

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

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА МЕТАПЛАСТИЧНИХ І НЕОПЛАСТИЧНИХ ЗМІН У ВИПАДКАХ СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА

<sup>1</sup>Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами, м. Київ, Україна

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

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

### Резюме

**Мета** – аналіз ефективності морфологічної діагностики з визначенням метапластичних, диспластичних змін і проліферативної активності епітелію у випадках стравоходу Барретта (СБ). **Матеріал і методи.** Проведено аналіз діагностики 841 випадку СБ із визначенням різних типів метаплазії, ступенів дисплазії й аденокарциноми. Розраховували 95% довірчий інтервал (СІ). У 20 випадках зі спеціалізованою кишковою метаплазією, в 10 - із дисплазією та в 15 – зі шлунковою метаплазією проведено імуногістохімічне визначення маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6). Статистичний аналіз виконано із застосуванням стандартного пакету статистики Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). Показники рівня експресії маркера Ki-67 наведено як середнє значення ± стандартне відхилення (SD). Дані порівнювали для статистичного аналізу, використовуючи точний тест Фішера та t-критерій Стьюдента. Рівень статистичної значущості визначено як  $p < 0,05$ .

**Результати.** СБ діагностовано у 841 (36,8%) випадку (95% довірчий інтервал (ДІ) 36,02-39,76) із 2405 проведених ендоскопічних досліджень (ЕФГДС). Гістологічно кардіальну метаплазію було виявлено в 48 (5,71%) пацієнтів, фундальну – в 136 (16,19%), спеціалізовану кишкову – в 625 (72,28%), мішану – в 32 (3,81%). У 32 (3,81%) випадках встановлено діагноз дисплазії високого та низького ступеня (95% ДІ 2,04-4,62): у 24 із них (75,0%) – дисплазію низького ступеня, у 8 (25,0%) – високого. Аденокарциному виявлено в 4 (0,47%) пацієнтів (95% ДІ 0,20-1,36).

Рівень експресії Ki-67 за СБ становив у ділянках шлункової метаплазії  $16,85 \pm 2,6\%$ , спеціалізованої кишкової метаплазії –  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У 5 випадках дисплазії спеціалізованого кишкового епітелію рівень експресії Ki-67 становив  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Морфологічний висновок є основним об'єктивним критерієм верифікації СБ, що має велике значення у виборі тактики лікування та відіграє певну роль у визначенні прогнозу захворювання.

Підвищення проліферативної активності (висока експресія Ki-67) епітелію в ділянках кишкової метаплазії порівняно з такою в ділянках шлункової метаплазії та значне збільшення проліферативної активності на тлі дисплазії вказує на підвищення ризику виникнення раку в епітелії в пацієнтів із СБ.

**Ключові слова:** стравохід Барретта, метаплазія, дисплазія, маркер проліферативної активності Ki-67.

### ВСТУП

Код K22.7 для стравоходу Барретта (СБ) 2006 року було включено до міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (Official WHO updates

combined 1996-2010. Volume 1). Стравохід Барретта (СБ) як прояв та ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби наразі є однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології. СБ характеризується метаплазією плоского епітелію

стравоходу циліндричним (шлунковим або кишковим) із можливою подальшою неопластичною прогресією та розвитком аденокарциноми стравоходу.

Сьогодні існують розбіжності у трактуванні поняття СБ, зумовлені відмінностями в поглядах на роль різних типів метаплазії в розвитку аденокарциноми стравоходу. Включення в поняття "стравохід Барретта" не лише кишкової, але й шлункової метаплазії слизової оболонки стравоходу відображає сучасні уявлення про патогенез захворювання як стадійний процес і дозволяє включити в групу спостереження пацієнтів зі змінами будь-якого типу, що несуть потенційний ризик розвитку аденокарциноми [9, 17].

Статистичний ризик виникнення аденокарциноми стравоходу на тлі циліндроклітинної кишкової метаплазії становить 0,2-0,8% на рік, ризик малігнізації за наявності у сегменті стравоходу Барретта дисплазії зростає від 0,9% до 7% на рік [2, 7].

Із сучасних позицій розвиток альтерації та метаплазії плаского епітелію як основних проявів СБ пов'язують із дією жовчних кислот, які за рН від 3 до 6 перебувають в іонізованому стані та здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин і спричиняти токсичну дію на органели. Також вважають, що однією з причин ініціації дуоденогастроєзофагального рефлюкса, а в подальшому і диспластичних змін у метаплазованому епітелії стравоходу є *Helicobacter pylori* [11].

Механізми виникнення та прогресії інтраепітеліальної неоплазії й розвитку аденокарциноми за циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу остаточно не з'ясовано. Важливу роль у канцерогенезі можуть відігравати геномні мутації синтезу регуляторних білків стовбуровими епітеліальними клітинами та імуніцитами (циклооксигенази 2, регулятора апоптозу Bcl-2, чинника транскрипції p53, інгібіторів проліферації P16, P27, цикліну D1, епідермального чинника росту ERB-B2, E-кадгерін-катеніну, пухлинних супресорів Rb, APC, DCC, VHL тощо), що призводять до порушення процесів апоптозу та проліферації [14, 16].

Основним методом діагностики СБ є ендоскопічне дослідження – фіброгастроскопія, відеоезофагогастроскопія в білому світлі, у вузькополосному спектрі (NBI), збільшувача ендоскопія, хромоендоскопія з обов'язковою прицільною політопною біопсією [3]. Впровадження нових ендоскопічних технологій дозволило підвищити ефективність діагностики СБ. Ендоскопічне дослідження в білому світлі може бути доповнено хромоскопією, коли

використовують такі барвники, як розчин Люголя, індигокармін, розчин метиленового синього та розчин оцтової кислоти, генціан-віолет [1]. Розчин Люголя використовують для уточнення меж регенерації епітелію в пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинається тканинами тонко- й товстокишкового епітелію, причому плаский епітелій стравоходу та залозистий шлунковий епітелій не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією або неоплазією виглядають світлішими на синьому тлі кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти забезпечує підсилення структури поверхні слизової. Внаслідок контакту з оцтовою кислотою виникає зворотна денатурація білків слизової оболонки, яка набухає, ділянки метаплазії стають більш контурними. Індигокармін затікає в проміжки між клітинами, в ямки та підкреслює малюнок слизової оболонки [1]. Ендоскопія з високим збільшенням і вузькосмуговим дослідженням дозволяє з високою ймовірністю припустити тип метаплазії на підставі аналізу тонких деталей слизової оболонки та судинного малюнка слизової й підслизової оболонок стравоходу [1, 3].

Основним та об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічний висновок після вивчення біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих у ході ендоскопічного дослідження. Слід враховувати, що прогностичне значення має не лише сам факт метаплазії слизової оболонки стравоходу, але й поширеність цих змін [6].

Встановлено, що ймовірність розвитку диспластичних порушень і малігнізації прогресивно зростає зі збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, але й у поперечному (циркулярному) напрямку згідно з класифікацією C&M (Прага, 2004) [12]. Ця класифікація враховує критерій С – довжину (вертикальну) кругового сегмента метаплазії (см) і критерій М – довжину максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

Діагностика СБ вимагає систематичної біопсії зміненої слизової оболонки для підтвердження метаплазії та дисплазії. Забирання матеріалу необхідно проводити прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії [12]. Перед контрольною біопсією пацієнту із СБ слід проводити протизапальну терапію, оскільки гостре запалення може спричинити клітинну атипію, а отже морфологічну помилку [6].

За гістологічною класифікацією виділяють три типи епітелію, що може замішувати плаский епіте-

лій стравоходу: I – кардіальний тип епітелію, що має фовеоларну поверхню з наявністю муцин-продукуючих клітин; II – фундальний, коли крім муцин-продукуючих клітин наявні специфічні головні й обкладальні клітини; III – циліндроклітинний – із муцин-продукуючими клітинами, що утворює ворсинчасті складки з включенням келихоподібних клітин – спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія (СКМ) – тип, найбільш схильний до малігнізації [5].

За кишкової метаплазії епітелію регуляцію проліферації в епітеліоцитах порушено. Вивчення показників проліферативної активності епітелію з метаплазією та дисплазією є актуальним у плані прогнозування ризику малігнізації епітелію на тлі СБ.

**Мета** дослідження – аналіз ефективності морфологічної діагностики із визначенням метапластичних, диспластичних змін і проліферативної активності епітелію в пацієнтів із СБ.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

На базі ДНУ "НПЦ ПКМ" ДУС і Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» проведено 2405 скринінгових ендоефіброгастродуоденоскопій (ЕФГДС) гастроскопами Olympus Q160-Z, Olympus EVIS EXERA II, NBI зі збільшенням 115. Взяття матеріалу проводили згідно з прийнятим на сьогоднішній день протоколом, а саме прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії. Біоптати з кожної зони, промарковані окремо, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Далі матеріал проводили згідно із загальноприйнятими методиками. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном-еозином.

Визначено кількість випадків різних типів метаплазії, ступенів дисплазії та аденокарциноми на тлі СБ. Наведено 95% довірчий інтервал (ДІ).

У препаратах біопсій слизової оболонки 20 пацієнтів зі спеціалізованою кишковою метаплазією, 10 пацієнтів із дисплазією на тлі цієї метаплазії та 15 пацієнтів зі шлунковою метаплазією за СБ проведено імуногістохімічне визначення маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6). Для оцінки експресії Ki-67 визначали частку імунопозитивних ядер від загальної кількості ядер у препараті у відсотках.

Статистичний аналіз проведено із застосуванням стандартного пакету статистики Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). Показники

рівня експресії маркера Ki-67 наведено як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Дані порівнювали, використовуючи точний тест Фішера та t-критерій Стьюдента. Рівень вірогідності визначено як  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

СБ діагностовано в 841 (36,8%) випадках (95% ДІ 36,02-39,76) із 2405 проведених ЕФГДС. При За допомогою відеоезофагогастроскопії з функцією поліпшеної візуалізації та цифровою хромоскопією спостерігали п'ять підтипів ендоскопічної картини слизової оболонки нижньої третини стравоходу за СБ: 1) круглі ямки, регулярна мікрovasкуляризація; 2) овальні ямки, регулярна мікрovasкуляризація; 3) ворсинчасті/ зморшкуваті (мозкоподібні) ямки, регулярна мікрovasкуляризація; 4) відсутність ямок, регулярна мікрovasкуляризація; 5) зруйновані ямки, нерегулярна мікрovasкуляризація. Перший тип відповідає фундальному типу епітелію за результатами гістологічного дослідження, 2-й – кардіальному, 3-й – спеціалізованій кишковій метаплазії (рис. 1), 4-й і 5-й типи – дисплазії епітелію дистальної частини стравоходу.

Гістологічно кардіальну метаплазію виявлено в 48 (5,71%) пацієнтів, фундальну – в 136 (16,19%), спеціалізовану кишкову (рис. 2) – у 625 (72,28%), мішану – в 32 (3,80%). У 32 (3,81%) випадках встановлено діагноз дисплазії високого та низького ступеня (95% ДІ 2,04-4,62): у 24 з них (75,0%) – низького ступеня, у 8 (25,0%) – високого. Аденокарциному на тлі СБ (рис. 3) виявлено в 3 (0,4%) пацієнтів (95% ДІ 0,20-1,36).

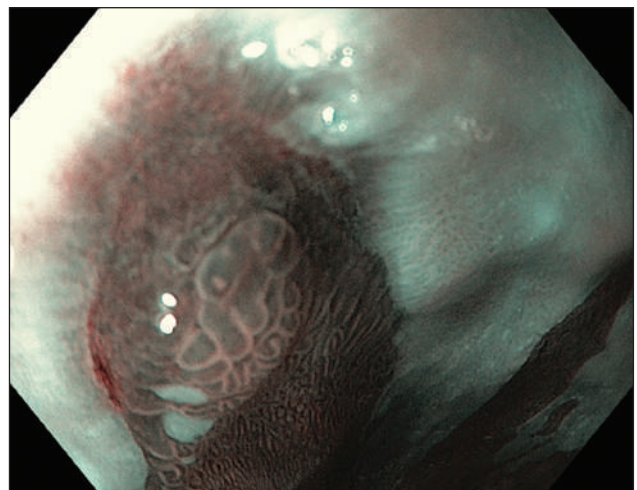


Рис. 1. Ендоскопічне зображення стравоходу Барретта. Огляд у режимі вузькосмугового дослідження (NBI) та високого збільшення. Мозкоподібний ямковий малюнок, властивий спеціалізованій кишковій метаплазії.



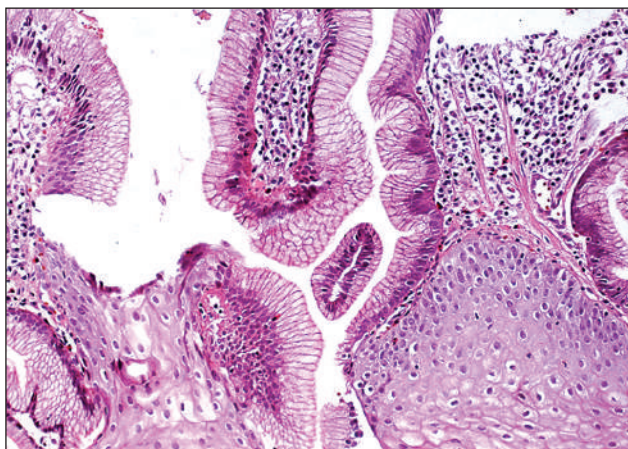


Рис. 2. Спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія епітелію стравоходу. Заб. гематоксиліном-еозином. Зб.  $\times 100$ .

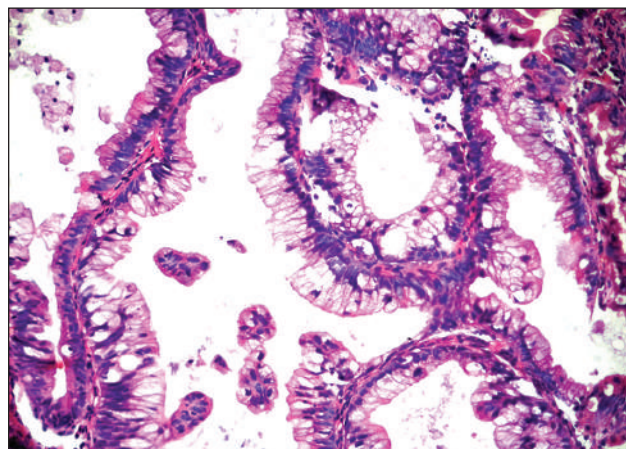


Рис. 3. Аденокарцинома на тлі стравоходу Барретта – залози зі світлим стовпчастим кишковим епітелієм. Заб. гематоксиліном-еозином. Зб.  $\times 200$ .

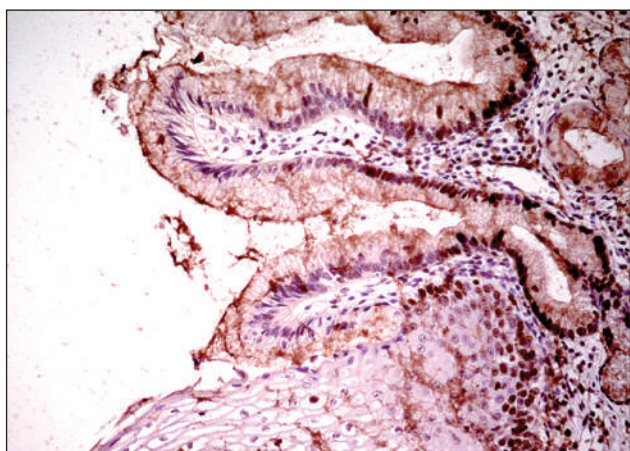


Рис. 4. Експресія маркера Ki-67 у ділянці кишкової метаплазії. ІГХ. Зб.  $\times 200$ .

Рівень експресії Ki-67 за СБ у ділянках шлункової метаплазії становив  $16,85 \pm 2,6\%$ , у ділянках спеціалізованої кишкової метаплазії (рис. 4) –  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У 5 випадках дисплазії спеціалізованого кишкового епітелію рівень експресії Ki-67 становив  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

До недавня перші два типи шлункової метаплазії. Ще нещодавно перші два типи шлункової метаплазії не вважали передраковими станами, а пацієнтів із ними не включали в групи спостереження. Лише кишковий тип метаплазії (спеціалізований циліндричний епітелій) було віднесено до облігатних передраків. Проте останніми роками в літературі з'явилися повідомлення, що перші два типи метаплазії епітелію стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому до дисплазії й аденокарциноми стравоходу [4].

Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами слизової оболонки з подовженими ямками. Відзначається виражена проліферація клітин камбіального шару. На світловому рівні визначається слабка атипія епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Ядра виглядають витягнутими, поляризованими, розташованими базально. Має місце слабка або помірна мітотична активність. Разом із тим загальна архітектоніка епітелію не порушується. Багаторядне розташування клітин практично не трапляється.

За дисплазії високого ступеня відзначаються більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, висока мітотична активність із фігурами патологічних мітозів [15].

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку слизової оболонки. Визначення відмінностей між цими стадіями канцерогенезу на світловому рівні складає значні труднощі [15].

Наразі загальноприйнятим стандартом лікування циліндроклітинної метаплазії є терапія інгібіторами протонної помпи [8]. Натомість пригнічення секреції соляної кислоти не виключає цілком біологічну активність ферментів шлункового, панкреатичного та дуоденального походження, а також солей жовчних кислот, що відіграють важливу роль в ініціації та прогресії неопластичного процесу.

Для лікування пацієнтів із СБ з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня застосовують аргон-плазмову коагуляцію, кріодеструкцію, фотодинамічну терапію, лазерну мультиполярну електротермічну та радіочастотну абляцію [10].

Загальним недоліком усіх методик абляції є неможливість отримання матеріалу для морфологічного дослідження, аби оцінити наявність або відсутність інвазії глибших шарів стравоходу. Дана обставина є важливою, оскільки без оцінки морфологічних змін неможливо встановити ризик подальшого прогресування інвазійної неоплазії.

Для лікування пацієнтів із неоплазією високого ступеня й інтраепітеліальною аденокарциномою стравоходу застосовують резекцію слизової оболонки (EMR, EMR-C), дисекцію новоутворення в підслизовому шарі (ESD) [13]. Перевагою ендоскопіч-

них мініінвазійних технологій порівняно з абляцією є можливість отримання повноцінного матеріалу для морфологічного дослідження, що дозволяє оцінити радикальність оперативного втручання.

## ВИСНОВКИ

1. Морфологічний висновок наразі є основним об'єктивним критерієм верифікації СБ, що має велике значення у виборі тактики лікування і відіграє певну роль у визначенні прогнозу захворювання.
2. Підвищення проліферативної активності (висока експресія Ki-67) епітелію в ділянках кишкової метаплазії порівняно з такою в ділянках шлункової метаплазії та значне збільшення проліферативної активності на тлі дисплазії вказує на підвищення ризику виникнення раку в епітелії за СБ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Яковенко В.О., Курик О.Г. Стравохід Барретта. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2012. 16(3). С. 17-22.
2. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F., Johnston B.T., McManus D.T., Gavin A.T., Murray L.J. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Nat. Cancer Inst.* 2011. 103. P.1049-57. doi: 10.1093/jnci/djr203.
3. Boerwinkel D.F., Swager A.F., Curvers W.L., Bergman J.J. The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2014. 146. P.622-9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.007.
4. Burke Z.D., Tosh D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Curr Opin. Genet. Dev.* 2012. 22. P.494-9. doi: 10.1016/j.gde.2012.08.001.
5. Chandrasoma P.T. Histologic definition of gastroesophageal reflux disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013. 29. P.460-7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32836228fa.
6. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014. 63. P.7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
7. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Srensen H.T., Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 2011. 365. P.1375-83. doi: 10.1056/NEJMoa1103042.
8. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 11. P.382-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
9. Lagergren J., Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 2013. 63. 232-48. doi: 10.3322/caac.21185.
10. Phoa K.N., van Vilsteren F.G., Weusten B.L., Bisschops R., Schoon E.J., Ragunath K. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014. 311. P.1209-17. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
11. Quante M., Bhagat G., Abrams J.A., Marache F., Good P., Lee M.D. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell.* 2012. 21. P. 36-51. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.004.
12. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.J., 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. P.1392-1399. DOI:10.1053/j.gastro.2006.08.032
13. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011. 140(3). e18-e52. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.
14. Spechler S.J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA.* 2013. 310. P. 627-36. doi: 10.1001/jama.2013.226450.
15. Wani S., Falk G.W., Post J., Yeran L., Hall M., Wang A. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011. 141. P.1179-86. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.055
16. Watanabe N., Shimizu M., Kochi T., Shirakami Y., Tanaka T. Esophageal carcinogenesis. *Op. J. Pathol.* 2014. 4. P.151-170. doi:10.4236/ojpathology.2014.44021.
17. Westerhoff M., Hovan L., Lee C., Hart J. Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. 10. P.1232-6. doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.013.

## REFERENCES

1. Yakovenko V.O., Kuryk O.G. (2012) Stravohid Barretta. *Ukrainskiy zhurnal maloinvazyivnoi i endoskopicnoi chirurгии*, 16(3), 17-22. [in Ukrainian].
2. Bhat S., Coleman H.G., Yousef .F, Johnston B.T., McManus D.T., Gavin A.T., Murray L.J. (2011). Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients:

- results from a large population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103, 1049-57. doi: 10.1093/jnci/djr203.
3. Boerwinkel D.F., Swager A.F., Curvers W.L., Bergman J.J. (2014). The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 146, 622-9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.007.
  4. Burke Z.D., Tosh D. (2012.) Barrett's metaplasia as paradigm for understanding the development of cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 22, 494-9. doi: 10.1016/j.gde.2012.08.001.
  5. Chandrasoma P.T. (2013). Histologic definition of gastroesophageal reflux disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 29, 460-7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32836228fa.
  6. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragnath K. (2014). British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 63, 7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
  7. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Sørensen H.T., Funch-Jensen P. (2011). Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.*, 365, 1375-83. doi: 10.1056/NEJMoa1103042.
  8. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. (2013). Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 382-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
  9. Lagergren J., Lagergren P. (2013). Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J. Clin.*, 63, 232-48. doi: 10.3322/caac.21185.
  10. Phoa K.N., van Vilsteren F.G., Weusten B.L., Bisschops R., Schoon E.J., Ragnath K. (2014). Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*, 311, 1209-17. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
  11. Quante M., Bhagat G., Abrams J.A., Marache F., Good P., Lee M.D. (2012). Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell*, 21, 36-51. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.004.
  12. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y. (2006). The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*, 131, 1392-1399. DOI:10.1053/j.gastro.2006.08.032
  13. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J. (2011). American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 140(3), e18-e52. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.
  14. Spechler S.J. (2013). Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA*, 310, 627-36. doi: 10.1001/jama.2013.226450.
  15. Wani S., Falk G.W., Post J., Yerian L., Hall M., Wang A. (2011). Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 141, 1179-86. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.055
  16. Watanabe N., Shimizu M., Kochi T., Shirakami Y., Tanaka T. (2014). Esophageal carcinogenesis. *Op. J. Pathol.*, 4, 151-170. doi:10.4236/ojpathology.2014.44021.
  17. Westerhoff M., Hovan L., Lee C., Hart J. (2012). Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 10, 1232-6. doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.013

## Резюме

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА

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

**Цель** – анализ эффективности морфологической диагностики с определением метапластических, диспластических изменений и пролиферативной активности эпителия при пищеводе Барретта (ПБ).

**Материал и методы.** Проведен анализ 841 случая ПБ с выделением типов метаплазии, степеней дисплазии и аденокарциномы. Представлен 95% доверительный интервал (ДИ). В 20 случаях со специализированной кишечной метаплазией, в 10 – с дисплазией и в 15 – с желудочной метаплазией проведено иммуногистохимическое определение экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67 (ДАКО, SP6). Статистический анализ проведен с использованием стандартного пакета статистики Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). Показатели уровня экспрессии маркера Ki-67 представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD). Статистический анализ проведен с использованием точного теста Фишера и t-критерия Стьюдента. Значения интерпретированы достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** ПБ диагностирован в 841 (36,8%) случае (95% ДИ 36,02-39,76) из 2405 проведенных ЭФГДС (100%). Гистологически кардиальная метаплазия обнаружена у 48 (5,71%) пациентов, фундальная - у 136 (16,19%); специализированная кишечная - у 625 (72,28%), смешанная - у 32 (3,80%). В 32 (3,81%) случаях установлен диагноз дисплазии высокой и низкой степени (95% ДИ 2,04-4,62): в 24 из них (75,0%) диагностирована дисплазия низкой степени, в 8 (25,0%) – высокой. Аденокарцинома обнаружена у 4 (0,47%) пациентов (95% ДИ 0,20-1,36).

Уровень экспрессии Ki-67 при ПБ в участках желудочной метаплазии составил  $16,85 \pm 2,6\%$ , в



участках специализированной кишечной метаплазии –  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). В 5 случаях дисплазии специализированного кишечного эпителия уровень экспрессии Ki-67 составлял  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Морфологическое заключение является основным объективным критерием верификации ПБ, имеет большое значение в выборе тактики лечения и играет определенную роль в определении прогноза заболевания. Повышение пролиферативной активности (высокая экспрессия Ki-67) эпителия в участках кишечной метаплазии по сравнению с таковой в участках желудочной метаплазии и значительное увеличение пролиферативной активности при дисплазии указывает на увеличение риска возникновения рака в эпителии при ПБ.

**Ключевые слова:** пищевод Барретта, метаплазия, дисплазия, маркер пролиферативной активности Ki-67.

## Summary

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF METAPLASTIC AND NEOPLASTIC CHANGES IN BARRETT'S ESOPHAGUS

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

State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine<sup>1</sup>

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

Medical centre "Oberig clinic", Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>

**Aim** – analysis of the effectiveness of the morphological diagnosis with determination of metaplastic, neoplastic changes and proliferative activity of epithelium in Barrett's esophagus (BE).

**Materials and methods.** The analysis of diagnosis of BE cases based on the results of the screening endoscopic study with biopsy and morphological verification for 2014-2016 in the Medical Center "Oberig clinic", Kyiv. It was determined immunohistochemically the expression of proliferative activity marker Ki-67 (DAKO, SP6) in 20 cases with specialized intestinal metaplasia, 10 cases with dysplasia and 15 cases with gastric metaplasia. Staining for Ki67 was scored as positive if there was aberrant nuclear staining of columnar epithelium in surface epithelium. To evaluate the expression of Ki-67, determined the ratio of immunopositive nuclei to total nuclei in the sample in percent.

**Results and discussion.** The BE was diagnosed in 841 (36.8%) cases (95% confidence interval (CI) 36.02-39.76) from 2405 cases screening endoscopy (100%). Histologically - cardiac metaplasia was detected in 48 (5.71%) patients with 841, fundal metaplasia - in 136 (16.19%) cases; specialized intestinal metaplasia – in 625 (72,28%) and mixed metaplasia – in 32 (3.80%) patients. In 32 (3.81%) cases, a diagnosis of high and low dysplasia was detected (95% CI 2.04-4.62). In 24 out of 32 (75.0%) patients, low grade dysplasia was diagnosed, and in 8 (25.0%) - dysplasia of high degree. Adenocarcinoma was found in 4 (0.47%) patients (95% CI 0.20-1.36).

The immunohistochemical determination of proliferative activity marker Ki-67 in mucosa in Barrett's esophagus was studied. In mucosa with gastric metaplasia the percentage of cells expressing was  $16,85 \pm 2,6\%$ ; in mucosa with specialized intestine metaplasia -  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ), and in mucosa with dysplasia -  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** Morphological conclusion is the main objective criterion for the verification of the BE, which is important in choosing treatment tactics and a certain value in determining the prognosis of the disease. Increased proliferative activity (the high Ki-67 expression) of the epithelium in the areas of intestinal metaplasia compared with areas of gastric metaplasia and significant increase in proliferative activity when dysplasia indicates the increase of the risk of occurrence of cancer in epithelium of BE.

**Keywords:** Barrett's esophagus, metaplasia, dysplasia, proliferative activity marker Ki-67.

Інформація про авторів знаходиться в редакції.  
Дата надходження до редакції 04.06.2018 р.