

RAK GRUCZOŁOWY PRZĘŁYKU I POŁĄCZENIA PRZĘŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO

ANDRZEJ MRÓZ

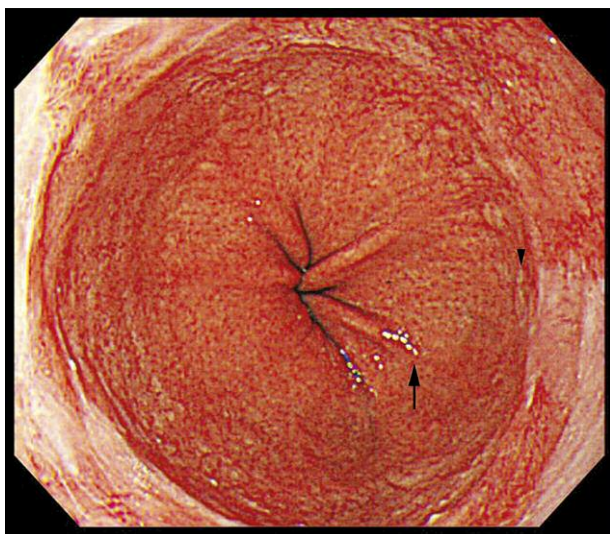
1. Stany i zmiany przedrakowe raka gruczołowego przełyku, refluksowe zapalenie przełyku, przełyk Barretta, dysplazja w przełyku Barretta

1.1. Refluksowe zapalenie błony śluzowej przełyku

Zarzucanie treści żołądkowej do dystalnego odcinka przełyku prowadzi do rozwoju zmian zapalnych w błonie śluzowej przełyku. Klinicznie zmiany te objawiają się przede wszystkim w postaci uczucia zgagi, pustego odbijania, dyspepsji, rzadziej dołączają się bardziej zaawansowane objawy, takie jak ból w klatce piersiowej. Podstawą rozpoznania choroby refluksowej jest występowanie typowych objawów choroby obniżających jakość życia i/lub stwierdzenie zmian nadżerkowych. W obrazie morfologicznym obserwowane są różne stopnie nasilenia przewlekłego zapalenia przełyku, aż do wystąpienia nadżerek i owrzodzenia.

1.2. Przełyk Barretta

Przełyk Barretta to rozpoznanie kliniczno-morfologiczne, w którym określonym zmianom endoskopowym towarzyszy zamiana prawidłowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego w nabłonek gruczołowy [1] (ryc. 1.).



Rycina 1. Obraz endoskopowy przełyku Barretta

Badanie endoskopowe – widoczna jest zamiana polyskliwej jasnoróżowej błony śluzowej na żywoczerwoną matową błonę śluzową w dystalnej części przełyku. W zależności od długości obszaru zajętego zmianami wyróżnia się długi (powyżej 3 cm), krótki (1–3 cm) i ultrakrótki (poniżej 1 cm) przełyk Barretta.

Klasyfikacja z Pragi [2] wprowadza endoskopowe określenia C (*circumferential*) i M (*maximum*), według których badający określa okrężny (C) i maksymalny (M) zasięg przełyku Barretta w badaniu endoskopowym.

Badanie mikroskopowe: podłożem powstania przełyku Barretta jest uszkodzenie nabłonka wielowarstwowego płaskiego przez proces zapalny aż do całkowitej jego martwicy i złuszczenia, a następnie nieprawidłowa regeneracja nabłonka połączona z metaplazją do nabłonka gruczołowego. Uważa się, że komórką odtwórczą, która ulega metaplazji, jest nisko zróżnicowana komórka pnia (*stem cell*). Część autorów sądzi, że może to być także komórka nabłonka żołądka czy też komórka pnia śluzówkowych i podśluzówkowych gruczołów przełyku. Nabłonek Barretta może zawierać różne typy komórek gruczołowych, najczęściej są to wyspecjalizowane komórki metaplastyczne z wyszczelnionymi komórkami kubkowymi (metaplazja jelitowa kompletna i niekompletna), mogą to być także komórki nabłonka typu dna żołądka, nabłonka typu wpustu, śluzowe komórki cylindryczne, komórki neuroendokrynne oraz mieszane komórki (nabłonek wielorzędowy składający się z komórek nabłonka płaskiego i gruczołowego).

W Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy do rozpoznania przełyku Barretta konieczne jest stwierdzenie komórek kubkowych w badaniu mikroskopowym [3], w Japonii i Wielkiej Brytanii wystarczy opisanie komórek nabłonka gruczołowego w obszarze odpowiadającym endoskopowo przełykowi Barretta [4]. Warto przypomnieć, że Norman Barrett w oryginalnym opisie nie wymieniał komórek kubkowych jako koniecznych do rozpoznania przełyku Barretta.

Rozpoznanie przełyku Barretta koreluje z miejscem pobrania biopsji i obrazem endoskopowym. Podstawą do rozpoznania mikroskopowego jest metaplastyczny nabłonek gruczołowy walcowaty z obecnością komórek kubkowych z obszaru uznanego przez endoskopistę za obszar mogący odpowiadać nabłonkowi Barretta (nabłonek koloru łososiowego powyżej górnej granicy fałdów żołądkowych). Brak komórek kubkowych/ognisk metaplazji jelitowej nie wyklucza rozpoznania przełyku Barretta. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego przy bra-

Tabela I. Przełyk Barretta, różnicowanie zmian regeneracyjnych i dysplastycznych [7]

CECHA MORFOLOGICZNA	REGENERACJA	DYSPLAZJA/ NEOPLAZJA
zapalenie	++	+/-
owrzodzenie	++	+/-
dojrzewanie powierzchniowe	+	-
pleomorfizm	-	+/-
utrata polarności	-	+/-
atypowe mitozy	-	+/-
powierzchnowa proliferacja	+/-	++
kosmkowa przebudowa	+/-	+/-
zmniejszenie ilości śluzu	+/-	++

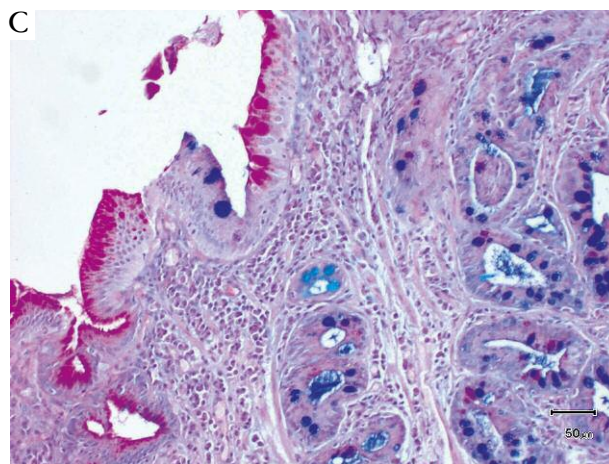
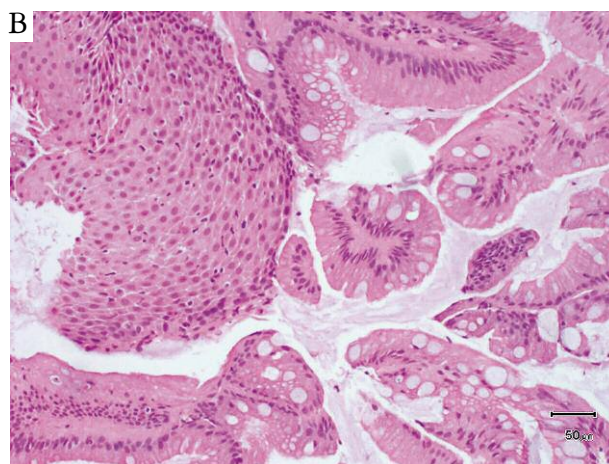
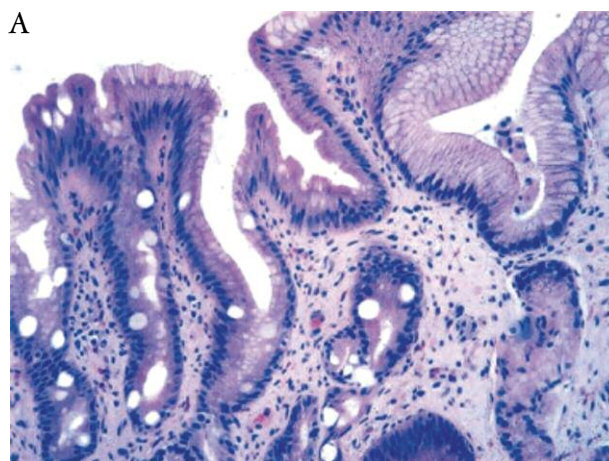
ku komórek kubkowych wskazany jest tylko opis mikroskopowy bez konkluzji rozpoznania przełyku Barretta.

1.3. Dysplazja w przełyku Barretta

Przełyk Barretta jest stanem przedrakowym, który zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołowego przełyku poprzez pojawienie się dysplazji lub neoplazji śródnałonkowej. Ryzyko rozwoju raka u pacjentów z przełykiem Barretta ocenia się na ok. 0,5% na rok, jednak nowsze badania obejmujące duże populacje pacjentów wskazują, że może być ono nawet 5 razy niższe [5]. Dysplazja nabłonka gruczołowego w obszarze przełyku Barretta jest zmianą bezobjawową, zazwyczaj niewidoczną endoskopowo, choć w ostatnim czasie próbuje się stosować nowe techniki, takie jak chromoendoskopia, endomikroskopia konfokalna czy endoskopia wąskiego pasma, w celu poprawy wydolności obrazowania. Decydujące znaczenie ma jednak badanie histopatologiczne. W wypadku zmian dysplastycznych do parametrów morfologicznych ocenianych w biopsjach należą [6]:

- architektonika gruczołów – najlepiej oceniać ją pod małym powiększeniem, należy do niej układ gruczołów, stosunek liczby gruczołów do blaszki właściwej, zmiana kształtu gruczołów lub ich obrysu;
- dojrzewanie powierzchniowe – w prawidłowych warunkach strefa proliferacyjna występuje w dolnych partiach gruczołów i ewentualne nawarstwianie się jąder komórkowych oraz zmiany ich kształtu stają się coraz mniej nasilone w warstwach powierzchniowych;
- zmiany cytologiczne – hiperchromazja jąder, nawarstwianie, zaburzenia polaryzacji, powiększenie jąder, grudkowanie chromatyny, pojawienie się jąderek i figur podziału; zmiany te należy różnicować z reakcją nabłonka gruczołowego na stan zapalny lub ogniska martwicy;
- zapalenie i obecność martwicy lub owrzodzenia – zmiany te zawsze „pogarszają” obraz i utrudniają ocenę obecności i ewentualnie stopnia nasilenia dysplazji.

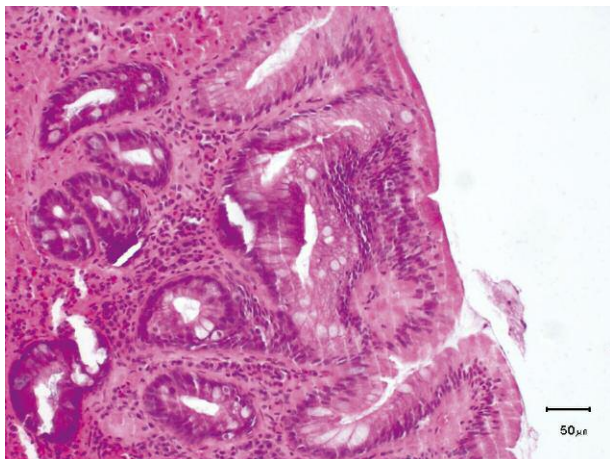
Zachowując powyższy algorytm zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami stopniowania dysplazji w nabłonku przewodu pokarmowego (obecnie stosuje się klasyfi-



Rycina 2. Obraz morfologiczny przełyku Barretta bez dysplazji. A, B) HE; pow. obiektywu 20×; C) PAS + alcjan; pow. obiektywu 20×

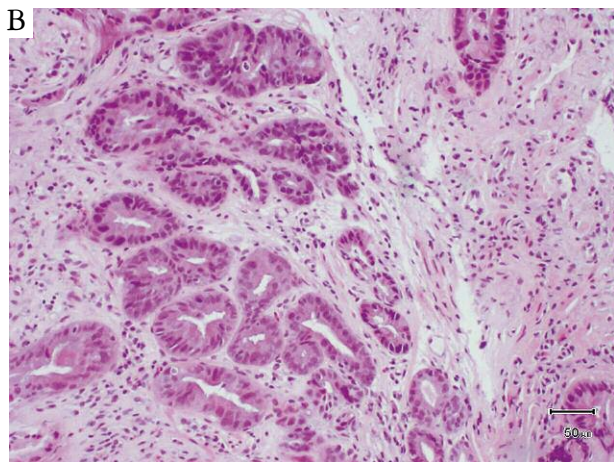
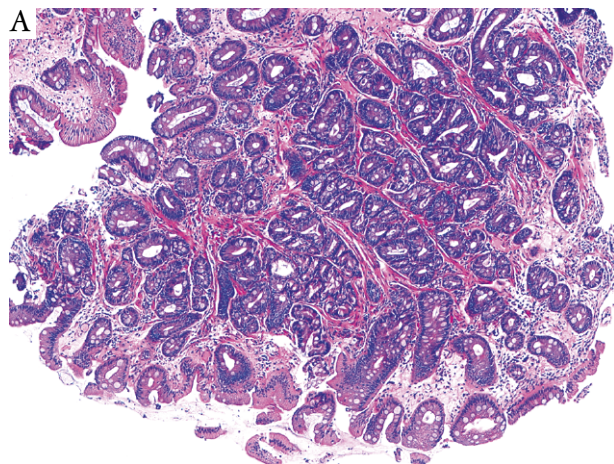
kację analogiczną do zaproponowanej dla chorób zapalnych jelit [8] i klasyfikację wiedeńską neoplazji śródnałonkowej [9]), wyróżnić można:

1. **Przełyk Barretta bez dysplazji** – w pobranych wycinkach widoczny jest nabłonek gruczołowy dojrzały, z zachowaną architektoniką i dojrzewaniem powierzchniowym, z obecnością komórek kubkowych lub innego typu ko-



Rycina 3. Przełyk Barretta z dysplazją nieokreśloną. HE; pow. obiektywu 20×

mórek gruczołowych. Błazka właściwa jest bogato reprezentowana. Jądra komórkowe mają gładkie zarysy oraz ewentualnie drobne, podobne do siebie jąderka. Polarność jąder jest zachowana, w zależności od towarzyszących zmian zapalnych mogą się pojawić zmiany regeneracyjne w nabłonku (ryc. 2.).

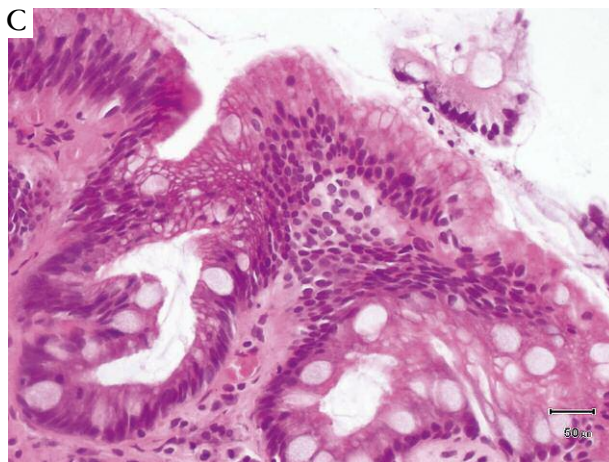


2. **Przełyk Barretta z dysplazją nieokreśloną** – dotyczy przypadków, w których pojawia się atypia komórkowa niespełniająca wymagań stawianych określeniu „dysplazja”, kiedy pojawiają się zmiany w głębszych warstwach gruczołów, nawet nasilone, ale widoczne jest dojrzewanie powierzchniowe lub też obecna rozległa martwica i zmiany zapalne, które utrudniają różnicowanie zmian regeneracyjnych z „prawdziwą dysplazją”. Ze względu na objętość i skrojenie wycinków warstwy powierzchniowe nabłonka mogą być zupełnie niewidoczne i wówczas określenie „dysplazja nieokreślona” dla zmian leżących w głębi może być także uzasadnione. Część autorów uważa, że rozpoznanie dysplazji nieokreślonej powinno skutkować nadzorem endoskopowym podobnym jak w wypadku rozpoznania dysplazji małego stopnia [10] (ryc. 3.).

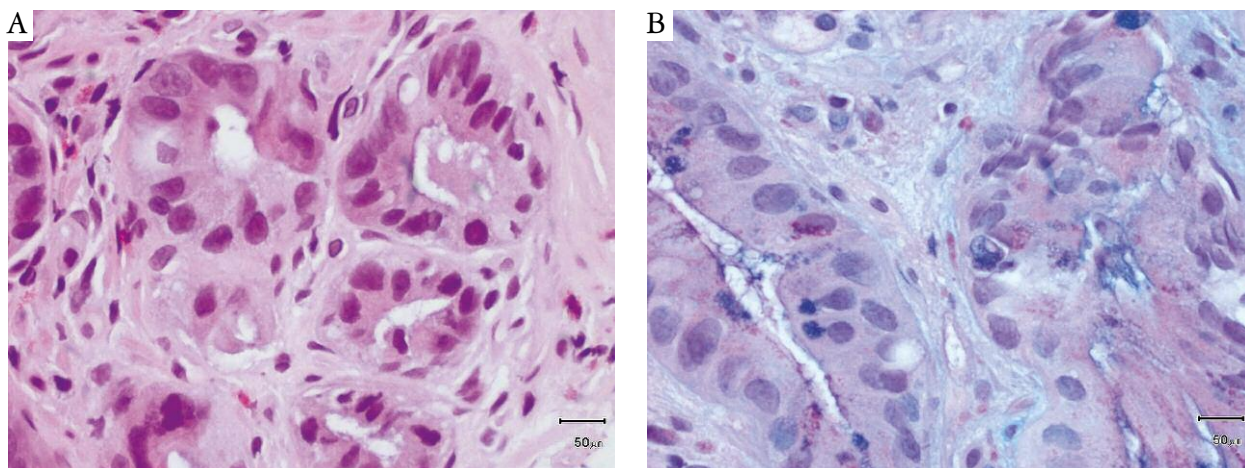
3. **Przełyk Barretta z dysplazją małego stopnia** – widoczne jest mało nasilone stłoczenie gruczołów z ogólnie względnie dobrze zachowaną architektoniką, widoczne jest nawarstwianie jąder z utratą ich polarności, są one hiperchromatyczne, mają nierównomierne obrysy i zagęszczoną chromatynę. Dojrzewanie powierzchniowe jest zahamowane i opisane zmiany sięgają górnych partii gruczołów. Należy również zwrócić uwagę w tym miejscu na inny typ dysplazji w obszarze przełyku Barretta opisany ostatnio przez gastropatologów, tj. dysplazję w głębiej położonych kryptach, tzw. *deep crypt dysplasia* [11] (ryc. 4.).

4. **Przełyk Barretta z dysplazją dużego stopnia** – zmiany typowe dla dysplazji nasilają się, jądra wypełniają całą grubość nabłonka i zupełnie tracą polarność. Dołączają się wyraźne zmiany architektoniczne w postaci znacznego stłoczenia cewek, ich pączkowania, układów plecy w plecy, ilość błazki właściwej pomiędzy gruczołami jest minimalna. Występują liczne mitozy na całej wysokości nabłonka, nie obserwuje się dojrzewania powierzchniowego. Zazwyczaj komponent zapalny jest nieobecny lub bardzo mało nasilony [12]. Do cech morfologicznych, które nakazują uważne poszukiwanie raka inwazyjnego u pacjentów z dysplazją dużego stopnia, należą:

- struktury sitowate,
- obecność martwiczego *debris* w świetle poszerzonych dysplastycznych cewek,
- owrzodzenie,
- obecność neutrofilów w dysplastycznych cewkach,



Rycina 4. Przełyk Barretta z dysplazją małego stopnia; A, B, C) HE; pow. obiektywu 4× (A), 10× (B), 40× (C)



Rycina 5. Przekryk Barretta z dysplazją dużego stopnia; A) HE; pow. obiektywu 40×, B) PAS + alcjan; pow. obiektywu 40×

- wnikanie dysplastycznego nabłonka gruczołowego w pokrywający nabłonek wielowarstwowy płaski (*page-toid pattern*) [12] (ryc. 5.).

Warto podkreślić, że mimo licznych prób stosowania barwień immunohistochemicznych do różnicowania zmian dysplastycznych w nabłonku przelyku Barretta (Ki67, p53, AMACR) nie dysponujemy obecnie wiarygodnym markerem, który mógłby być stosowany w codziennej praktyce. Rozpoznanie obecności dysplazji w nabłonku gruczołowym w obszarze przelyku Barretta opiera się wyłącznie na podstawowym barwieniu HE. Diagnostyka ta jest trudna i wymaga doświadczenia w gastropatologii. Zaleca się także, aby każde rozpoznanie dysplazji w nabłonku gruczołowym przelyku Barretta było ustalane przez dwóch patologów.

1.4. Raport histopatologiczny

W opisie wycinków pobranych z obszaru endoskopowo podejrzanego o przelyk Barretta należy uwzględnić: rodzaj występującego nabłonka, obecność metaplazji jelitowej i dysplazji nabłonka gruczołowego.

Przykład: błona śluzowa pokryta częściowo nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, częściowo gruczołowym z cechami metaplazji jelitowej bez dysplazji.

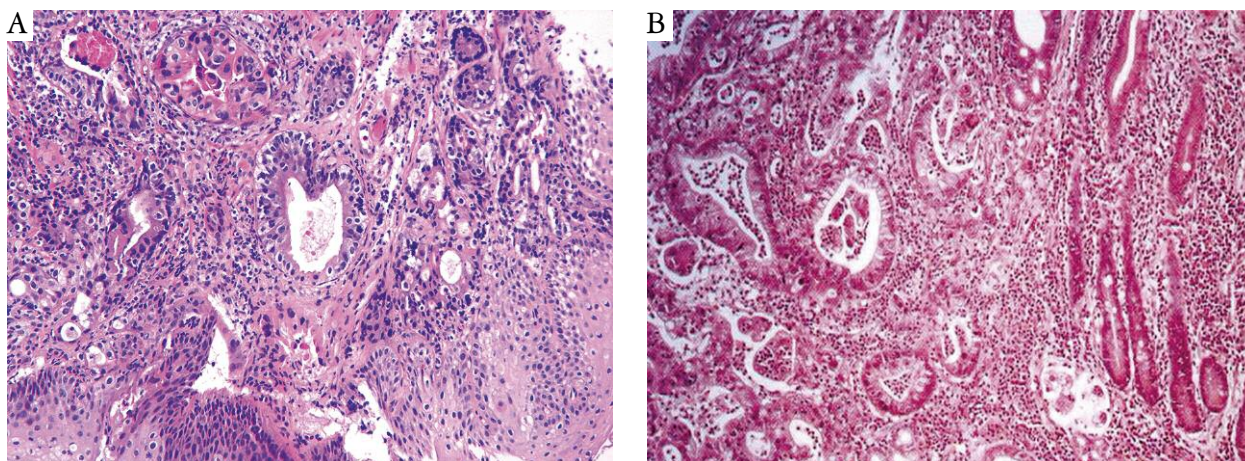
2. Rak gruczołowy dystalnej części przelyku

Patogenetycznie grupa ta obejmuje dwa typy zmian:

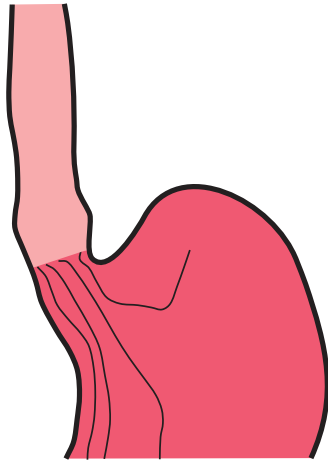
- rak gruczołowy przelyku rozwijający się w obszarze przelyku Barretta (ryc. 6.),
- raki gruczołowe rozwijające się z gruczołów przelyku lub ognisk heterotopii żołądkowej.

Rak gruczołowy rozwijający się w dystalnej części przelyku na podłożu refluksowego zapalenia przelyku i przelyku Barretta stanowi zdecydowaną większość raków gruczołowych dystalnej części przelyku. Zmiany te powstają najczęściej u białych mężczyzn w wieku 50–60 lat, a do czynników ryzyka ich rozwoju należą: palenie tytoniu, nieprawidłowa dieta sprzyjająca zarzucaniu treści pokarmowej do przelyku, otyłość oraz przede wszystkim refluksowe zapalenie błony śluzowej przelyku i przelyk Barretta.

Rak gruczołowy może się rozwijać na każdym odcinku przelyku Barretta, a zmiany wczesne są zazwyczaj niewidoczne lub słabo widoczne w badaniu endoskopowym. Zalecane jest zatem prowadzenie nadzoru endoskopowego u osób z przelykiem Barretta. Częstość występowania raka gruczołowego dystalnej części przelyku oraz raka gruczołowego połączenia przelykowo-żołądkowego rozwijającego



Rycina 6. Rak gruczołowy przelyku rozwijający się na podłożu przelyku Barretta A, B) HE; pow. obiektywu 10×



Rycina 7. Schemat prawidłowego połączenia przełykowo-żołądkowego

jającego się na podłożu przełyku Barretta rośnie i w krajach rozwiniętych ten typ raka dominuje nad rakiem płaskonabłonkowym. Czynniki ryzyka są podobne jak dla przełyku Barretta i obejmują płeć męską, otyłość, rasę białą, historię refluksu żołądkowo-przełykowego [3]. Niektóre raki dystalnej części przełyku mogą się rozwijać z gruczołów ściany przełyku lub ognisk heterotopii żołądkowej.

2.1. Obraz makroskopowy

Większość raków gruczołowych przełyku to zmiany płaskie lub owrzodziałe rozwijające się w dystalnej części przełyku. W większości przypadków w sąsiedztwie guza widoczne są fragmenty łososiowej błony śluzowej typowej dla przełyku Barretta. W niskim odsetku zmiany takie mogą się rozwijać z ektopowych gruczołów żołądkowych lub z gruczołów przełyku i są wówczas najczęściej odpowiednio owrzodziały i polipowatymi zmianami [3].

2.2. Obraz mikroskopowy

1. Rak gruczołowy – najczęściej dobrze i średnio dojrzały typu brodawkowatego (*papillare*) i cewkowego (*tubulare*).
2. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy.
3. Rak gruczołowotorbielowaty (*adenoid cystic carcinoma*).
4. Rak śluzowonaskórkowy (*mucoepidermoid carcinoma*).

2.3. Raport histopatologiczny

Raport histopatologiczny obejmuje:

- typ histologiczny i stopień dojrzałości,
 - klasyfikację pTNM (analogiczną jak w raku płaskonabłonkowym), status R.
- Opcjonalnie:
- ocenę statusu HER2, mutacji *TP53*, ekspresji COX2, NFκB,
 - ocenę regresji guza po leczeniu – skale ilościowe (w zależności od ośrodka).

3. Rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego

3.1. Definicja połączenia przełykowo-żołądkowego

Połączenie przełykowo-żołądkowe (*gastroesophageal junction – GEJ*) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego (ryc. 7.). W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek. Powstały liczne definicje GEJ tworzone przez lekarzy klinicystów, radiologów i patologów. Należą do nich:

- definicja endoskopowa I – GEJ to miejsce, w którym kończy się nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku i zaczyna nabłonek cylindryczny żołądka – dokładne określenie tego punktu ma istotne znaczenie dla oceny endoskopowej przełyku Barretta;
- definicja endoskopowa II – górna granica fałdów żołądkowych – powszechnie stosowana definicja przez endoskopyistów ze Stanów Zjednoczonych i Europy [13];
- definicja endoskopowa III – GEJ jest wyznaczone przez dolną granicę naczyń żylnych palisadowanych obecnych w błonie śluzowej i podśluzowej przełyku – definicja ta stosowana jest często w Japonii [14];
- definicja radiologiczna – GEJ stanowi rejon dolnego zwieracza przełyku;
- definicja morfologiczna – zazwyczaj ostra granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim przełyku a nabłonkiem gruczołowym wpustu żołądka;
- definicja anatomiczna nowotworów GEJ – klasyfikacja Siewerta-Stein [15] – dzieli raki gruczołowe GEJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej GEJ, oraz typ III, tj. raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej GEJ). Klasyfikacja Siewerta jest stosowana przez *College of American Pathologists*.

3.1.1. Definicja histopatologiczna

Raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza [16] (WHO 2010).

Raki gruczołowe posadowione w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przełyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka (zalecane obecnie określenie to „raki proksymalnej części żołądka”, nie należy stosować określenia „raki wpustu”).

3.2. Rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Raki gruczołowe GEJ obejmują dwie podstawowe jednostki nozologiczne:

- A. Rak gruczołowy dystalnej części przełyku rozwijający się na podłożu refluksowego zapalenia przełyku i przełyku Barretta.

B. Rak gruczołowy proksymalnej części żołądka przekraczający GEJ.

Objawy kliniczne: trudności w polykaniu, krwawe wymioty, dysfagia i dyspepsja – późne!

Czynniki ryzyka:

- zakażenie *Helicobacter pylori* i choroba wrzodowa (szczep CagA) – zakażenie tym szczepem zmniejsza ryzyko rozwoju przęłyku Barretta,
- choroba refluksowa,
- palenie tytoniu (znacznie mniej wyraźne niż w raku gruczołowym przęłyku),
- metaplasja jelitowa w błonie śluzowej żołądka (ryzyko jest mniejsze niż w obszarze przęłyku Barretta),
- dysplazja w błonie śluzowej proksymalnej części żołądka. Zaburzenia genetyczne w rakach GEJ [3]:
- mutacja *EGFR*,
- mutacja *HER2*, *cMYC*, *SMAD4*, *DCC*,
- mutacja *TP53* – w większości zmian GEJ.

3.2.1. Obraz makroskopowy

Zmiany egzofityczne, często owrzodziałe. Wiele raków GEJ to zmiany duże, owrzodziałe, całkowicie obliterujące łącze przęlykowo-żołądkowe. Określenie posadowienia takiego guza względem GEJ bywa bardzo trudne, a często nawet niemożliwe.

3.2.2. Obraz mikroskopowy

1. Rak gruczołowy [brodawkowy, cewkowy, śluzowy, śluzowokomórkowy, nisko zróżnicowany inny niż śluzowokomórkowy (*poorly cohesive*) oraz mieszane] – zmiany o różnym stopniu zróżnicowania histologicznego, raki nisko dojrzałe pojawiają się częściej niż w rakach GEJ zależnych od przęłyku Barretta.
2. Rak zbudowany z gruczołów typu wpustowego (*pylorocardiac carcinoma*) – zbudowany z wysoko dojrzałych gruczołów o jasnej cytoplazmie i podstawnie zlokalizowanych jądrach.
3. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy.
4. Rak drobnokomórkowy.

3.2.3. Raport histopatologiczny

Raport histopatologiczny obejmuje:

- typ histologiczny i stopień zróżnicowania,
 - klasyfikacja pTNM (analogiczna jak w raku żołądka), status R.
- Opcjonalnie:
- ocena statusu *HER2*, mutacji *TP53*,
 - ocena regresji guza po leczeniu.

4. Uwagi praktyczne

Zaawansowanie raka GEJ stopniujemy jak w raku przęłyku (patrz Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka przęłyku (VII edycja) – strona s8), gdy:

Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka przęłyku (VII edycja) znajduje się w rozdziale *Rak płaskonabłonkowy przęłyku* na stronie s8

Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka żołądka (VII edycja) znajduje się w rozdziale *Rak żołądka. Morfologia* na stronie s34

- epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości mniejszej niż 5 cm od GEJ, a część jego masy znajduje się w przęłyku.

Zaawansowanie raka GEJ stopniujemy jak w raku żołądka (patrz Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka żołądka (VII edycja) – strona s34), gdy:

- epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości większej niż 5 cm od GEJ lub gdy epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości mniejszej niż 5 cm od GEJ, ale guz nie wnika do przęłyku.

Jest to istotne ze względu na różnice klasyfikacyjne [17]:

W raku przęłyku stopień dojrzałości histologicznej raka jest traktowany jako ważny czynnik prognostyczny (*stage groups* IA, IB i IIA).

W raku żołądka i przęłyku inaczej klasyfikuje się cechę N w zależności od liczby węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo.

Piśmiennictwo

1. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's esophagus. *Lancet* 2009; 373: 850-861.
2. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
3. Sampliner RE, et al. The Practice Parameter Committee of the American Colleges of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1998.
4. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 442.
5. Hvid-Jensen F, et al. Barrett's esophagus and the risk of esophageal adenocarcinoma, a national study of 10102 patients with Barrett's metaplasia in *Gut*. October 2011; 60 Suppl 3.
6. Iacobuzio-Donahue E, Montgomery EA. Gastrointestinal and liver pathology. Churchill-Livingstone, Philadelphia 2005.
7. Odze RD, et al. Surgical pathology and molecular aspects of dysplasia in GI tract. Materiały szkoleniowe.
8. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968.
9. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442: 99-106.

10. Younes M, Lauwers GY, Ertan A, et al. The significance of “indefinite for dysplasia” grading in Barrett metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 430-432.
11. Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL, et al. Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 45-54.
12. Voltaggio L, Montgomery EA, Lam-Himlin D. A clinical and histopathologic focus on Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1249-1260.
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett’s esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-9.
14. Japan Esophageal Society 2000, Takubo, et al. Esophagus 2003. *Arch Pathol Lab Med* 2005.
15. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996; 9: 173-182.
16. Bosman T, Carneiro F, Hruban RH, Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon 2010.
17. Edge SB, Fritz AG, Byrd DR. Cancer Staging Manual, 2010. American Joint Committee on Cancer (AJCC).