

## Клініко–морфологічна діагностика стравоходу Барретта

О. Г. Курик<sup>1,2</sup>, М. Ю. Коломоець<sup>1</sup>, В. О. Яковенко<sup>1,2,3</sup>, Т. В. Терещенко<sup>2</sup>, Р. П. Ткаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Науково–практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

<sup>3</sup>Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

## Clinic–morphological diagnosis of Barrett's esophagus

O. G. Kuryk<sup>1,2</sup>, M. Yu. Kolomoiets<sup>1</sup>, V. O. Yakovenko<sup>1,2,3</sup>, T. V. Tereshchenko<sup>2</sup>, R. P. Tkachenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific–Practical Centre of Prophylactic and Clinical Medicine, Kyiv,

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv,

<sup>3</sup>Medical Centre «University Clinic «Oberig», Kyiv

### Реферат

**Мета.** Визначення ефективності морфологічної діагностики стравоходу Барретта (СБ).

**Матеріали і методи.** Проаналізовано діагностику СБ за результатами скринінгового ендоскопічного дослідження з біопсією і морфологічною верифікацією у 2014 – 2016 рр. на базі Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ.

**Результати.** СБ діагностовано у 841 (36,8%) хворого (95% довірчого інтервалу (ДІ) 36,02 – 39,76) серед 2405 хворих, яким проведено езофагогастроуденоскопію (ЕФГДС). Гістологічно кардіальна метаплазія виявлена у 48 (5,71%) пацієнтів, фундальна – у 136 (16,19%), спеціалізована кишкова – у 625 (72,28%), змішана – у 32 (3,81%) пацієнтів. Дисплазію високого і низького ступеня діагностовано у 32 (3,81%) пацієнтів (95% ДІ 2,04 – 4,62), а саме: у 24 (75,0%) – низького, у 8 (25,0%) – високого. Аденокарцинома виявлена у 4 (0,47%) пацієнтів (95% ДІ 0,20 – 1,36).

**Висновки.** Морфологічний висновок є основним й об'єктивним критерієм верифікації СБ, що важливо для вибору тактики лікування і певною мірою допомагає у визначенні прогнозу захворювання.

**Ключові слова:** стравохід Барретта; метаплазія; дисплазія; аденокарцинома; морфологічна верифікація.

### Abstract

**Objective.** Determination of efficacy of morphological diagnosis of the Barrett's esophagus (BE).

**Materials and methods.** Diagnosis of BE in accordance to data obtained during screening endoscopic investigation with biopsy and morphological verification in 2014 – 2016 yrs, basing on Medical Centre «University Clinic «Oberig», Kyiv, was analyzed.

**Results.** BE was diagnosed in 841 (36.8%) patients (95% of confidence interval (CI) 36.02 – 39.76) among 2405 patients, in whom esophagogastroscopy was conducted. Histologically cardiac metaplasia was revealed in 48 (5.71%) patients, fundic – in 136 (16.19%), intestinal specialized – in 625 (72.28%), and the mixed – in 32 (3.81%) patients. Dysplasia of high and low grades was diagnosed in 32 (3.81%) (95% CI 2.04 – 4.62), including: in 24 (75.0%) – low, and in 8 (25.0%) – high. Adenocarcinoma was revealed in 4 (0.47%) patients (95% CI 0.20 – 1.36).

**Conclusion.** Morphological verdict constitutes the main and objective criterion for the BE verification, what is important for selection of the treatment tactics and certainly help to determine the disease prognosis.

**Keywords:** Barrett's esophagus; metaplasia; dysplasia; adenocarcinoma; morphological verification.

Стравохід Барретта (СБ) як прояв і ускладнення гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології. СБ характеризується метаплазією плаского епітелію стравоходу в циліндричний (шлунковий або кишковий) з можливим подальшим неопластичним прогресуванням і розвитком аденокарциноми стравоходу. Статистичний ризик виникнення аденокарциноми стравоходу у разі циліндроклітинної кишкової метаплазії становить 0,2 – 0,8% у рік, а ризик малігнізації за наявності в сегменті СБ дисплазії зростає від 0,9 до 7% у рік [1, 2].

Із сучасних позицій розвиток альтерації і метаплазії плаского епітелію як основних проявів СБ пов'язують з дією жовчних кислот, які при рН від 3 до 6 перебувають в іонізованому стані і здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин та чинити токсичну дію на органи. Також вважають, що однією з причин виникнення дуоденогастроєзофагеального рефлюксу, а в подаль-

шому і дисплазії в метаплазованому епітелії стравоходу є *Helicobacter pylori* [3].

Механізми виникнення та прогресування інтраепітеліальної неоплазії і розвитку аденокарциноми при циліндроклітинній метаплазії слизової оболонки (СО) стравоходу остаточно не з'ясовані. Важливу роль в канцерогенезі можуть відігравати геномні мутації синтезу регуляторних білків стовбуровими епітеліальними клітинами і імуніцитами (циклооксигенази–2, регулятора апоптозу Bcl–2, фактора транскрипції p53, інгібіторів проліферації P16, P27, цикліну D1, епідермального фактора росту ERBB2, E–кадгеріна/катенина, пухлинних супресорів Rb, APC, DCC, VHL тощо), що призводять до порушення процесів апоптозу і проліферації [4, 5].

Основним методом діагностики СБ є ендоскопічне дослідження – фібровідеоезофагогастроскопія у білому світлі, вузькосмутовому спектрі (NBI), із збільшенням, хромо-ендоскопія з обов'язковою прицільною політопною бі-

опсією [6]. Із впровадженням нових ендоскопічних технологій зросла ефективність діагностики СБ. Ендоскопічне дослідження у білому світлі може бути доповнене хромоскопією з використанням таких барвників, як розчин Люголя, метиленового синього, оцтової кислоти, індигокармін, генціан–віолет [7]. Розчин Люголя використовують для уточнення меж регенерації епітелію у пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинають тканини тонко– і товстокишкового епітелію, а плоский епітелій стравоходу і залозистий шлунковий не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією або неоплазією мають більш світле забарвлення на синьому фоні кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти підсилює структуру поверхні СО. Внаслідок контакту з оцтовою кислотою виникає зворотна денатурація білків СО, яка набухає, ділянки метаплазії стають більш контурними. Індигокармін затікає у проміжки між клітинами (в ямки), що робить більш чіткою СО [7].

Ендоскопія з високим збільшенням та у вузькосмуговому спектрі дає змогу з високою вірогідністю визначити тип метаплазії на основі аналізу тонких деталей СО і судинного малюнка слизової і підслизової оболонок стравоходу [6, 7].

Основним й об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічний висновок після вивчення біоптатів СО дистального відділу стравоходу, взятих під час ендоскопічного дослідження. При цьому слід враховувати, що прогностичне значення має не лише факт метаплазії СО стравоходу, а й поширеність цих змін [8].

Було встановлено, що вірогідність розвитку диспластичних порушень і малігнізації прогресивно зростає із збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, а й у поперечному (циркулярному) напрямку згідно з класифікацією С&М (Прага, 2004) [9], в якій враховано два критерії: С – довжина (вертикальна) кругового сегмента метаплазії (см) і М – довжина максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

Діагностика СБ потребує систематичної біопсії зміненої СО для підтвердження метаплазії і дисплазії. Матеріал необхідно забирати прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж усього сегмента метаплазії [9]. Перед контрольною біопсією пацієнту із СБ слід провести протизапальну терапію, оскільки гостре запалення може спричинити клітинну атіпію і можливість морфологічної помилки [8].

За гістологічною класифікацією виділяють три типи епітелію, що може заміщувати плоский епітелій стравоходу: I – кардіальний, що має фовеолярну поверхню з наявністю муцинпродукуючих клітин; II – фундальний, при якому, окрім муцинпродукуючих клітин, наявні специфічні головні й обкладочні клітини; III – циліндроклітинний, коли муцинпродукуючі клітини утворюють ворсинчасті складки з включенням келихоподібних клітин: спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія. Останній тип найбільш схильний до малігнізації [10].

Мета дослідження: визначення ефективності морфологічної діагностики СБ.

## **Матеріали і методи дослідження**

На базі НПЦ ПКМ ДУС і Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» у 2014 – 2016 рр. проведено 2405 скринінгових ЕФГДС гастроскопами Olympus Q160–Z, Olympus EVIS EXERA II, NBI із збільшенням 115. Матеріал забирали згідно з прийнятими протоколами, а саме: прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж усього сегмента метаплазії. Біоптати з кожної зони, промарковані окремо, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Далі матеріал проводили згідно із загальноприйнятими методиками. Гістологічні препарати зафарбовували гематоксиліном і еозином. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою Axio Cam MRc5 (Karl Zeiss).

## **Результати**

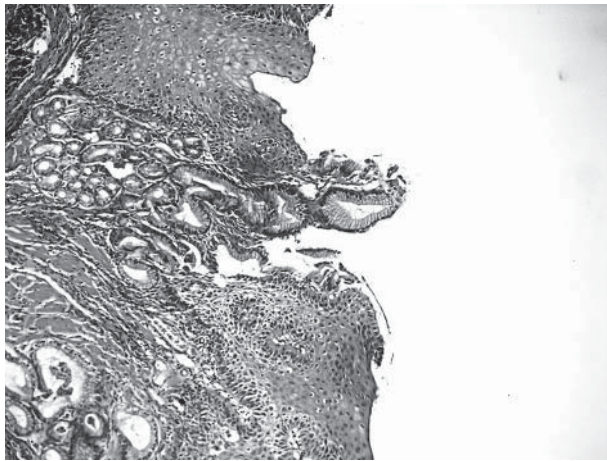
СБ діагностовано у 841 (36,8%) пацієнта (95% ДІ 36,02 – 39,76) серед 2405 (100%) пацієнтів, яким провели ЕФГДС. Під час відеоезофагогастроскопії з функцією покращеної візуалізації та цифровою хромоскопією спостерігали п'ять типів ендоскопічної картини СО нижньої третини стравоходу при СБ: 1–й – круглі ямки, регулярна мікроваскуляризація; 2–й – овальні ямки, регулярна мікроваскуляризація; 3–й – ворсинчасті/зморшкуваті (мозкоподібні) ямки, регулярна мікроваскуляризація; 4–й – без ямок, регулярна мікроваскуляризація; 5–й – зруйновані ямки, нерегулярна мікроваскуляризація. Перший тип відповідає фундальному типу епітелію за даними гістологічного дослідження, 2–й – кардіальному, 3–й – спеціалізованій кишковій метаплазії, 4–й та 5–й типи – дисплазії епітелію дистальної частини стравоходу.

Гістологічно кардіальна метаплазія виявлена у 48 (5,71%) пацієнтів з 841, фундальна – у 136 (16,19%) (рис. 1); спеціалізована кишкова – у 625 (72,28%) (рис. 2); змішана – у 32 (3,81%). У 32 (3,81%) пацієнтів встановлено діагноз дисплазії високого і низького ступеня (95% ДІ 2,04 – 4,62), а саме: у 24 (75,0%) – низького (рис. 3), у 8 (25,0%) – високого. Аденокарцинома на фоні СБ (рис. 4) виявлена у 3 (0,4%) пацієнтів (95% ДІ 0,20 – 1,36).

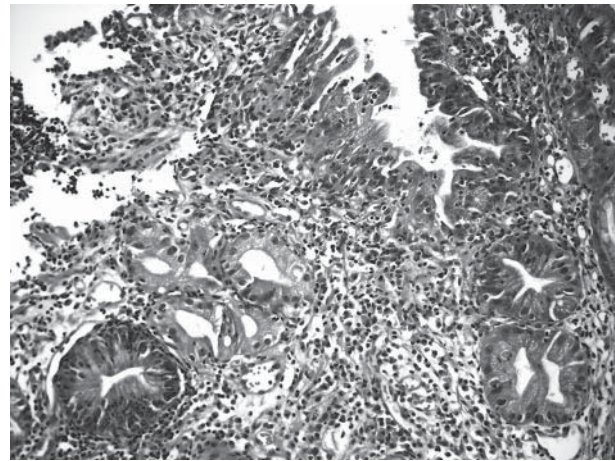
## **Обговорення**

Донедавна перші два типи шлункової метаплазії не вважали передраковими станами і не включали таких хворих у групи спостереження. Лише кишковий тип метаплазії (спеціалізований циліндричний епітелій) було віднесено до облігатних передракових станів. Однак в останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що перші два типи метаплазії епітелію стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому – до дисплазії і аденокарциноми стравоходу [11].

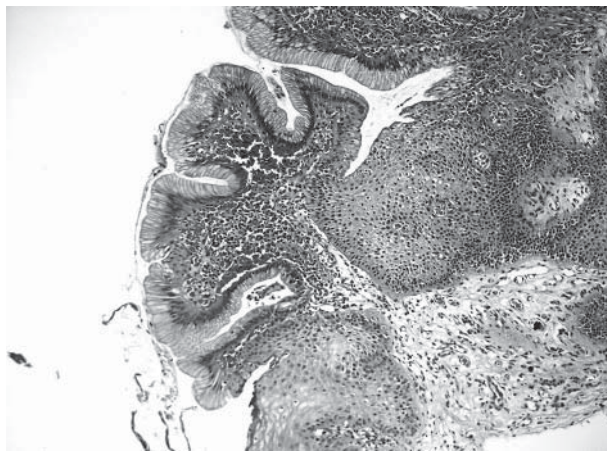
Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами СО з подовженими ямками, вираженою проліферацією клітин камбіального шару. На світловому рівні визначають слабку атіпію епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно–цитоплазматичного співвідношення. Ядра мають вигляд витягнутих, поляризованих, розташованих базально. Мітотична активність слабка або помірна. Водночас за-



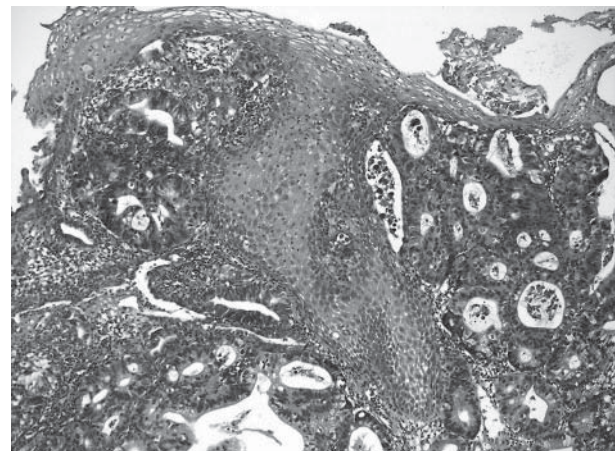
*Рис. 1. Мікрофото.*  
Фундальний тип метаблазії епітелію стравоходу.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×100.



*Рис. 3. Мікрофото.*  
Стравохід Барретта:  
кишкова метаблазія з дисплазією низького ступеня.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×200.



*Рис. 2. Мікрофото.*  
Спеціалізована стовпчаста кишкова  
метаблазія епітелію стравоходу.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×100.



*Рис. 4. Мікрофото.*  
Аденокарцинома на фоні стравоходу Барретта.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×100.

гальна архітектоніка епітелію не порушена. Багаторядного розташування клітин практично немає.

Для дисплазії високого ступеня характерні більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, висока мітотична активність з фігурами патологічних мітозів [12].

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку СО. Визначення відмінностей між цими стадіями канцерогенезу на світловому рівні становить значні труднощі [12].

На сьогодні загальноприйнятим стандартом лікування циліндроклітинної метаблазії є терапія інгібіторами протонної помпи [13]. Однак пригнічення секреції соляної кислоти не виключає повністю біологічної активності ферментів шлункового, панкреатичного і дуоденального походження, а також солей жовчних кислот, що відіграють важливу роль в ініціації і прогресуванні неопластического процесу.

Для лікування СБ з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня застосовують аргоноплазмову коагуляцію,

кріодеструкцію, фотодинамічну терапію, лазерну мультиполярну електротермічну і радіочастотну абляцію [14].

Загальним недоліком усіх методик абляції є неможливість отримання матеріалу для морфологічного дослідження, щоб переконатись, є чи немає інвазії глибших шарів стравоходу. Дана обставина є важливою, оскільки без оцінки морфологічних змін неможливо встановити ризик подальшого прогресування інвазивної неоплазії.

Для лікування неоплазії високого ступеня і інтраепітеліальної аденокарциноми стравоходу застосовують резекцію СО (EMR, EMR-C), дисекцію новоутворення в підслизовому шарі (ESD) [15]. Перевагою ендоскопічних мініінвазивних технологій у порівнянні з абляцією є можливість отримати повноцінний матеріал для морфологічного дослідження, оцінити радикальність оперативного втручання.

#### **Висновки**

1. Морфологічний висновок є основним й об'єктивним критерієм верифікації СБ, що важливо для вибору тактики лікування і певною мірою допомагає у визначенні прогнозу захворювання.

2. Формування СБ як стійкого патологічного стану є наслідком взаємодії складного комплексу органічних і функціональних факторів, яка з позицій нинішньої медичної науки не завжди підлягає аналізу, що не дає змоги прогнозувати і коректувати ризик трансформації метаплазованого стравохідного епітелію в аденокарциному, а отже, є потреба подальшого вивчення.

### References

1. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049–57. doi: 10.1093/jnci/djr203.
2. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:1375–83. doi: 10.1056/NEJMoa110304.
3. Quante M, Bhagat G, Abrams JA, Marache F, Good P, Lee MD, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell*. 2012; 21:36–51. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.004.
4. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013;310:627–36. doi: 10.1001/jama.2013.226450.
5. Watanabe N, Shimizu M, Kochi T, Shirakami Y, Tanaka T. Esophageal carcinogenesis. *Op J Pathol*. 2014;4:151–170. doi: 10.4236/ojpathology.2014.44021.
6. Boerwinkel DF, Swager AF, Curvers WL, Bergman JJ. The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:622–9. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4\_5.
7. Yakovenko VO, Kuryk OG. Stravohid Barretta. *Ukrainskiy zhurnal maloinvazyvnoi i endoscopichnoi chirurgii*. 2012;16(3):17–22. [in Ukrainian].
8. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7–42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
9. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131:1392–9. doi:10.1053/j.gastro.2006.08.032.
10. Chandrasoma PT. Histologic definition of gastro-esophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:460–7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32836228fa.
11. Burke ZD, Tosh D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2012;22:494–9. doi: 10.1016/j.gde.2012.08.001.
12. Wani S, Falk GW, Post J, Yerian L, Hall M, Wang A. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141:1179–86. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.055.
13. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biermann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:382–8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
14. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311:1209–17. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
15. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):18–52. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.