

## **БАРЕТОВ ЕЗОФАГУС – МОРФОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДИЈАГНОЗА**

**Автор: Асс. Д-р Александар Серафимов<sup>1</sup>**

**Коавтори:** Асс. Д-р Стефан Петровски<sup>1</sup>, Асс. Д-р Елена Симеонова-Јовева<sup>1</sup>, Д-р Кристина Серафимова<sup>2</sup>, Кристина Тодосиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип*

<sup>2</sup> *ЈЗУ Општа Болница Кочани*

*Medicus – информативен гласник на јавното здравство Штип, година 9, број 19, 2014, стр. 12-14*

### **Вовед**

Баретовиот езофагус (БЕ) се појавува како резултат на хроничен гастроезофагеален рефлукс и се карактеризира со замена на нормалниот плочест епител во долната третина на езофагусот со метапластичен цилиндричен епител од гастричен или интестинален тип. БЕ предиспонира кон развиток на аденокарцином на езофагусот, состојба која има драматично зголемување во честота (> 300%) во последните 30 години. Во дополнување, овој вид на тумор има 5 годишно преживување во 14-22% од случаите.

### **Етиологија и патогенеза**

Генерално, пациентите со БЕ придобиваат цилиндрична метаплазија во долната третина на езофагусот како последица на гастроезофагеален рефлукс. Затоа, секоја состојба која го зголемува рефлуксот на киселина од желудникот до езофагусот претставува ризик фактор. Овие состојби вклучуваат хијатусна хернија, дуоденогастричен рефлукс, намален киселински клиренс на езофагусот и намален тонус на долниот езофагеален сфинктер.

Точниот механизам по кој плочестиот епител метаплазира во цилиндричен не е точно изјаснет. Сепак, се мисли дека иницијално, по ерозија на плочестиот епител од страна на ацидо-пептичното дејство на гастричната содржина, недиференцирани прогениторни клетки мигрираат во зоните на ерозија. Овие клетки се мултипотентни стем – клетки, кои во присуство на постојан гастроезофагеален рефлукс, селективно се диференцираат во цилиндричен муцин-секретирачки епител. Алтернативно, метаплазија може да се случи и при нагорна миграција на цилиндричниот епител од желудникот со цел ре-епителизирање на еродираната мукоза.

### **Ризик за канцер при Баретов езофагус**

БЕ предиспонира кон развиток на аденокарцином. Се оценува дека од пациентите со симптоматски гастроезофагеален рефлукс кој бараат медицинска помош и се подложени на ендоскопија, приближно околу 10-20% ќе имаат БЕ. Од нив, 7-15% веќе имаат аденокарцином при првата ендоскопија. Исто така, се покажало дека 18% од сите пациенти кои се подложени на ендоскопија на горниот гастроинтестинален тракт поради било која причина имаат БЕ. Инциденцата на БЕ се зголемува во текот на последните години, консеквентно аденокарциномот кој се појавува врз база на БЕ е најбрзо зголемувачки канцер во последните 2 децении. Пациентите кои развиваат аденокарцином се обично повозрасни, белци со метапластичен или диспластичен епител. Се шпекулира дека канцерот при БЕ настанува преку мултипна секвенца од настани

иницирани од гастроэзофагеалниот рефлукс, кој индуцира метаплазија и евентуално прогресија до дисплазија и карцином.

### Патологија на Баретов езофагус и неоплазија асоцирана со Баретов езофагус

Макроскопски, Баретовата мукоза обично се презентира од добро дефинирана зона на розева, кадифеста мукоза, слична со соседната гастрична мукоза. Има ирегуларни marginи и може да содржи островца на резидуална сквамозна, беличеста езофагеална мукоза или може да биде улцерирана (слика 1).

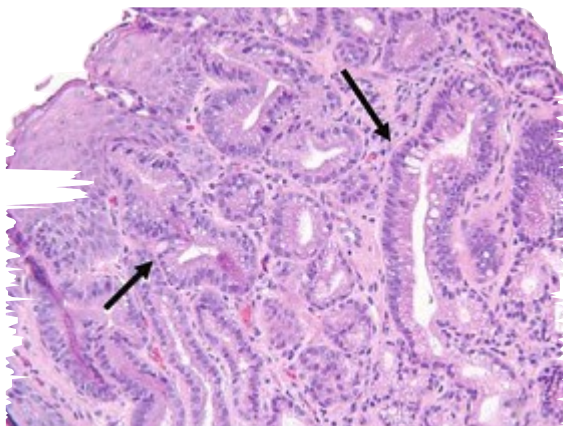
Лезијата е ограничена во долната третина на езофагусот, но при тешки случаи може да се прошири до средината или до горната третина на езофагусот.

Хистолошки, проблемите при дијагностицирање на БЕ може да се појават ако точното место на биопсија не е познато или ако не се мисли на тоа дека метаплазијата на БЕ може да се појави во различни обрасци.



Слика 1

Баретовиот епител може да биде од фундусот на желудникот, од кардијата или специјализиран (интестинален) тип (слика 2.)



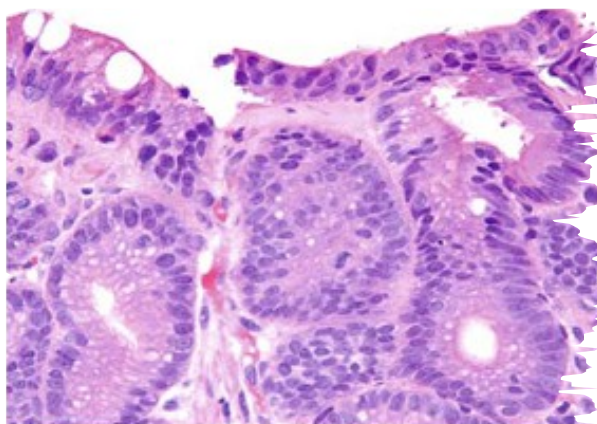
Слика 2. Баретов езофагус. Транзиција на езофагеалниот плочест епител во цилиндричен епител кој содржи расфрлени *гоблет* клетки (знак за интестинална метаплазија).

Се смета дека дијагнозата БЕ треба да се постави само ако се присутни **goblet** клетки. Тие претставуваат клетки со форма на буре, со дистендирана, ацидофилна, исполнета со муцин цитопlasма, кои можат лесно да се идентифицираат со користење на боене Alcian Blue pH 2,5 или Alcian Blue PAS боене.

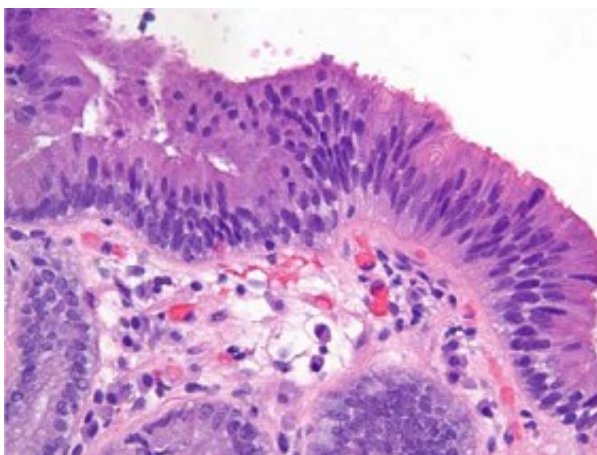
Ако гастроэзофагеалниот рефлукс перзистира кај пациенти со БЕ, се развива дисплазија. Дисплазија претставува појава на неопластичен епител, кој е ограничен во суперфицијалниот слој на епителот, при што базалната мембрана е интактна. Кога неопластичните клетки ја пробиваат базалната мембрана, тогаш се зборува за инвазивен

карцином. Метаплазијата при Баретовиот езофагус може да биде негативна, неодредена или позитивна за дисплазија. Неодредената дисплазија има карактеристики на дисплазија, но не се шири по целата површина на суперфицијалниот епител или ако овие промени се асоцирани со тежок степен на инфламација, и оттаму постои сомнежот за реактивна атипичност.

Дисплазијата од низок степен (low grade) претставена на слика 3 се карактеризира со зачувување на glandularната архитектура, стратифицирано, во форма на цигара јадро (кое не ја достигнува површината на клетката), јадрена хиперхромазија, умерена зголеменост на митотската активност, намалување на goblet клетките (муцинот се наоѓа на базалната страна на јадрото). Овие промени се локализирани на површинскиот епител. Дисплазија од висок степен (high grade) на слика 4, се карактеризира со назначена дисторзија на архитектурата на криптите со крибриформен образец (back-to-back жлезди). Јадрената стратификација ја зафаќа и површината на клетките; има јадрена анизоцитоза и плеоморфизам, проминентни нуклеоли и загуба на поларитет на јадрото. Митотските фигури се многу на број. Зони на интестинална метаплазија се често измешани со зони на дисплазија и аденокарцином, кои може и да не се забележуваат при ендоскопија; затоа, мали зони на дисплазија или карцином може да бидат пропуштени.



**Слика 3.** Баретов езофагус со низок степен на дисплазија. Мукозата покажува жлезди со умерена архитектонска дисторзија и жлезди обложени со клетки, кои содржат елонгирани (со форма на цигари) и стратифицирани јадра кои се уште го задржуваат својот поларитет.



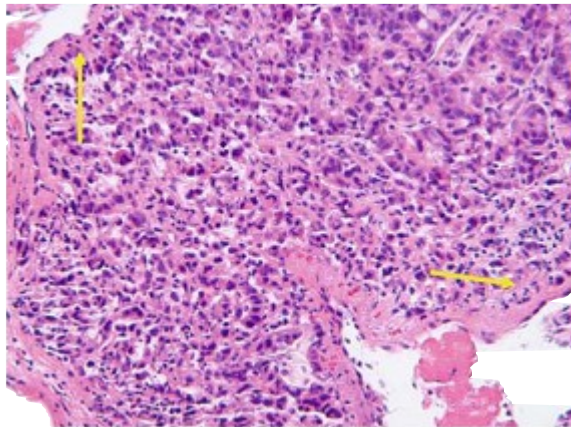
**Слика 4.** Баретов езофагус со висок степен на дисплазија. Интестиналната мукоза покажува нарушени и збиени жлезди, кои содржат зголемени клетки. Јадрата се полигонални, хиперхромни и покажуваат анизоцитоза и проминентни нуклеоли. Најважно за дијагнозата е загубата на поларитетот на јадрата.

Интрамукозниот аденокарцином е присутен кога високо диспластични клетки инвазираат преку базалната мембрана во ламина проприа или во мускуларниот дел, но не понатаму, слика 5.



**Слика 5.** Баретов езофагус со интрамукозен карцином. Мукозата е со висок степен на дисплазија и жлездите покажуваат ран синцитијален образец на раст. Се гледаат клеточни кластери или солитарни клетки кои ја инфилтрираат ламина проприа. Обид за дезмопластична реакција околу овие инфилтрирачки клетки се забележува (стрелка).

При инвазивен аденокарцином, туморските клетки инфилтрираат подлабоко од мускуларниот слој и често предизвикувајќи дезмопластична реакција (слика 6).



**Слика 6.** Инвазивен аденокарцином, кој потекнува од Баретов езофагус. Лошо диференциран аденокарцином кој инфилтрира во езофагеална мукоза и околните васкуларни структури. Некои туморски клетки се гледаат во васкуларниот сид (стрелка).

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Главната диференцијална дијагноза на БЕ е интестинална метаплазија на кардијата. Ова е особено важно и тешко се препознава кога се обидуваме да разграничимо помеѓу реактивна кардија и диспластичен Баретов епител. Важно е поставувањето на точна дијагноза бидејќи понатамошното лекување е различно за двете состојби. Поради релативно нискиот ризик од неоплазија, пациентите со хроничен кардитис со интестинална метаплазија не се подложени на рутинска ендоскопија. Srivastava et al. соопштуваат неколку морфолошки карактеристики кои одат повеќе во прилог на дијагнозата на БЕ, отколку интестинална метаплазија на кардијата при биопсии на гастроезофагеалната граница. Морфолошките карактеристики се следните: атрофија и распрснатост на криптиите, некомплетна интестинална метаплазија и дифузна интестинална метаплазија, повеќеслоен епител, сквамозен епител кој покрива цилиндрични крипти со интестинална метаплазија, хибридни жлезди или канали. Во

нивното истражување, констелацијата од 4 и повеќе од тие карактеристики било 95% сензитивно и 95% специфично за Баретов езофагус.

Гастрична хетеротопија може да биде присутна во езофагусот и може да биде погрешно дијагностицирана како БЕ, бидејќи БЕ може да биде тип – фундус на желудник, кардија или специјализиран (интестинален) тип. Како што е опишано претходно, дисплазијата и карциномот потекнуваат исклучиво од интестинален тип на Баретовата метаплазија. БЕ се дијагностицира само во присуство на goblet клетки, кои не се присутни при гастричната хетеротопија, ова обично не претставува тешко диференцијално разграничување.

## **ЗАКЛУЧОК**

Баретовиот езофагус (БЕ) се појавува како резултат на хроничен гастроезофагеален рефлукс и се карактеризира со замена на нормалниот плочест епител во со метапластичен цилиндричен епител од гастричен или интестинален тип. БЕ е преканцероза и како таква predisponира кон развој на аденокарцином на езофагусот.

Околу 10-20% од пациентите со симптоми од горен гастроинтестинален тракт имаат Баретов езофагус при прва ендоскопија.

За дијагностицирање, најважен наод претставуваат *goblet клетките*, кои имаат форма на буре со дистендирана, ацидофилна, муциозна цитоплазма кои се идентифицираат со користење на Alcian Blue боење.

Диференцијално дијагностички треба да се има во предвид интестинална метаплазија на желудечната кардија и гастрична хетеротопија.

## *Референци*

1. *Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 1986;315:362–71*
2. *Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. Hum Pathol. 1988;19:942–8*
3. *Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastroenterology. 1988;94:81–90*
4. *Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastroenterology. 1993;105:40–50.*
5. *Sharma P. Recent advances in Barrett's esophagus: shortsegment Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia. Semin Gastrointest Dis. 1999;10:93–102*
6. *Sharma P, Weston AP, Morales T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. Gut. 2000;46:9–13.*

7. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1028–32.
8. Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, Redston M, Antonioli DA, Glickman JN. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett esophagus from carditis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1733–41