

La dysplasie dans l'œsophage de Barrett

N.A. SHEPHERD

Gloucester GL1 3NN (Grande-Bretagne)

Dysplasia in Barrett's oesophagus

RÉSUMÉ

L'adénocarcinome de l'œsophage, la plus importante complication à long terme de l'œsophage de Barrett, connaît un accroissement de fréquence quasi exponentielle dans les pays occidentaux. La dysplasie de haut degré est associée à la biopsie et au cancer invasif dans une très grande proportion de cas et elle est largement considérée comme une indication de l'œsophagectomie. Dès lors, une identification précise des modifications néoplasiques revêt une importance majeure dans la prise en charge des patients porteurs d'un œsophage de Barrett. Bien que les lésions pré-malignes de l'épithélium métaplasique puissent présenter des anomalies endoscopiques, la muqueuse apparaît souvent entièrement normale à l'examen macroscopique et le diagnostic de dysplasie repose sur des protocoles adaptés de biopsies endoscopiques.

La démonstration histopathologique demeure le standard de référence du diagnostic de dysplasie et jusqu'à présent, aucune modalité diagnostique n'a donné de signe évident de performance, notamment la cytopathologie et la biologie moléculaire qui ne semblent présenter aucun avantage par rapport à l'analyse histopathologique. Bien qu'il existe des degrés de convergence interobservateurs moins convaincants pour les stades inférieurs de la dysplasie et malgré l'absence de critères morphologiques parfaitement établis pour la gradation de la dysplasie, le diagnostic histologique de celle-ci semble bien fonctionner en pratique. A l'avenir, la biologie moléculaire et les études spectroscopiques devraient s'ajouter à notre arsenal diagnostique nécessaire à la prise en charge de cette affection qui pose un problème de santé publique de plus en plus embarrassant.

SUMMARY

Adenocarcinoma of the oesophagus, the most important long-term complication of Barrett's oesophagus, is increasing in an almost exponential fashion in the Western world. High grade dysplasia, on biopsy, is associated with invasive adenocarcinoma in a large proportion of cases and is widely regarded as an indication for oesophagectomy. Therefore the accurate identification of neoplastic change is of critical importance in the management of Barrett's oesophagus patients. Although pre-malignant lesions in the metaplastic epithelium may show some endoscopic abnormality, the mucosa often appears entirely normal macroscopically and the diagnosis of dysplasia relies on comprehensive endoscopic biopsy protocols.

Histopathological assessment remains the gold standard for the diagnosis of dysplasia and there is no evidence that other potential diagnostic modalities, notably cytopathology and molecular biological methods, have any advantage over histological analysis at this time. Whilst there are less than convincing levels of inter-observer agreement for the lesser grades of dysplasia and fully established morphological criteria for dysplasia grading are not established, the histological diagnosis of dysplasia appears to work well in practice. In the future, molecular and spectroscopic methodology may add to our diagnostic armoury in the management of a disease that is becoming an ever-increasing health dilemma.

INTRODUCTION

L'œsophage de Barrett encore appelé endobrachyœsophage (EBO) (ou œsophage couvert d'épithélium cylindrique (OEC)) est caractérisé par le remplacement de la muqueuse épidermoïde de l'œsophage inférieur par un épithélium glandulaire métaplasique résultant d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) [1]. Le RGO de même que l'OEC ont une prévalence élevée dans les pays occidentaux et celle-ci augmente en Grande-Bretagne et en Europe [2]. De plus, l'incidence de l'adénocarcinome du bas œsophage et de la jonction muqueuse œsogastrique/cardia, conséquence des diverses formes

d'OEC, connaît une fréquence accrue dans les mêmes populations. L'adénocarcinome de l'œsophage est actuellement devenu plus fréquent que le cancer épidermoïde et d'autre part, en Grande-Bretagne, en Europe et en Amérique du Nord, il est le cancer dont l'incidence s'accroît le plus rapidement [3, 4].

En raison de cet accroissement épidémique de l'OEC et de la malignité associée, il incombe aux cliniciens de s'efforcer d'identifier les stades précoces du carcinome ou d'une façon plus appropriée la phase précancéreuse de la maladie à savoir la dysplasie. La dysplasie peut être définie comme une altération néoplasique non équivoque de l'épithélium

Tirés à part : Professor Neil A. SHEPHERD, Department of Histopathology, Gloucestershire Royal Hospital, Great Western Road, UK-Gloucester GL1 3NN.

Mots-clés : adénocarcinome, biologie moléculaire, cytologie, dysplasie, endoscopie, épithélium cylindrique œsophagien, œsophage de Barrett.
Key-words : adenocarcinoma, Barrett's esophagus, columnar-lined oesophagus, cytology, dysplasia, endoscopy, molecular biology.

gastro-intestinal qui comporte des potentialités d'évolution vers le cancer invasif [5]. Etant donné que les cliniciens comme les pathologistes acceptent actuellement le terme de dysplasie comme un équivalent de lésion potentiellement maligne, celui-ci doit être réservé uniquement en présence d'un processus néoplasique évident. Sur OEC, la détection d'une modification prémaligne est fondamentalement un enjeu histopathologique. Les méthodes endoscopiques de routine ne sont pas capables de détecter la dysplasie : la dysplasie de haut degré (DHD) et l'adénocarcinome peuvent être détectés sur des biopsies d'une muqueuse de Barrett sans aspect macroscopique particulier ou au départ d'anomalie macroscopique minimale (fig. 1) [6]. Cette situation pose un problème de technique de prélèvement. La dysplasie risque d'être méconnue en présence de biopsies insuffisantes. Les protocoles biopsiques de surveillance des patients recommandent des biopsies en quadrant tous les 2 cm dans le segment de muqueuse de Barrett et en outre, des biopsies systématiques de toutes les anomalies macroscopiques [7]. Bien que le plus souvent, la dysplasie survienne sur une muqueuse macroscopiquement normale, elle peut néanmoins se manifester sur des anomalies endoscopiques visibles telles qu'un relief légèrement granuleux ou velouté d'aspect rose saumon caractéristique de l'OEC. Des lésions isolées telles que plaques, polypes, nodules ou érosions peuvent également faire envisager la mise en évidence histologique d'une lésion de dysplasie [6]. Toute lésion plus volumineuse, en particulier associée à une ulcération, doit faire envisager une lésion maligne invasive et requiert des biopsies dirigées avec éventuellement une stadification clinique et radiologique comportant l'ultrasonographie (Fig. 1).

LE DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DE DYSPLASIE

La classification des modifications néoplasiques de l'OEC donnée dans le tableau I rencontre une approbation unanime [5, 8]. La restriction de la définition de dysplasie à deux degrés est plus utile dans la prise en charge individuelle des patients. Les études comparatives inter et intra-observateurs ont montré une concordance diagnostique correcte de la dysplasie de haut degré sur OEC mais un degré de concordance histopathologique médiocre dans les catégories de dysplasie de faible degré et dans les dysplasies indéfinies [6]. Ceci étaye l'importance d'une attitude conservatrice (mais renforce la surveillance endoscopique et la biopsie dans les dysplasies de faible degré.

Quelles sont les raisons du peu de concordance obtenu dans la dysplasie de faible degré alors que le diagnostic de dysplasie sur OEC semble recevoir un accord en pratique routinière. Ce problème semble lié au fait que les pathologistes surclassent les états réactionnels/inflammatoires en les considérant comme des dysplasies plutôt que de sous-estimer la dysplasie réelle. Il est vrai que l'inflammation et l'accroissement de la zone de prolifération muqueuse qu'elle entraîne est la raison la plus courante de cette

TABLEAU I
CLASSIFICATION DES MODIFICATIONS NÉOPLASIQUES SUR OEC

Absence de dysplasie
Dysplasie indéterminée
Dysplasie de faible degré
Dysplasie de haut degré
Carcinome intra-muqueux
Carcinome invasif

mauvaise estimation. C'est également la première raison de l'existence de la catégorie « dysplasie indéterminée ». Les pathologistes emploient largement cette catégorie dès qu'il y a incertitude. Ce diagnostic ne reflète pas un doute de la part du pathologiste mais montre qu'il n'est pas possible d'exclure de façon fiable une dysplasie de faible degré sur du tissu inflammatoire. Le tableau II donne le point de vue des auteurs au sujet des principales raisons de diagnostics pathologiques erronés de dysplasie sur OEC. Une des raisons les plus fréquentes est la surestimation de la dysplasie sur OEC due au caractère panaché des types épithéliaux sur OEC : ceci résulte de la juxtaposition fréquente d'une muqueuse de type cardia à caractère velouté à une muqueuse de type intestinal. Cette dernière montre des zones de prolifération nettement marquée en particulier en présence d'une inflammation. Par rapport à la muqueuse de type gastrique, cette différence caractéristique entre ces deux types de muqueuse peut conduire à surévaluer les lésions dans la muqueuse de type intestinal.

Une des principales énigmes pour les pathologistes est l'absence de caractère bien défini permettant de diagnostiquer la dysplasie et de séparer clairement les différents grades. La majorité des traités d'histopathologie gastro-intestinale soulignent les modifications cytologiques : augmentation du volume nucléaire, pléomorphisme nucléaire, hyperchroma-

TABLEAU II
CAUSES HABITUELLES D'ERREURS DU DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DE DYSPLASIE SUR OEC

1. Inflammation et modification régénérative
- Expansion de la zone de prolifération
- Hyperprolifération
- Activité nucléaire
- Architecture villose/papillaire
2. Polymorphisme cellulaire
- Métaplasie intestinale
- Différence de position du compartiment prolifératif dans les différents types d'épithélium OEC
- Modifications morphologiques de la teneur en mucines
3. Artefacts
- Technique biopsique
- Coupes tangentielles
- Variation de la coloration

tisme nucléaire, stratification des noyaux, augmentation de l'activité mitotique et existence de figures mitotiques atypiques.

Bien que chacun de ces critères revête une certaine importance, les critères morphologiques les plus utiles sont surtout architecturaux. La configuration vilieuse de la muqueuse est une caractéristique relativement fréquente bien que non spécifique qui accompagne la dysplasie (Fig. 2). Néanmoins, le caractère diagnostique le plus utile tant pour la dysplasie de faible que de haut degré est l'absence de maturation normale et de différenciation, encore appelée dysmaturation de l'épithélium cryptique (Fig. 2 et 3). En fait, dans la dysplasie, les aspects nucléaires et cytologiques sont identiques au niveau de l'épithélium de surface et de la base des cryptes. On ne dispose toutefois pas de critère indiscutable permettant de distinguer une dysplasie de faible et de haut degré (principalement en raison de l'hétérogénéité des cas et même de l'hétérogénéité de la lésion chez un individu). Le tableau III donne une ligne de conduite d'un point de vue pratique de la différenciation des deux degrés de dysplasie.

TABLEAU III
CRITÈRES UTILISÉS EN PATHOLOGIE
DANS LE DIAGNOSTIC DE DYSPLASIE DE FAIBLE
ET DE HAUT DEGRÉ

Faible degré

- La cytologie fait une distinction entre dysplasie adénomateuse faible ou modérée
- Les noyaux sont élargis, entassés, hyperchromatiques et ovoïdes
- Activité mitotique significative avec possibilité de présence de mitoses atypiques
- Présence fréquente de stratification
- Modifications architecturales incluant la possibilité de structures villositaires mais avec une disposition cytologique appropriée
- Perte de l'axe baso-luminal de maturation/différenciation

Haut degré

- La cytologie est proche de la dysplasie sévère adénomateuse
- Les noyaux sont élargis, habituellement sphéroïdes et ont un aspect ouvert de la chromatine avec nucléoles
- L'activité mitotique peut-être conséquente avec habituellement présence de mitoses atypiques
- Présence possible d'une stratification avec habituellement une désorganisation cellulaire prononcée
- Présence de modifications architecturales comportant l'aspect vilieux, bourgeonnements glandulaires et structures glandulaires complexes
- Perte de l'axe baso-luminal de maturation/différenciation

**DYSPLASIE SUR SEGMENT COURT
OU ULTRACOURT D'OEC**

L'OEC a été subdivisée en OEC de type classique ou traditionnel comportant au moins un segment de 3 cm de muqueuse métaplasique cubique de l'œsophage inférieur et en maladie du segment court. Par

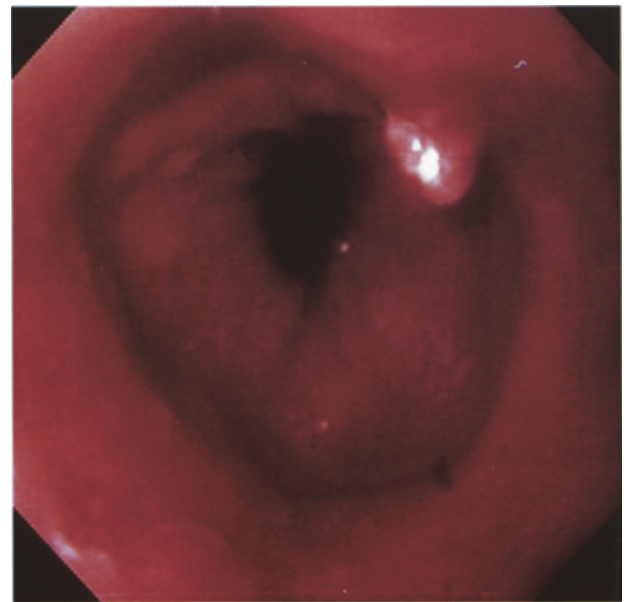


Figure 1

Aspect endoscopique de l'œsophage de Barrett. La lésion polypoïde est un adénocarcinome superficiel, toutefois la plus grosse partie de la muqueuse restante est dysplasique. Fait démontré par l'examen histologique de la pièce de résection alors que l'aspect endoscopique paraissait « normal ».

Barrett's oesophagus at endoscopy. The polypoid lesion was an early adenocarcinoma. Nevertheless much of the remaining mucosa was dysplastic, at histological assessment after resection, and yet appears « normal » at endoscopy.

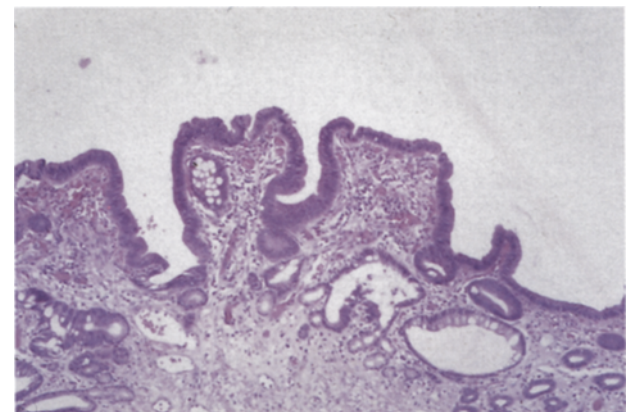


Figure 2

Dysplasie de faible degré sur OEC. Une architecture légèrement villiforme est discernable. La surface de l'épithélium dysplasique contraste avec les glandes intestinales dilatées non dysplasiques (fond à droite). Hématoxyline-éosine $\times 100$.

Low grade dysplasia in CLO. A modest villiform architecture is discernible. The dysplastic surface epithelium contrasts with the non-dysplastic dilated intestinalised glands (bottom right). H & E $\times 100$.

ailleurs, il a été proposé que seuls les cas d'OEC montrant une métaplasie intestinale revêtent un potentiel de malignité et nécessitent exclusivement une surveillance [1]. Le problème important reste les segments ultracourts (UCOEC) et la métaplasie intestinale (MI) du cardia. Cette variante a une épidémiologie différente. Elle est probablement

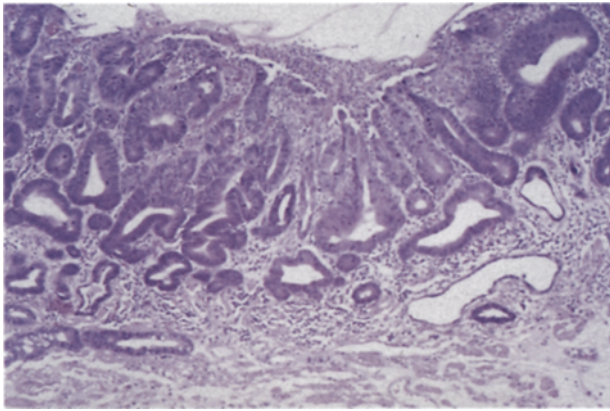


Figure 3

Dysplasie de haut degré sur OEC. Les modifications architecturales sont prononcées et la dysmaturation est aisément reconnaissable même à ce grossissement. Il existe une érosion superficielle qui dans ce cas, est probablement un effet du traitement. Certains pourraient considérer cette lésion comme au moins un adénocarcinome in situ. Le niveau de concordance entre les histopathologistes occidentaux et japonais dans l'évaluation sur matériel endoscopique de la dysplasie de haut degré sur adénocarcinome est relativement médiocre (H & E \times 100).

High grade dysplasia in CLO. The architectural changes are marked and the dysmaturation can be readily appreciated even at this magnification. There is surface erosion, probably an effect of treatment in this case. Some may regard this as (at least) in-situ adenocarcinoma. Levels of agreement between western and Japanese pathologists in differentiating high grade dysplasia from adenocarcinoma in biopsy material are relatively poor. H & E \times 100.

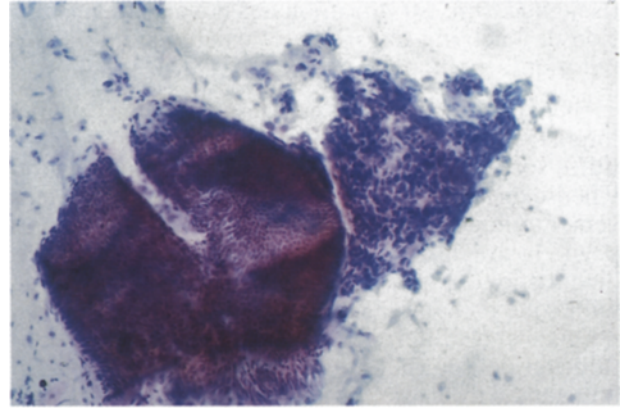


Figure 4

Aspect cytopathologique de néoplasie sur OEC. Il existe un large feuillet de matériel glandulaire OEC non néoplasique (droite) qui contraste avec un plus petit groupe de cellules néoplasiques présentant des noyaux plus larges et plus irréguliers (gauche). Il n'est pas possible d'établir une différence entre dysplasie, spécialement de haut degré, et adénocarcinome sur base de la cytologie (Papanicolaou \times 400).

The cytopathology of neoplasia in CLO. There is a large sheet of non-neoplastic CLO glandular material (right) which contrasts with a smaller group of neoplastic cells, which have larger, more irregular nuclei (left). It is not possible to differentiate between dysplasia, especially high grade, and adenocarcinoma on cytology. Papanicolaou \times 400.

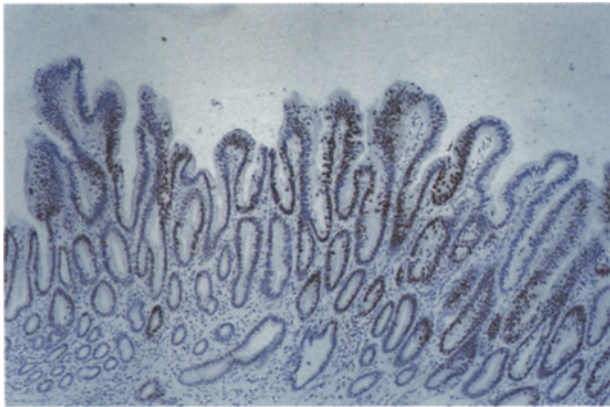


Figure 5

Dysplasie de haut degré avec architecture villiforme colorée par anticorps monoclonal pour la protéine p53. Il existe une positivité nucléaire caractéristique (coloration brunâtre). Immunohistochimie \times 100.

High grade dysplasia, with a villiform architecture, stained with a monoclonal antibody for p53 protein. There is the characteristic nuclear positivity (staining brown). Immunohistochemistry \times 100.

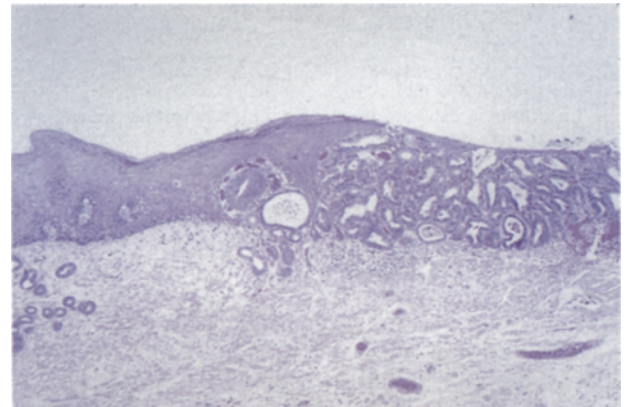


Figure 6

Dysplasie de haut degré sur OEC chez un patient soumis à la thérapie photodynamique. Il existe une DHD à droite alors qu'à gauche la muqueuse dysplasique est revêtue par une muqueuse épidermoïde régénérative, ce qui imite une lésion maligne invasive. H & E \times 40.

High grade dysplasia in CLO in a patient treated with photodynamic therapy. There is HGD at right whereas at left the dysplastic mucosa has become overlaid by regenerative squamous mucosa, mimicking invasive malignancy. H & E \times 40.

d'avantage causée par la gastrite due à *H. pylori* que par le RGO [10, 11]. La question de savoir si ces trois types de lésion ont une potentialité maligne demeure un sujet de controverse. Les segments courts paraissent avoir une prévalence faible de dysplasie par rapport à l'OEC classique [12]. En revanche, ils peuvent contribuer à l'accroissement de l'adénocarcinome étant donné leur fréquence plus élevée que l'OEC classique [13]. Actuellement, au sujet de l'USOEC, on sait peu de choses à propos du risque relatif de dysplasie et de malignité. Très

fréquemment, les histopathologistes mettent en évidence un adénocarcinome de la jonction œsogastrique ou du cardia sans aucun signe patent de segment de Barrett. Ces cas peuvent représenter un développement de dysplasie ou de cancer sur UCOEC mais la démonstration fait souvent défaut. On recommande d'éviter le prélèvement de biopsies au départ d'une muqueuse de jonction œsogastrique endoscopiquement normale en raison de notre ignorance au sujet de la conduite à adopter en présence d'une UCOEC.

LA CYTOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE DYSPLASIE SUR ŒSOPHAGE DE BARRETT

Compte tenu de la difficulté de la détection histologique de la dysplasie, la cytologie est-elle contributive au diagnostic ? L'emploi de la cytologie dans le diagnostic de néoplasie sur OEC reste un sujet de controverse. Comme la différence entre dysplasie de haut degré (DHD) et carcinome invasif est essentiellement un problème architectural, on ne devrait pas être capable de distinguer ces deux pathologies en utilisant uniquement la cytologie. La plupart des études confirment cette façon de voir et la cytologie devrait être considérée comme un adjuvant au diagnostic histologique (Fig. 4) [14, 16]. La cytologie non endoscopique avec abrasion par ballon peut être utilisée comme technique de surveillance. Elle présente un avantage vis-à-vis de l'endoscopie en termes de spécificité de diagnostic et de prix de revient mais elle est d'une sensibilité inférieure [17].

TECHNIQUES SPÉCIALES DE DIAGNOSTIC DE LA DYSPLASIE DANS ŒSOPHAGE DE BARRETT

Quelle est la contribution des techniques spéciales de laboratoire et de la biologie moléculaire dans le diagnostic de dysplasie sur OEC ? L'histochimie des mucines a une faible valeur parce que la métaplasie intestinale est riche en sulphomucines et sa fréquence trop importante [9, 18]. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la séquence métaplasie-dysplasie-adénocarcinome contribue au développement de marqueurs des stades précoces de la carcinogenèse et ceci combiné à la surveillance, permet d'identifier les patients à risques et autorise une intervention plus précoce [19-21]. La cytométrie de flux, d'autres méthodes immunohistochimiques de détection de surexpression de protéine ainsi que la détection par PCR des mutations ont été proposées comme moyens complémentaires de diagnostic ou en vue de confirmer un diagnostic de dysplasie. Sur œsophage de Barrett, la surexpression de p53 offre une spécificité élevée acceptable et une sensibilité d'environ 60 % pour la dysplasie de haut degré (Fig. 5) [22, 23]. Toutefois, en Europe, aucun centre à la connaissance de l'auteur, n'utilise couramment ces méthodes dans le diagnostic de routine de la dysplasie. Toutes ces techniques sont encore considérées comme expérimentales et le diagnostic histologique risque de rester, pour longtemps encore, la méthode standard de référence du diagnostic de dysplasie sur OEC [24].

LA CONDUITE EN PRÉSENCE D'UNE DYSPLASIE

La question critique pour tous ceux qui sont concernés par la prise en charge de l'OEC est de comprendre la subjectivité inévitable du diagnostic

histopathologique de dysplasie. Le terme « dysplasie indéterminée » convient dans les cas limites difficiles, le plus souvent en présence d'un processus inflammatoire aigu. La répétition précoce d'une endoscopie avec un protocole biopsique approprié après traitement de l'inflammation permet souvent de résoudre le problème, soit pour confirmer, soit pour infirmer le diagnostic de dysplasie. La dysplasie de faible degré constitue une indication de surveillance endoscopique étroite. Il convient en pareil cas d'appliquer des protocoles biopsiques appropriés afin de préciser de la façon la plus complète possible, à la fois l'étendue et la sévérité des modifications néoplasiques sur OEC [7].

Le diagnostic exact de dysplasie de haut degré (DHD) sur OEC revêt une importance considérable. La corrélation entre le diagnostic endoscopique de DHD et les lésions découvertes ensuite sur test opératoire après œsophagectomie ont montré que la DHD coexiste avec un adénocarcinome invasif dans 38 à 64 % des cas [9, 25]. Beaucoup d'auteurs considèrent la DHD comme une indication d'œsophagectomie ce qui nécessite qu'elle soit confirmée par des biopsies ultérieures ou par un second pathologiste, de préférence un expert. Ces cas d'adénocarcinomes invasifs après résections œsophagiennes réalisées sur base d'un diagnostic biopsique de dysplasie de haut degré ont montré une proportion élevée de lésions précoces d'adénocarcinomes œsophagiens (pT1 et pT2) (pour cette raison potentiellement curables) [25]. Cette constatation étaye l'importance du diagnostic histopathologique précis de la dysplasie de haut degré.

On constate un intérêt croissant pour les effets des différentes stratégies de traitement susceptibles de diminuer le risque potentiel de néoplasie sur OEC. L'effet des puissants inhibiteurs sécrétoires — les inhibiteurs de pompe à protons — sur la régression des lésions de dysplasie n'a pas été démontré et leur capacité de réduire le risque potentiel de néoplasie sur OEC est encore sujet à controverses [26]. Les techniques d'ablation, notamment par laser, la thérapie photodynamique (PDT) et l'utilisation de la coagulation par plasma argon ont été utilisées en vue de traiter les dysplasies de faible et de haut degré, spécialement chez les patients réfractaires à une chirurgie lourde. Bien que des succès aient été rapportés [27, 28] ces traitements peuvent conduire à des situations alarmantes pour le pathologiste. En premier lieu, la ré-épithélialisation épidermoïde qui caractérise ces traitements, combinée à une diminution puissante de la sécrétion acide sous IPP, peut alors dissimuler des îlots résiduels dysplasiques dont la détection est devenue plus difficile [27, 29]. En outre, l'épithélium épidermoïde de surface, couvrant l'épithélium dysplasique, peut conduire le pathologiste à un diagnostic erroné de processus néoplasique invasif qui résulte de la présence de la muqueuse glandulaire dysplasique immédiatement sous la muqueuse épidermoïde. Cet aspect conduit le pathologiste à classer erronément comme adénocarcinome invasif infiltrant un tissu situé en dessous de la muqueuse épidermoïde néoformée (Fig. 6).

Le diagnostic de dysplasie sur OEC demeure du ressort de l'histopathologie de routine et peut-être de la cytologie. Nos connaissances de biologie moléculaire qui concerne la séquence métaplasie-dysplasie-carcinome sur OEC sont en plein développement [20, 21]. A l'avenir, nous serons capables d'identifier par des méthodes de biologie moléculaire, les sujets à haut risque de malignité, en particulier grâce à l'identification simultanée de multiples modifications génétiques. De même, le développement de nouvelles méthodologies qui ne pâtissent pas des méthodes de prélèvement, contrariant la précision du diagnostic histopathologique, devrait permettre une identification plus précoce des lésions néoplasiques. De nouvelles techniques, en particulier spectroscopiques (comportant la spectroscopie Raman et la spectroscopie par émissions en autofluorescence) offrent des potentialités considérables dans le diagnostic précoce de la néoplasie sur OEC. Une impor-

tante controverse persiste en ce qui concerne la légitimité d'établir un programme d'ensemble de surveillance des cas porteurs d'OEC. De nombreux auteurs ont insisté sur le rapport coût/bénéfice de cette surveillance et soulignent les difficultés de la détection des stades néoplasiques précoces, particulièrement la dysplasie. D'autre part, l'aspect épidémiologique le plus frappant est l'augmentation d'adénocarcinomes sur OEC dans les pays occidentaux dont la majorité, plus de 90 %, surviennent chez des patients auparavant méconnus par la communauté médicale et porteurs d'un OEC [4]. Il existe donc un réservoir considérable de patients porteurs d'OEC complètement ignorés et finalement diagnostiqués non pas au stade de OEC ou de dysplasie, mais bien au stade de cancer avancé. La réduction de ce risque requiert des programmes d'information du public en vue d'identifier les patients porteurs de symptômes de RGO, âgés de plus de 40 ans, et exposés à un risque accru de développer un adénocarcinome de l'œsophage [30].

RÉFÉRENCES

1. SPECHLER S.J. — The columnar-lined esophagus. History, terminology and clinical issues. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1997, 26, 455-466.
2. PRACH A.T., MacDONALD T.A., HOPWOOD D.A., JOHNSTON D.A. — Increasing incidence of Barrett's oesophagus : education, enthusiasm, or epidemiology? *Lancet*, 1997, 350, 933.
3. BLOT W., DEVESA S.S., FRAUMENI J.F. — Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma : an update. *JAMA*, 1993, 270, 1320.
4. CAMERON A.J. — Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1997, 26, 487-493.
5. RIDDELL R.H., GOLDMAN H., RANSOHOFF D. *et al.* — Dysplasia in inflammatory bowel disease. Standardised classification with provisional clinical application. *Hum. Pathol.*, 1983, 14, 931-966.
6. LEVINE D.S. — Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1997, 26, 613-634.
7. LEVINE D.S., HAGGITT R.C., BLOUNT P.L., RABINOVITCH P.S., RUSCH V.W., REID B.J. — An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1993, 105, 40-50.
8. REID B.J., HAGGITT R.C., RUBIN C.E., ROTH G., SURAWICZ C.M., VAN BELLE G., LEWIN K., WEINSTEIN W.M., ANTONIOLI D.A., GOLDMAN H. *et al.* — Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum. Pathol.*, 1988, 19, 166-178.
9. BIDDLESTONE L.R., BAILEY T.A., WHITTLES C.E., SHEPHERD N.A. — The Clinical and Molecular Pathology of Barrett's Oesophagus. In : *Progress in Pathology*, vol. 5 (eds Kirkham N., Lemoine N.R.), Greenwich Medical Media : London, *in press*.
10. HACKLESBERGER A., GUNTHER T., SCHULTZE V., MANES G., DOMINGUEZ-MUNOZ J.E., ROESSNER A., MALFERTHEINER P. — Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction : *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut*, 1998, 43, 17-21.
11. RICHTER J.E. — Intestinal metaplasia and the squamocolumnar junction : what does it all mean? *Gut*, 1998, 43, 604-605.
12. WESTON A.P., KRMPOTICH P.T., CHERIAN R., DIXON A., TOPALOSVKI M. — Prospective long-term endoscopic and histological follow up of short segment Barrett's esophagus : comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 407-413.
13. SHARMA P., MORALES T.G., BHATTACHARYYA A., GAREWAL H.S., SAMPLINER R.E. — Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus : a prospective 3-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 2012-2016.
14. ALEXANDER J.A., JONES S.M., SMITH C.J., DOULL J.A., GIETZEN T.H., RATHGABER S.W. — Usefulness of cytopathology and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1997, 46, 318-320.
15. ANTONIOLI D.A., WANG H.H. — Morphology of Barrett's esophagus and Barrett's-associated dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1997, 26, 495-506.
16. HARDWICK R.H., MORGAN R.J., WARREN B.F., LOTT M., ALDERSON D. — Brush cytology in the diagnosis of neoplasia in Barrett's oesophagus. *Dis. Esophagus*, 1997, 10, 233-237.
17. FALK G.W., CHITTAJALLU R., GOLDBLUM J.R., BISCOTTI C.V., GEISINGER K.R., PETRAS R.E., BIRGISON S., RICE T.W., RICHTER J.E. — Surveillance of patients with Barrett's esophagus for dysplasia and cancer with balloon cytology. *Gastroenterology*, 1997, 112, 1787-1797.
18. GORE S., HEALEY C.J., SUTTON R., EYRE-BROOK I.A., GEAR M.W.L., SHEPHERD N.A., WILKINSON S.P. — The regression of columnar lined (Barrett's) oesophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment. Pharmacol. Therapeutics*, 1993, 7, 623-628.
19. REID B., BARRETT M., GALIPEAU P., SANCHEZ C., NESHAT K., COWAN D., LEVINE D. — Barrett's esophagus : ordering the events that lead to cancer. *Eur. J. Cancer. Prev.*, 1996, 5, 57-65.
20. FITZGERALD R.C., TRIADAFILOPOULOS G. — Recent developments in the molecular characterization of Barrett's esophagus. *Dig. Dis.*, 1998, 16, 63-80.
21. JANKOWSKI J.A., WRIGHT N.A., MELTZER S.J., TRIADAFILOPOULOS G., GEBOES K., CASSON A.G., KERR D., YOUNG L.S. — Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am. J. Pathol.*, 1999, 154, 975-984.

22. FLEJOU J.F., POTET F., MUZEAU F., LE PELLETIER F., FEKETE F., HENIN D. — Overexpression of p53 protein in Barrett's syndrome with malignant transformation. *J. Clin. Pathol.*, 1993, 46, 330-333.
23. HARDWICK R.H., SHEPHERD N.A., MOORGHEN M., NEWCOMB P., ALDERSON D. — Adenocarcinoma arising in Barrett's oesophagus: evidence for involvement of p53 dysfunction in the dysplasia/carcinoma sequence. *Gut*, 1994, 35, 764-768.
24. RIDDELL R.H. — Early detection of neoplasia of the oesophagus and gastroesophageal junction. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 853-863.
25. FERGUSON M.K., NAUNHEIM K.S. — Resection for Barrett's mucosa with high grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 1997, 114, 824-829.
26. SHEPHERD N.A. — Barrett's oesophagus and proton pump inhibitors: a pathological perspective. *Gut*, in press.
27. BARR H., SHEPHERD N.A., DIX A., ROBERTS D.J.H., TAN W.C., KRASNER N. — Eradication of high-grade dysplasia in columnar lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet*, 1996, 348, 584-585.
28. BARHAM C.P., JONES R.L., BIDDLESTONE L.R., HARDWICK R.H., SHEPHERD N.A., BARR H. — Photothermal laser ablation of Barrett's oesophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut*, 1997, 41, 281-284.
29. BIDDLESTONE L.R., BARHAM C.P., WILKINSON S.P., BARR H., SHEPHERD N.A. — The histopathology of treated Barrett's oesophagus: squamous re-epithelialisation following acid suppression, laser and photodynamic therapy. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1998, 22, 239-245.
30. LAGERGREN J., BERGSTROM R., LINDGREN A., NYREN O. — Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New. Engl. J. Med.*, 1999, 34, 825-831.

INTRODUCTION

Barrett's oesophagus (or columnar-lined oesophagus (CLO)) is characterised by the replacement of the lower oesophageal squamous mucosa by metaplastic glandular epithelium as a result of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) [1]. Both GORD and CLO are prevalent diseases in Western communities and both are increasing in prevalence in the UK and Europe [2]. Furthermore the incidence of adenocarcinoma of the lower oesophagus and at the gastro-oesophageal junction/cardia, largely consequent upon the various forms of CLO, is dramatically increasing in incidence in the same populations. Adenocarcinoma of the oesophagus is now more common than its squamous cell counterpart and, in the UK, Europe and in North America, is the cancer with the most rapidly increasing incidence [3, 4].

Because of this almost epidemic increase in CLO and its associated malignancy, it behoves all clinicians to endeavour to identify early stages of carcinoma or, more appropriately, the pre-malignant phase of the disease, dysplasia. Dysplasia has been defined as « an unequivocal neoplastic alteration of the gastrointestinal epithelium which has the potential to progress to invasive malignancy » [5]. As clinicians and pathologists now fully accept that the term dysplasia equates with malignant potential, the term should be restricted to use only when there is convincing evidence that a neoplastic process is present.

In CLO, the detection of this pre-malignant change is primarily a pathological endeavour. Routine endoscopic methods may not be able to detect dysplasia: high grade dysplasia (HGD) and adenocarcinoma can be detected in biopsies from macroscopically unremarkable Barrett's mucosa or can be associated with minimal macroscopic abnormalities (Fig. 1) [6]. This implies a potential sampling problem: dysplasia may be missed if insufficient biopsies are taken. Biopsy protocols for surveillance patients recommend four quadrant biopsies at 2 cm levels within the Barrett's

segment as well as biopsies of any macroscopic abnormality [7]. Whilst dysplasia often appears macroscopically normal, dysplasia may manifest with endoscopic abnormality: a subtle granularity or velvety appearance to the salmon pink mucosa of CLO are characteristic whilst isolated lesions like plaques, polyps, nodules or erosions may all presage the histological demonstration of dysplasia [6]. Any larger mass lesion, especially with ulceration, should raise suspicions of invasive malignancy and demands comprehensive biopsy with, perhaps, clinical and radiological staging, including endoluminal ultrasound (Fig. 1).

THE PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF DYSPLASIA

There is now general agreement that the classification of neoplastic change in CLO should conform to that given in Table I [5, 8]. The restriction to two grades of definite dysplasia, low and high, is more helpful for individual patient management. Inter- and intra-observer studies have demonstrated that pathologists can demonstrate acceptable levels of agreement for high grade dysplasia in CLO but that there are poorer levels of agreement for the categories of low grade dysplasia and indefinite for dysplasia [8]. This underpins the importance of conservatism (but enhanced surveillance by endoscopy and biopsies) for the lower grades of dysplasia.

TABLE I
THE CLASSIFICATION OF NEOPLASTIC CHANGE IN CLO

Negative for dysplasia
Indefinite for dysplasia
Low grade dysplasia
High grade dysplasia
Invasive adenocarcinoma

What are the reasons behind the relatively poor levels of agreement for lower grades of dysplasia when the diagnosis of dysplasia in CLO appears to work well in normal practice? The principal problem appears to be the pathologist overcalling reactive/inflammatory states as dysplasia rather than undercalling dysplasia. There is no doubt that inflammation, and expansion of the proliferative compartment that this causes, is the most common reason for this overcall. This is the prime reason for the existence of the «indefinite for dysplasia» category. Pathologists should make full use of this category if there is any uncertainty. Such a diagnosis does not mean that the pathologist is uncertain but rather that it is not possible, with confidence, to exclude low grade dysplasia in such inflamed material. Table II gives the author's views on the major reasons for the erroneous pathological diagnosis of dysplasia in CLO. One of the commonest reasons for the overcalling of dysplasia in CLO is due to the typical patchwork of epithelial types in CLO: this results in the frequent juxtaposition of bland-appearing cardiac-type mucosa to intestinal-type mucosa. The latter characteristically shows prominent proliferation zones, which contrast with those of gastric-type mucosa. Especially when there is inflammation, the contrasting appearances of these two mucosal types can result in the overcalling of intestinal-type mucosa as dysplasia.

TABLE II
COMMON CAUSES FOR ERROR IN THE
PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF DYSPLASIA IN CLO

1. Inflammation and regenerative change
– Expansion of proliferative compartment
– Hyperproliferation
– Nuclear activity
– Villous/papillary architecture
2. Polymorphism of cell types
– Intestinalisation
– Differences in position of proliferative compartments in different CLO epithelial types
– Morphological changes in mucin
3. Artefact
– Biopsy technique
– Tangential sectioning
– Staining variation

One of the major conundra for pathologists is the lack of definitive criteria upon which to diagnose dysplasia and to separate the various categories of dysplasia. Most gastrointestinal pathological textbooks specify the cytological changes such as nuclear enlargement, nuclear pleomorphism, nuclear hyperchromatism, nuclear stratification, increased mitotic activity and atypical mitotic figures. Whilst these are all of some importance, the more useful morphological features are often architectural. Villous configuration is a characteristic and relatively common, although not

specific, accompaniment of dysplasia (Fig. 2). Nevertheless the most useful diagnostic feature, for both low and high grade dysplasia, is a lack of the normal maturation and differentiation, so-called dysmaturation, as one ascends the crypt (Fig. 2 and 3) [9]. Thus the nuclear and cytological features, in dysplasia, are similar in the surface epithelium to those at the crypt base. Although rigid criteria for the differentiation of low and high grade dysplasia do not exist (mainly because there is such heterogeneity between different cases and often within individual cases). Table III gives a guide to the differentiation of these two grades at a practical level.

Table III
USEFUL PATHOLOGICAL CRITERIA FOR THE
DIAGNOSIS OF LOW AND HIGH GRADE DYSPLASIA

Low grade
– Cytology approximates to that of mild or moderate adenomatous dysplasia
– Nuclei are enlarged, crowded, hyperchromatic and ovoid
– Mitotic activity may be substantial and atypical mitoses may be present
– Stratification is often present
– Architectural change, including villosity, may be present but in the appropriate cytological setting
– There is loss of the basal-luminal maturation/differentiation axis
High grade
– Cytology approximates to that of severe adenomatous dysplasia
– Nuclei are enlarged, usually spheroidal, and have an open chromatin pattern with nucleoli
– Mitotic activity may be substantial and atypical mitoses are usually present
– Stratification may be present but there is usually pronounced cellular disorganisation
– Architectural change, including villosity, glandular budding and complex glandular structures, is often present
– There is loss of the basal-luminal maturation/differentiation axis

DYSPLASIA IN SHORT SEGMENT AND ULTRASHORT SEGMENT CLO

Traditionally CLO has been divided into classical/traditional CLO, usually requiring at least a 3 cm segment of glandular metaplasia in the lower oesophagus, and short segment disease. It has also been proposed that only those CLO cases that show intestinalisation have significant malignant potential and that only these require surveillance [1]. One considerable problem is so-called ultra-short segment (USSCLO) disease or IM in the cardia. This variant has different epidemiology and is more likely to be caused by HP gastritis than GORD [10, 11]. Whilst all three variants do probably have malignant potential, this remains controversial. Short segment disease appears to have significantly lower prevalence of dysplasia than traditional CLO [12] but it may well

contribute equally or possibly more to the incidence of adenocarcinoma, because it is appreciably commoner than the traditional disease [13]. At present we know little about the potential for dysplasia, and malignancy, in USSCLO. Pathologists frequently demonstrate adenocarcinoma at the oesophago-gastric junction or in the cardia without evidence of an accompanying Barrett's segment. These cases could well represent dysplasia and cancer arising in USSCLO but evidence for this is currently lacking. At present it is recommended that biopsies are not taken from the endoscopically normal OGJ because we do not know how to manage USSCLO if it is demonstrated.

CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF DYSPLASIA IN BARRETT'S OESOPHAGUS

If there are problems in the histological detection of dysplasia, is cytology of value or further help? The use of cytology for the assessment of neoplasia in CLO patients is controversial. As the difference between HGD and invasive carcinoma is essentially an architectural one, one would not expect to be able to distinguish these using cytology alone. Most studies support the view that cytology should be regarded as a corroboration of histological diagnosis (Fig. 4) [14-16]. Non-endoscopic balloon abrasion cytology might be a useful surveillance technique as it compares favourably with endoscopy in terms of specificity of a neoplastic diagnosis and cost although it has a lower sensitivity [17].

SPECIAL TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS OF DYSPLASIA IN BARRETT'S OESOPHAGUS

What of special laboratory techniques and molecular biology in the diagnosis of CLO dysplasia? Mucin histochemistry is of little value as sulphomucin-rich IM is too prevalent to be useful [9, 18]. Advances in the understanding of the molecular mechanisms in the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence may result in the development of markers of the early stages of carcinogenesis and this, in combination with surveillance, may allow identification of patients at risk and earlier intervention [19-21]. Flow cytometry and various immunohistochemically detected protein over-expressions and PCR-detected mutations have been proposed as possible means for the diagnosis or for corroborating a diagnosis of dysplasia. For instance, in Barrett's oesophagus, p53 overexpression shows an acceptably high specificity and a sensitivity of around 60% for high grade dysplasia (Fig. 5) [22, 23]. Nevertheless no centre in Europe, to the knowledge of the author, is currently using any of these methods in the routine diagnosis of dysplasia. All of these techniques should be presently regarded as experimental and histological assessment remains, and is likely to remain

for some considerable time, the gold standard for the diagnosis of dysplasia in CLO [24].

THE MANAGEMENT OF DYSPLASIA

It is critical for all involved in the management of CLO to understand the inevitable subjectivity of the pathological diagnosis of dysplasia. The "indefinite for dysplasia" category is appropriate in difficult borderline cases, often in the presence of active inflammation. Early re-endoscopy with an appropriate biopsy protocol following treatment of the inflammation often resolves the issue, either substantiating or refuting a diagnosis of dysplasia. Low grade dysplasia is an indication for close endoscopic surveillance. It is appropriate that comprehensive biopsy protocols are used in this circumstance to ensure that both the extent and severity of neoplastic change in CLO are assessed as completely as possible [7].

The diagnosis of high grade dysplasia (HGD) in CLO is one of considerable import. Correlation of the biopsy diagnosis of HGD with the findings in subsequent oesophagectomy specimens has shown that HGD is co-existent with invasive adenocarcinoma in between 38% and 64% of cases [9, 25]. Thus many regard HGD as an indication for oesophagectomy and would advise that the pathological diagnosis of HGD is either corroborated by further biopsies or is confirmed by a second, preferably expert, pathologist. Those cases of invasive adenocarcinoma in oesophageal resections performed for biopsy-diagnosed high grade dysplasia show a high proportion of early stage (and therefore potentially curable) oesophageal adenocarcinoma (pT1 and pT2) [25]. This further underpins the importance of the accurate pathological diagnosis of high grade dysplasia.

There is increasing interest in the effects of various treatment strategies that may decrease the neoplastic potential of CLO. There is no evidence that the powerful acid lowering drugs, the proton pump inhibitors, will induce regression of dysplasia: it also remains controversial whether such drugs will reduce the neoplastic potential of CLO [26]. Ablative techniques, notably laser, photodynamic therapy (PDT) and argon coagulation therapy, have been used to treat both low and high grade dysplasia, especially in those patients who are not fit for major surgery. Whilst success has been reported [27, 28], these treatments can lead to alarming features for the pathologist. Firstly the squamous re-epithelialisation that characterises such therapies, in combination with profound acid diminution induced by PPIs, may actually conceal any remaining dysplastic mucosa making this more difficult to detect [27, 29]. Furthermore the surface squamous mucosa, overlying dysplastic epithelium, can lead the pathologist to erroneously diagnose invasive malignancy. This is because neoplastic glandular mucosa immediately beneath surface squamous mucosa may be misinterpreted as invasive adenocarcinoma infiltrating beneath native oesophageal squamous mucosa (Fig. 6).

THE FUTURE

The diagnosis of dysplasia in CLO remains the province of the routine diagnostic histopathologist and, perhaps, cytopathologist. Our knowledge of the molecular events that underpin the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in CLO is increasing [20, 21]. In the future we should be able to identify those at high risk of malignant change by molecular methods, particularly if multiple genetic changes can be identified simultaneously. Equally the development of new methodologies which do not suffer from the sampling methods that bedevil histopathological assessment should enable the early identification of neoplastic lesions. Newer techniques, particularly spectroscopic methods (including Raman spectroscopy and auto-fluorescence emission spectroscopy) show considerable potential for the diagnosis of early neoplasia in CLO.

There remain considerable controversies regarding the legitimacy of instituting comprehensive surveillance programmes for CLO. Many have argued that such surveillance is not cost-effective and point to the difficulties associated with the detection of early neoplastic lesions, especially dysplasia. Perhaps the most concerning aspect of the epidemic increase in CLO adenocarcinoma in the Western World is that most of these cancers, in excess of 90 %, occur in patients not previously known, to the medical community, to have CLO [4]. Thus, in the community, is a huge reservoir of CLO patients, entirely undiagnosed, who will ultimately present, not with CLO or with dysplasia, but with advanced malignancy. To reduce this requires a huge public awareness programme to identify patients with a history of reflux-related symptoms, who have a 40-fold increased risk of developing oesophageal adenocarcinoma [30].