC) into the 21st century¹ there is increasing information and new technology to better understand and illuminate the major issues in BE. This brief review will focus on screening, surveillance, pharmacologic therapy, treatment of high grade dysplasia (HGD), and finally prevention of the development of EAC.

Screening for BE, i.e. evaluating patients for the presence of the premalignant disease for EAC, remains controversial. There is no evidence basis for screening, but the first determination of the prevalence of BE in an adult population has been published. One thousand adults randomly selected from 2 communities in Sweden underwent upper endoscopy. Of these, 1.6% had BE documented by a columnar appearing esophagus and intestinal metaplasia by biopsy.² More than 40% of the subjects with BE lacked recent reflux symptoms, highlighting the need for new strategies to detect the GERD-free persons with BE. Unfortunately, too few patients with BE were detected to develop evidence based criteria for screening.

Esophageal capsule endoscopy offers a non-invasive, sedation free method to detect suspected BE.³

Once BE is suspected, a confirmatory endoscopy with biopsy is necessary. Will this provide the breakthrough leading to greater acceptance of screening by the public and by the medical profession? Validation of the sensitivity of this technique for detecting BE and demonstration of its wider acceptance are awaited with intense interest.

Surveillance for BE remains a fine art given the absence of evidence-based criteria to select the patients with BE at highest risk for developing EAC. As with surveillance of patients with adenomatous colorectal polyps, the intervals for surveillance have been extended.⁴ Some of the risk factors for EAC are defined: male, Caucasian, older, chronic reflux symptoms, smoking history, elevated BMI, a longer segment of BE, dysplasia, and molecular alterations.⁵⁻⁷ However, most of these factors do not have specific thresholds defined or are not validated in multi-center cohort studies. Because the majority of patients with BE will not develop EAC – based on both cohort and population studies^{8,9} – surveillance of all patients with BE is unlikely to be cost effective. The validation of a panel of biomarkers would be most helpful. The University of Washington has led the way with the documentation that research flow cytometry and 17p loss of heterozygosity at baseline evaluation identify a subgroup of patients with BE at highest risk for progression to EAC.^{10,11} Yet this cohort is subject to referral bias and includes patients with prevalence EAC. Confirmation of a panel of markers will require large numbers of patients with BE followed over a period of years to document the risk factors for progression.

Technical advances offer the potential for better risk stratification of patients for surveillance. The development of prototype endoscopes with high resolution, narrow band imaging and confocal microscopy offer the opportunity for real time detection of dysplasia.^{12,13} These techniques will

* Arizona Health Sciences Center
Southern Arizona VA Health Care System

Correspondence:

Richard E. Sampliner, MD
Southern Arizona VA Health Care System
Section of Gastroenterology (111G-1)
3601 S 6th Avenue
Tucson, AZ 85723
Phone: 520-792-1450 ext. 05138
FAX: 520-629-4737
E-mail: Richard.Sampliner@med.va.gov

need to be validated, brought to the market place, and gain widespread application to have an impact on the effectiveness of surveillance. They offer the opportunity to concentrate surveillance on high risk BE patients identified optically.

Proton pump inhibitors (PPI) remain the mainstay of the medical therapy of patients with BE. The difficulty of controlling intraesophageal pH even when reflux symptoms have been controlled is well documented.¹⁴ Retrospective analysis of data from two cohort studies documents a significant decrease in the development of dysplasia in patients with BE treated with PPI to a symptom control endpoint.^{15,16} A 75% reduction in the development of dysplasia in BE patients treated with PPI versus those not so treated was documented by COX multiple regression analysis. These data provide the strongest rationale for PPI therapy even in BE patients lacking reflux symptoms.

The treatment of HGD remains controversial with the specific approach often determined by the local referral pattern and local expertise. With the recognition of the high operative mortality of low volume institutions,^{17,18} the older age of many of these patients, as well as the presence of comorbidity, non-operative approaches have been more extensively applied and evaluated. The landmark large randomized trial of photodynamic therapy (PDT) utilizing porfimer sodium has led the way. This largest randomized trial of any form of therapy in BE documented a reduction in HGD and more importantly a greater than 50% decrease in the development of EAC with at least a 2 year follow-up.¹⁹ Although complications of stricture formation and skin photosensitivity as well as the expense and special expertise required may limit the application of this technique, the study points the way to the impact of endoscopic therapy on the development of EAC.

The Wiesbaden group has led in the systematic application of endoscopic techniques for early EAC – defined as <2cm in diameter, well or moderately differentiated and lacking lymphatic and vascular invasion – and HGD. In relatively large open-labeled trials with long term follow-up they have assessed 5-aminolevulinic acid PDT and endoscopic resection.^{20,21} The long term cancer free survival has

been impressive. Patients need careful surveillance, follow-up, and re-treatment of recurrent and/or metachronous cancers. Patients must understand the need for careful long term monitoring before embarking on a course of endoscopic therapy.

To repeat a common theme, longer term studies, ideally with randomization to surgery versus endoscopic therapy would be ideal. Such studies will be expensive and few centers have the combined expertise in staging, endoscopic therapy and surgery to accomplish this.

The ultimate goal of the management of BE is the prevention of EAC. An ideal therapy would be simple, cheap, safe and effective. Endoscopic techniques can prevent cancer – but not all cancers. Esophageal resection prevents cancer but at significant cost and risk of life and quality of life. Surgery also offers one time intervention for a long term solution. A better understanding of the neoplastic progression in BE would enable the opportunity for chemoprevention – the prevention of cancer with the use of pharmacologic agents. Animal model data using selective and nonselective COX inhibitors has documented the significant reduction of EAC.²² An ambitious large scale randomized trial in the United Kingdom has been undertaken using aspirin. The trial is powered to detect a difference between the aspirin and the control arm in the incidence of EAC. If effective, such an intervention could satisfy the above criteria.

There are many exciting developments in BE: non-endoscopic imaging, optical recognition of dysplasia, molecular markers, endoscopic therapy of early EAC and chemoprevention. These developments are pushing the frontier of our knowledge of BE and offer the opportunity for major advances in therapy.

References

1. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *JNCI* 2005;97:142-46.
2. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.

3. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1083-89.
4. Sampliner RE, Practice Parameters Committee ACG. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
5. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831.
6. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
7. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *JNCI* 2003;95:1404-13.
8. VanDerBurgh A, Doos J, Hop WJC, VanBlankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
9. Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, et al. Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. *Gut* 2003;52:1081-84.
10. Reid B, Levine D, Longton G, Blount P, Rabinovitch P. 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.
11. Reid B, Prevo L, Galipeau P, et al. 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.
12. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;292-936.
13. Kiesslich R, Neurath MF. Endoscopic confocal imaging. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2005;3:S58-60.
14. Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, et al. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:597-602.
15. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877-1883.
16. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust* 2004;180:387-91.
17. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747-1751.
18. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.
19. Overholt B, Lightdale C, Wang K, et al. Photodynamic therapy (PDT) with porfimer sodium for the ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus (BE): international, partially blinded randomized phase III trial. *Gastrintest Endosc* 2005;62:488-498.
20. Pech O, Gossner L, May A, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrintest Endosc* 2005;62:24-30.
21. Pech O, May A, Gossner L, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrintest Endosc* 2005;61:S1194.
22. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-1112.

Progresos en esófago de Barrett

Richard E. Sampliner *

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:5-9

Con la creciente atención al esófago de Barrett (EB) debida al continuo aumento de la incidencia del adenocarcinoma esofágico (ACE) en el siglo XXI,¹ hay un incremento de la información y de las nuevas tecnologías para comprender e iluminar mejor los aspectos fundamentales del EB. Esta breve revisión se centrará en el *screening*, el control, la terapia farmacológica, el tratamiento de la displasia de alto grado (DAG) y, finalmente, la prevención del desarrollo del ACE.

El *screening* del EB, esto es, la evaluación en los pacientes de la presencia de la enfermedad premaligna para el ACE, sigue siendo una cuestión controvertida. No hay una base en evidencias para el *screening*, pero se han publicado la primera determinación de la prevalencia del EB en una población adulta. Mil adultos seleccionados al azar en dos comunidades suecas fueron sometidos a una endoscopia alta. La biopsia reveló que el 1,6 % de ellos presentaba EB, documentado por esófago columnar y metaplasia intestinal.² Más del 40 % de los individuos con EB carecían de síntomas recientes de reflujo, lo que puso de relieve la necesidad de nuevas estrategias para detectar EB en las personas sin enfermedad por el reflujo gastroesofágico (ERGE). Desafortunadamente, se detectaron demasiado pocos pacientes con EB como para desarrollar criterios para el *screening* basados en evidencias.

La endoscopia con cápsula del esófago ofrece un método no invasivo y libre de sedación para detectar EB.³ Cuando se sospecha un EB, es necesaria una endoscopia confirmatoria con biopsia. ¿Será este el adelanto que conduzca a una mayor aceptación del *screening* por parte del público y la profesión médica? La validación de la sensibilidad de esta técnica para detectar EB y la demostración de su mayor aceptación son esperadas con gran interés.

La vigilancia del EB sigue siendo un arte, dada la ausencia de criterios basados en evidencias para seleccionar a los pacientes con EB que tienen el más alto riesgo de desarrollar ACE. Como en la vigilancia de los pacientes con pólipos colorrectales adenomatosos, los intervalos para el control se han extendido.⁴ Algunos de los factores de riesgo para el ACE son definidos: varón, caucásico, más viejo, síntomas de reflujo crónico, historia de tabaquismo, índice de masa corporal (BMI) elevado, un segmento más largo de EB, displasia, y alteraciones moleculares.⁵⁻⁷ Sin embargo, la mayoría de estos factores no tienen umbrales específicos definidos, o no están validados en estudios

de cohorte multicéntricos. Puesto que la mayoría de los pacientes con EB no desarrollarán ACE – basándose tanto en estudios de cohorte como poblacionales–,^{8,9} es poco probable que la vigilancia de todos los pacientes con EB resulte costo-efectiva. La validación de un panel de biomarcadores sería de más ayuda. La Universidad de Washington ha abierto el camino documentando que la citometría de flujo de investigación y la pérdida de de heterocigocidad de 17p en la evaluación basal identifican un subgrupo de pacientes con EB que tienen el más alto riesgo de progresión a ACE.^{10,11} Sin embargo, esta cohorte está sujeta a un sesgo de referencia e incluye pacientes con prevalencia de ACE. La confirmación de un panel de marcadores requerirá gran número de pacientes con EB seguidos por un período de años para documentar los factores de riesgo de progresión.

Los avances técnicos ofrecen el potencial de una mejor estratificación del riesgo en los pacientes para vigilancia. El desarrollo de endoscopios prototípicos de alta resolución, imagen de banda estrecha y microscopia confocal ofrecen la oportunidad de detectar la displasia en tiempo real.^{12,13} Estas técnicas necesitan ser validadas, llevadas al mercado, y ganar una aplicación extendida para tener impacto en la efectividad de la vigilancia. Brindan la oportunidad de concentrar la vigilancia sobre los pacientes con EB de alto riesgo identificados ópticamente.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) siguen siendo el pilar de la terapia médica de los pacientes con EB. La dificultad de controlar el pH intraesofágico, aun cuando se hayan controlado los síntomas de reflujo, está bien documentada.¹⁴ El análisis retrospectivo de los datos de dos estudios de cohorte documenta una disminución significativa en el desarrollo de displasia en los pacientes con EB tratados con IBP hasta el control de los síntomas.^{15,16} Una reducción del 75 % en el desarrollo de displasia en pacientes con EB tratados con IBP versus aquellos no tratados así fue documentada por un análisis de regresión múltiple de COX. Estos datos proporcionan el fundamento más fuerte para la terapia con IBP aun en los pacientes con EB que carecen de síntomas de reflujo. XX

El tratamiento de la DAG permanece controvertido, con el enfoque específico determinado a menudo por el modelo de derivación y la pericia locales. Con el reconocimiento de la alta mortalidad operativa en instituciones de bajo volumen,^{17,18} la avanzada edad de muchos de estos pacientes, y la presencia de comorbilidad, se aplicaron y evaluaron más extensamente los enfoques no quirúrgicos. El hito del gran ensayo aleatorizado de

terapia fotodinámica (PDT) utilizando porfímero sódico ha abierto el camino. Este, el mayor ensayo aleatorizado sobre de cualquier forma de terapia en EB, documentó una reducción de DAG y, lo que es más importante, una disminución de más del 50 % en el desarrollo de ACE con al menos dos años de seguimiento.¹⁹ Aunque tanto las complicaciones por formación de estricturas y fotosensibilidad cutánea como los gastos y la especial pericia que se requieren, pueden limitar la aplicación de esta técnica, el estudio señala el camino para que la terapia endoscópica impacte en el desarrollo de ACE.

El grupo de Wiesbaden ha encabezado la aplicación sistemática de técnicas endoscópicas al ACE temprano –definido como menor de < 2 cm de diámetro, bien o moderadamente diferenciado, y sin invasión linfática y vascular–, y a la DAG. En ensayos clínicos abiertos relativamente amplios, con seguimiento a largo plazo, ellos evaluaron PDT con ácido 5-aminolevulínico y resección endoscópica.^{20,21} La supervivencia libre de cáncer a largo plazo fue impresionante. Los pacientes necesitan vigilancia cuidadosa, seguimiento, y retratamiento de los cánceres recurrentes y/o metacrónicos. Los pacientes deben, comprender la necesidad de un cuidadoso monitoreo a largo plazo antes de embarcarse en un ciclo de tratamiento endoscópico.

Para repetir un tema común, serían ideales estudios a más largo plazo, idealmente aleatorizados a cirugía versus tratamiento endoscópico. Dichos estudios serían costosos y pocos centros tienen la pericia combinada en estadificación, tratamiento endoscópico y cirugía reúnen la combinación de personal

experto, terapia endoscópica y cirugía para llevarlos a cabo.

El principal objetivo del manejo del EB es la prevención del ACE. Una terapia ideal debería ser simple, poco costosa, segura y efectiva. Las técnicas endoscópicas pueden prevenir el cáncer – pero no todos los cánceres. La resección esofágica previene el cáncer pero con un costo y un riesgo de vida y decalidad de vida significativos. La cirugía también ofrece una intervención única para una solución a largo plazo. Una mejor comprensión de la progresión neoplásica en el EB ofrecería la oportunidad de una quimioprevención – la prevención de cáncer mediante el uso de agentes farmacológicos. Datos de modelos animales empleando inhibidores COX selectivos y no selectivos han documentado la reducción significativa del ACE.²² En el Reino Unido se ha llevado a cabo un ambicioso ensayo aleatorizado usando aspirina. El ensayo tiene poder para detectar una diferencia en la incidencia de ACE entre los brazos con aspirina y control. Si resultara efectiva, tal intervención podría satisfacer los criterios arriba señalados.

Hay muchos avances apasionantes en EB: imágenes no endoscópicas, reconocimiento óptico de displasia, marcadores moleculares, terapia endoscópica del ACE temprano y quimioprevención. Estos desarrollos están empujando las fronteras de nuestro conocimiento sobre el EB y ofrecen la oportunidad de mayores avances en su tratamiento.