

# ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Вальков И.В. Клиник. отделения неотложных  
эндоскопических исследований

2016

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ⦿ - это состояние, при котором метапластический цилиндрический эпителий частично замещает плоский эпителий дистального отдела пищевода.

Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-1920).

- ⦿ - это состояние, при котором специализированный цилиндрический эпителий с бокаловидными клетками замещает нормальный неороговевающий многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода.

Spechler S. J. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus //Gastroenterology. – 2011. – Т. 140. – №. 3. – С. 1084

- ⦿ - это состояние, при котором нормальный плоский эпителий в дистальной трети пищевода замещается метапластическим цилиндрическим эпителием на расстоянии более 1 см над пищеводно-желудочным переходом, при этом диагноз подтвержден патоморфологически с помощью биопсии.

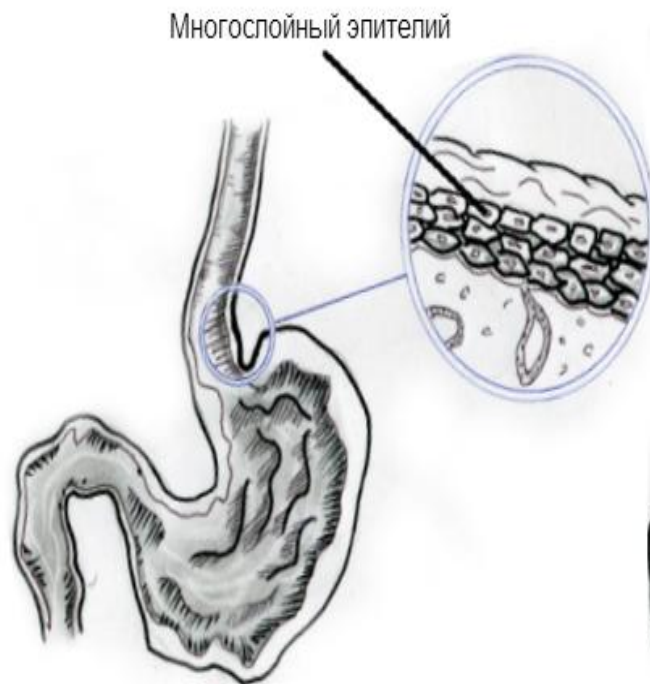
Fitzgerald R., di Pietro M., Raganath K., et al. British Society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. - 2014. - Vol. 63. - P. 7-63

- Пищевод Барретта следует рассматривать в качестве непосредственного осложнения ГЭРБ

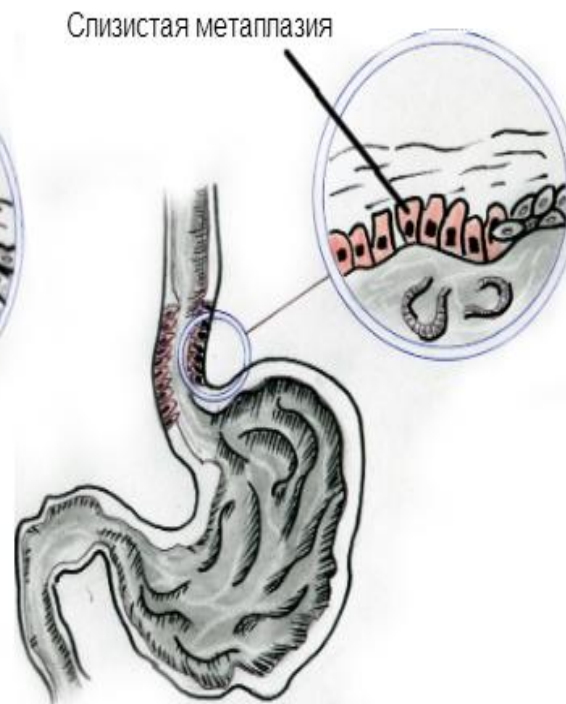
## Пищевод Барретта

www.medelement.com

Кишечный эпителий  
(нормальная картина)



Метаплазия  
(в случае синдрома Барретта)



# ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- В 1950 г. британский хирург Норман Барретт (Norman Barrett) сообщил о наличии в нижней части пищевода цилиндрического эпителия рядом с язвами пищевода .
- Allison и Johnstone в 1953 г. предположили, что ЦЭ, выстилающий пищевод, является приобретенным нарушением, развивающимся как последствие ГЭР.
- Поворотным моментом в изучении и понимании патогенеза ПБ (этот термин утвердился к 1960 г.) является сообщение С. Bremner и соавт. о способности обнаженного сегмента плоскоклеточного (сквамозного) эпителия у собак реэпителизироваться цилиндрическими слизеобразующими клетками.
- В 1976 г., когда у пациентов с ПБ в биоптатах были выявлены все три вида ЦЭ: переходный, фундальный и отличительный, который А. Paull и соавт. назвали специализированным ЦЭ (СЦЭ).

# 3 ТИПА ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО ЭПИТЕЛИЯ В ПИЩЕВОДЕ по А. PAUL, J. TRIER 1976

- Фундальный тип метаплазии: в дистальном отделе пищевода обнаружены главные и париетальные клетки фундального отдела желудка и клетки продуцирующие слизь.
- Переходный или кардиальный тип метаплазии: в дистальном отделе пищевода обнаружен эпителий кардиального отдела желудка с железами пилорического отдела.
- Специализированный цилиндрический тип метаплазии: в дистальном отделе пищевода обнаружен эпителий напоминающий тонкокишечный с бокаловидными клетками.

The Histologic Spectrum of Barrett's Esophagus. Andrew Paull, M.B., M.R.A.C.P., Jerry S. Trier, M.D., M. David Dalton, M.D., Roger C. Camp, M.D., Peter Loeb, M.D., and Raj K. Goyal, M.D. NEngl J Med 1976; 295:476-480

## THE HISTOLOGIC SPECTRUM OF BARRETT'S ESOPHAGUS

ANDREW PAULL, M.B., M.R.A.C.P., JERRY S. TRIER, M.D., M. DAVID DALTON, M.D., ROGER C. CAMP, M.D., PETER LOEB, M.D., AND RAJ K. GOYAL, M.D.

**Abstract** To define the histology of the columnar-lined esophagus, we obtained esophageal biopsies from various levels with manometric control from 11 patients.

There were three types of columnar epithelia above the lower esophageal sphincter: atrophic gastric-fundic-type epithelium with parietal and chief cells; junctional-type epithelium with cardiac mucous glands; and distinctive specialized columnar epithelium with a villiform surface, mucous glands and intestinal-type goblet cells. When present, specialized columnar epithelium was always the most proximal, and

gastric fundic epithelium the most distal epithelium. Junctional epithelium was interposed between gastric fundic and specialized columnar or squamous epithelium. Four patients had unequivocal esophagitis in squamous epithelium, but its presence and severity did not correlate with inflammation in or length or type of distal columnar epithelium.

Histologic study of the columnar-lined esophagus demonstrated a spectrum of epithelial patterns. This heterogeneity helps to explain prior discrepant reports. (N Engl J Med 295:476-480, 1976)

**S**USTAINED esophageal reflux produces variable reactive and inflammatory changes in the squamous epithelium of the lower esophagus.<sup>1-3</sup> Occasionally, persistent peptic esophagitis is associated with the development of an ulcer or fibrous stricture in the middle third of the esophagus. Numerous reports<sup>4-9</sup> indicate that the esophagus distal to such lesions is lined by columnar rather than stratified squamous epithelium. In 1950 Barrett<sup>4</sup> described the syndrome now commonly identified with his name. He initially suggested that the columnar epithelium distal to the ulcer or stricture lined an attenuated intrathoracic stomach in patients with a congenitally short esophagus. However, Allison and Johnstone<sup>5</sup> subsequently reported on a group of similar patients in whom they postulated that the intrathoracic columnar epithelium resulted from metaplastic oral extension of the nonacid-secreting columnar epithelium of the proximal normal cardia. Manometric studies<sup>6-10</sup> in patients with this condition have indicated that the motor function of this segment resembles that of the esophagus and that the lower esophageal sphincter is located distal to the columnar epithelial lining.

Descriptions of the histologic features of the columnar-lined esophagus have differed considerably. Various observers have characterized the epithelium as junctional,<sup>10</sup> gastric fundic<sup>11</sup> or intestinal<sup>7</sup> or as a unique specialized columnar epithelium<sup>12,13</sup> that contained intestinal-type goblet cells but was unlike other alimentary epithelia. In particular, disagreement has arisen regarding the presence of parietal cells in such epithelia.<sup>9,12,13</sup>

We report a systematic histologic study of 11 patients with columnar-lined esophagus in whom we determined the nature of the epithelial lining by obtaining multiple biopsies from the columnar epithelium

located between the lower esophageal sphincter below and the stratified squamous epithelium above. Our findings demonstrate striking heterogeneity of the epithelial lining in Barrett's esophagus.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Eleven patients with biopsy-proved columnar-lined esophagus were included in the study (Table 1). Informed consent was obtained from each patient. There were 10 men and one woman ranging in age from 31 to 78 years. Three patients had radiologic and endoscopic evidence of mid-esophageal ulceration, four had mid-esophageal strictures, and one had both. The esophagus distal to these lesions was lined by columnar epithelium. One patient showed mild mid-esophageal narrowing on barium-swallow study, but a stricture was not evident at endoscopy. Three patients had no evidence of an esophageal stricture or ulcer but had experienced symptoms of gastroesophageal reflux. In the latter three patients, the distal esophagus was also lined by columnar epithelium. All had evidence of a small hiatus hernia on barium-swallow examination.

### Biopsy Methods

A polyvinyl catheter (inside diameter of 1.7 mm) was attached to a hydraulic biopsy tube for multiple sampling (Quinton Instruments, Seattle, Washington). The catheter had a closed tip and a 1.5-mm side opening that was at the same level as the biopsy port but faced the opposite side. The patients swallowed the assembly, and under fluoroscopic control, biopsies were obtained from the antrum, body and fundus of the stomach. The patients were then taken to the motility laboratory, and the manometric catheter was flushed with water and connected to a Satham pressure transducer (Model P2310; Satham Instruments, Incorporated, Oxnard, California). The catheter was continuously perfused with bubble-free water at a rate of 0.76 ml per minute, with use of a Harvard infusion pump (Harvard Apparatus Company, Incorporated, Millis, Massachusetts.) With the patient supine, the assembly was gradually withdrawn from the stomach into the esophagus at increments of 0.5 to 1.0 cm. The upper border of the lower esophageal sphincter was defined by monitoring of the pressures on a Physiograph (Nava Bio-Systems, Incorporated, Houston, Texas). Biopsies were obtained from the lower-esophageal-sphincter zone and then at intervals of 1 to 3 cm from the body of the esophagus, between the sphincter below and beyond the squamocolumnar junction above.

### Histologic Methods

A total of 112 esophageal and 39 gastric biopsies were available for evaluation. The biopsies were fixed in formalin, embedded in paraffin, and serially sectioned 8  $\mu$ m thick. Slides were stained with hematoxylin and eosin, modified Ziehl-Neelsen stain, and Alcian

From the Department of Medicine, Peter Bent Brigham Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, and the Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX (address reprint requests to Dr. Trier at the Department of Medicine, Peter Bent Brigham Hospital, 721 Huntington Ave., Boston, MA 02115).

Supported by research grants (AMDD 17537 and 18403) from the U.S. Public Health Service and by the Southwestern Medical Foundation, Dallas, TX.

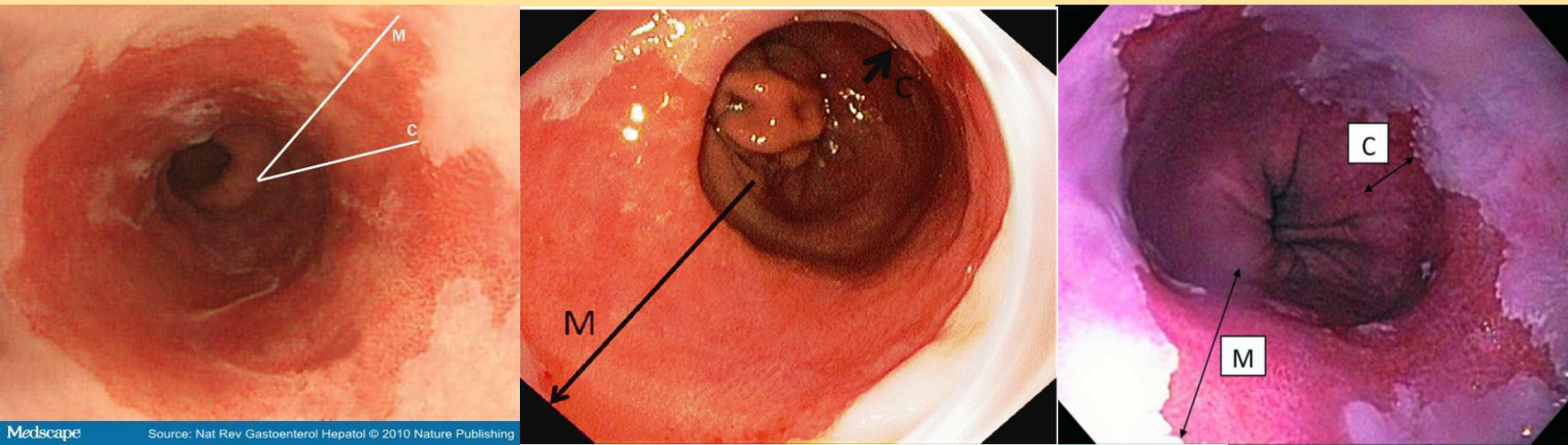
# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

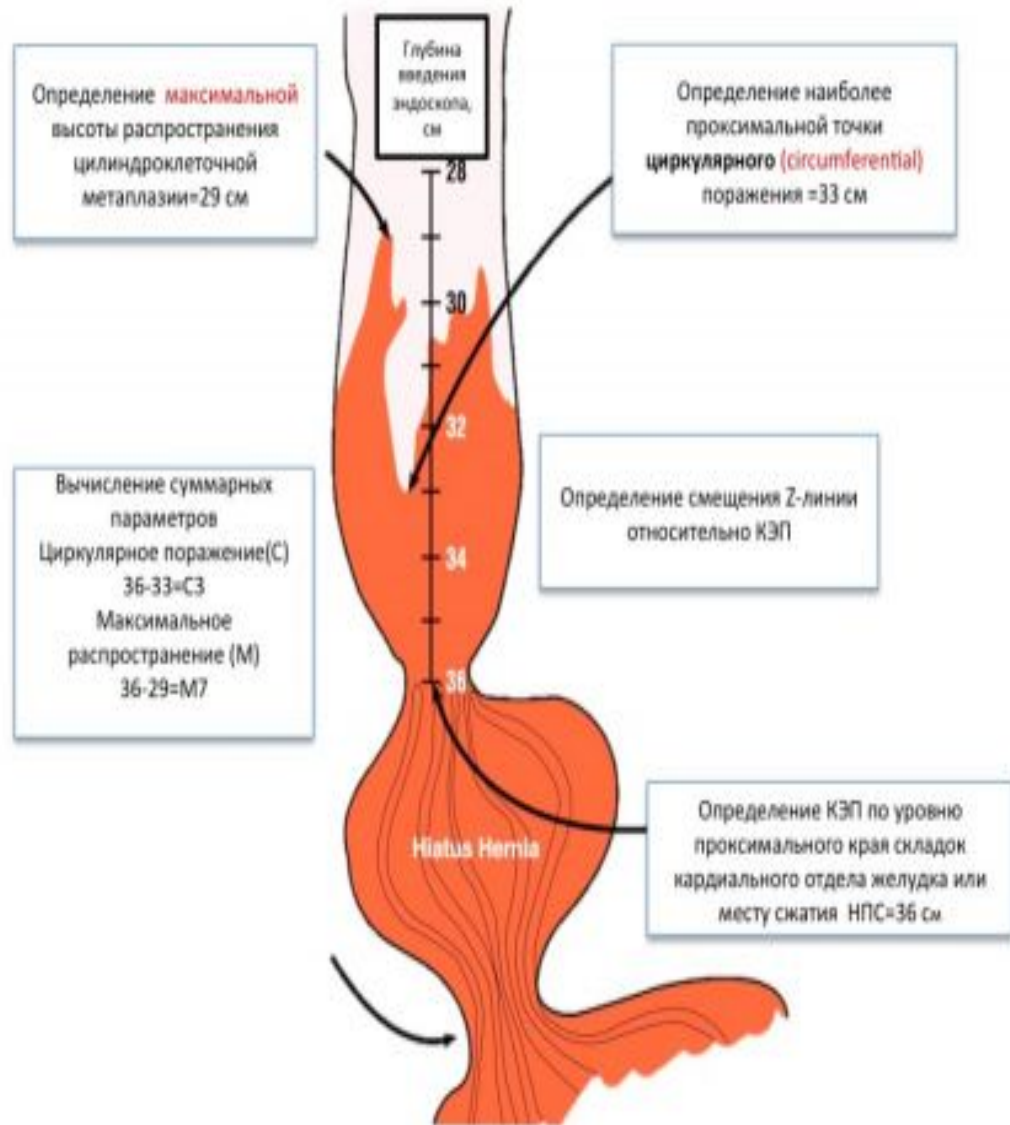
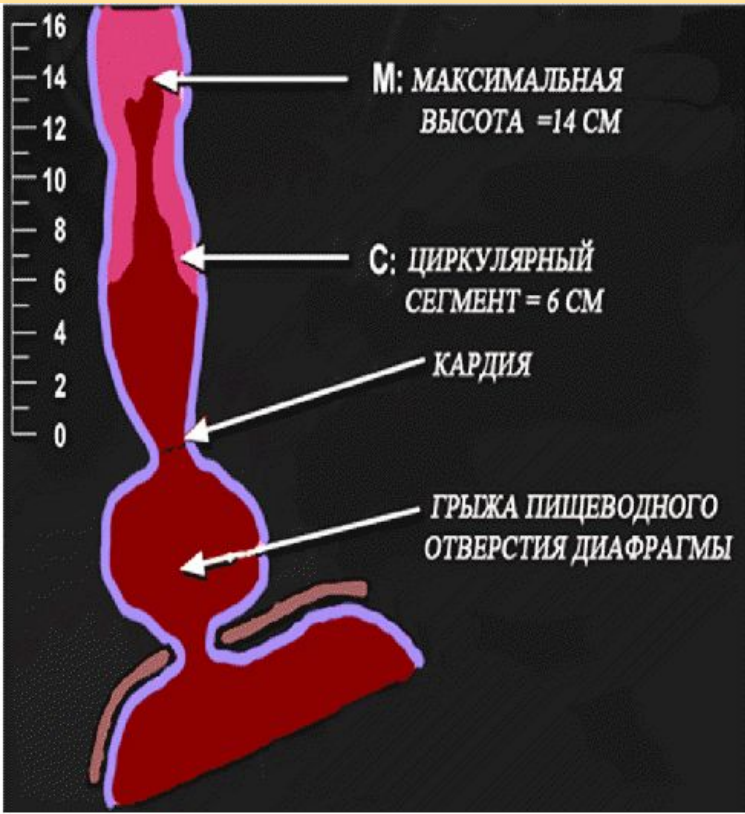
- **Итальянское исследование 1033чел. – 1,3%**  
Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354–9.
- **Шведское исследование 1000чел. – 1,6%**  
Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825–31.
- **Американское исследование 961чел. – 6,8%**  
Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1670-77.
- **Японское исследование (вся популяция?) - 1-4%**  
Hongo M. Review article: Barrett's esophagus and carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(8):50-54.
- **НИИ им Н.В. Склифосовского 6231чел. – (26) – 0,35%**

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- Эндоскопическая классификация ПБ = Пражские критерии C&M
- Было предложено оценивать площадь метаплазии по двум критериям: C (circumference — распространенность метаплазии по окружности пищевода) и M (maximal length — длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).
- Ориентиром является гастроэзофагеальный переход. Используя выработанные критерии, циркулярное поражение выше 3 см от кардии и язычок протяженностью 5 см выше кардии описываются как **C3M5**, язычок на 3 см выше кардии без циркулярного поражения – как **C0M3**.
- При наличии хиатальной грыжи ПЖС смещается проксимально.

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.



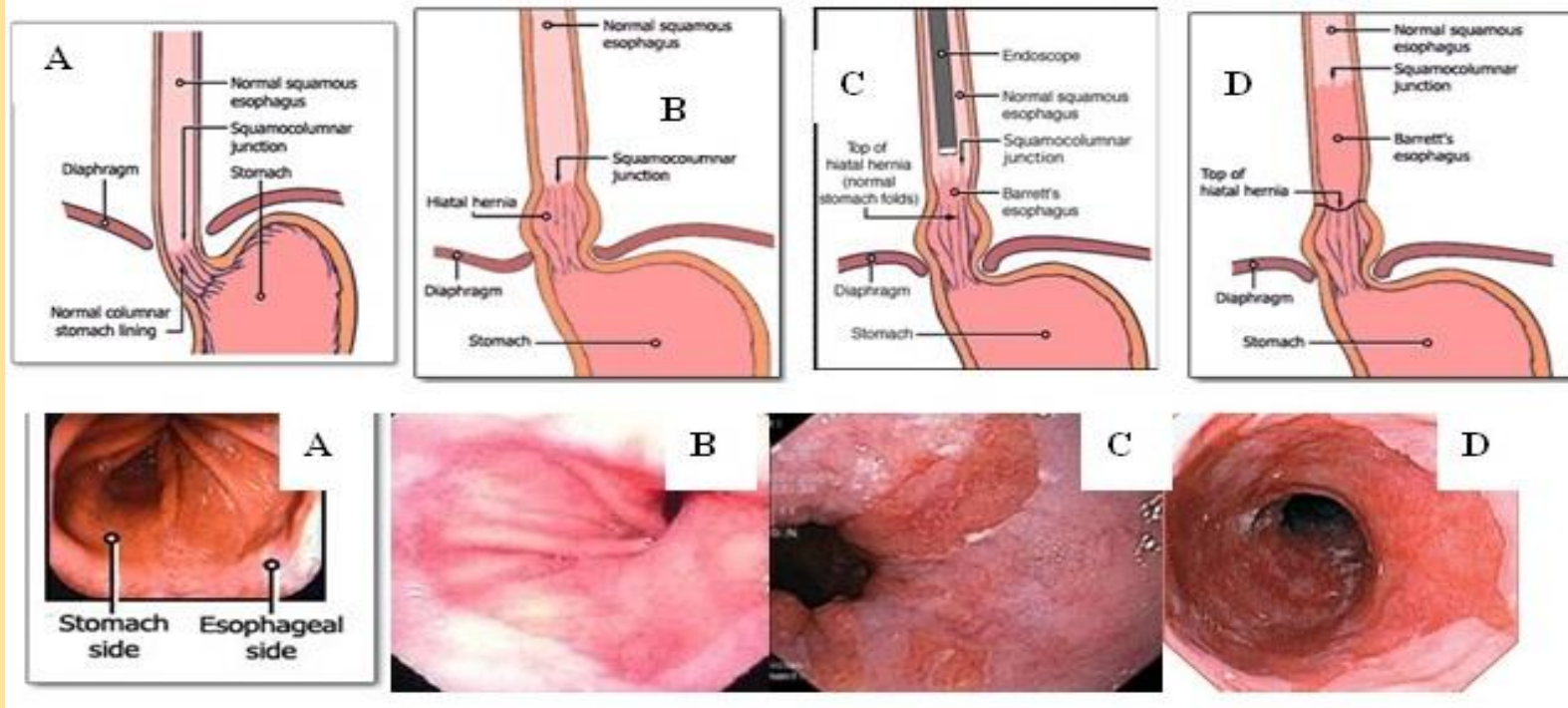




# ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЦИЛИНДРОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ (по длине СЕКМЕНТА)

- - короткий - перемещение вверх зубчатой линии относительно пищеводно-желудочного перехода менее чем на 3 см.
- - длинный - перемещение зубчатой линии относительно пищеводно-желудочного перехода более чем на 3 см.

A. Normal oesophagus and stomach; B Hiatus hernia; C Short segment Barrett's; D Long segment Barrett's



Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus—the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. Am J Gastroenterol 1998;93:1033–6.

# БИОПСИЯ

- В настоящее время рекомендована прицельная биопсия при эндоскопическом исследовании. Сиэтлский протокол, который подразумевает четырехквандрантную биопсию каждые 2 см используется в дополнении к прицельной биопсии.
- Взятие четырехквандрантной биопсии каждые 2 см целесообразно у всех пациентов, которые находятся под наблюдением, особенно при длинных сегментах пищевода Барретта в дополнение к прицельной биопсии

## Technique of Biopsy in Endoscopic Surveillance



- ◆ Jumbo forceps may be better than standard
- ◆ Random biopsies = 4 quadrant biopsies
- ◆ 4 quadrant biopsies every 1 cm better than every 2 cm
- ◆ Distal segment more likely to contain high grade dysplasia?

Falk GW. *Techn Gastrointest Endosc.* 2000; 2:186.



Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, et al. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1152-7

# БИОПСИЯ

## Оформление биопсии

Биопсия маркируется как ххуу

хх – уровень взятия биопсии в см от резцов

уу – локализация по часовому циферблату в часах

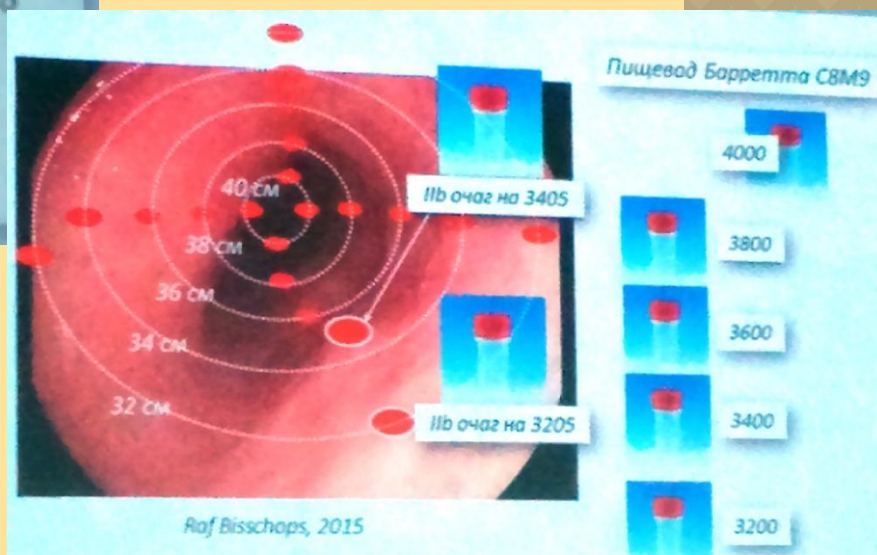
- для прицельной биопсии
- уу = 00 для слепой биопсии на выбранном уровне

Пример:

**3811** – прицельная биопсия на 11 часах на уровне 38 см от резцов

**4000** – слепая биопсия (4 кусочка на уровне 40 см)

**3800** – слепая биопсия (4 кусочка на уровне 38 см)



# ПРОТОКОЛ

При описании отдельных очагов возможно использовать Парижскую классификацию, чтобы проще ориентироваться при дальнейшем эндоскопическом лечении.

	критерии	протоколирование
Длина пищевода Барретта	Пражская классификация	CnMn (n – длина в см)
Очаги пищевода Барретта	Расстояние от резцов и длина в см	Описание в тексте протокола
Диафрагмальная грыжа	Расстояние между диафрагмальным сужением и ГЭП	Да/нет; см
Биопсии	Место и количество взятых образцов	n см (расстояние от резцов) Xn
Видимые очаги измененной слизистой оболочки	Число и расстояние от резцов	Да/нет; см
Классификация видимых очагов	Парижская классификация	0-Ip, выступающие на ножке 0-Is, выступающие на широком основании 0-IIa, поверхностные приподнятые 0-IIb, плоские 0-IIc, поверхностные с депрессией 0-III, углубление

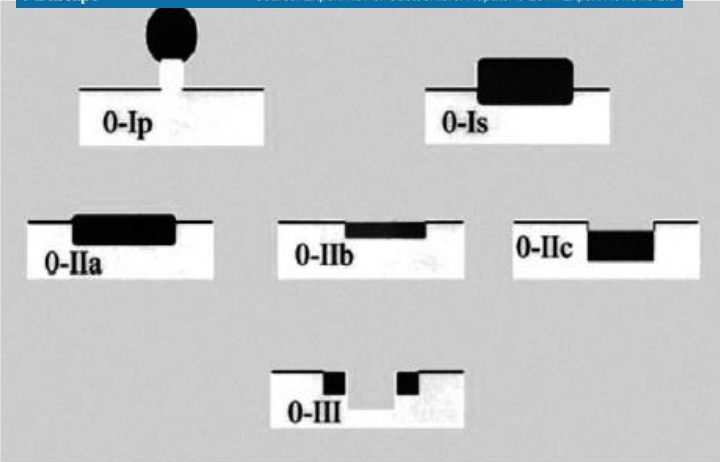
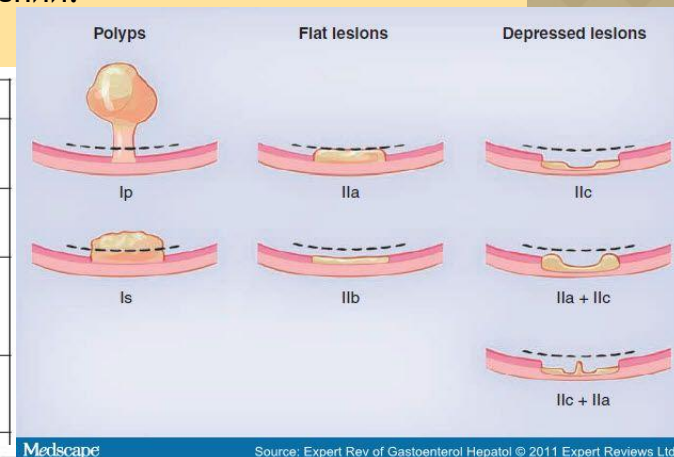


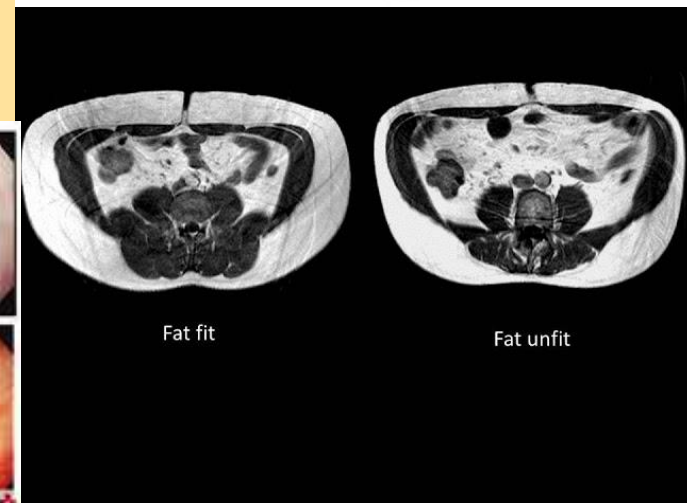
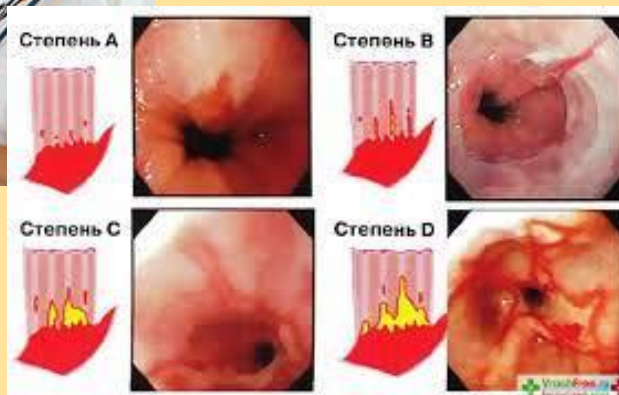
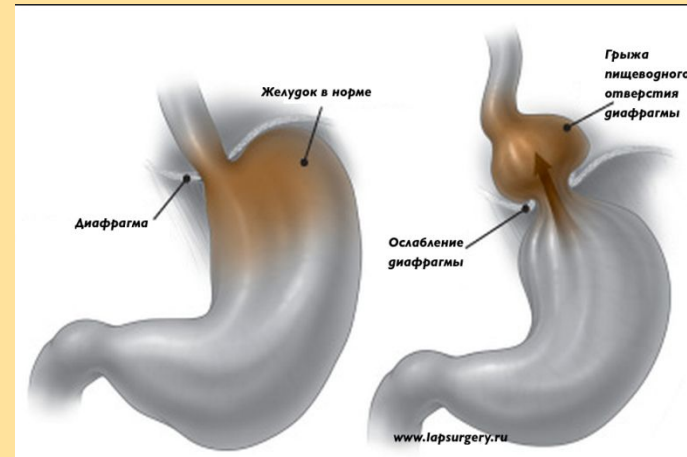
Figure 1. Classification of Paris for Early Digestive Neoplasia.

Пищевод Барретта. Проект национальных клинических рекомендаций. Старков Ю.И., 2015г стр. 7.

Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 2005;37:570–8

# ФАКТОРЫ РИСКА

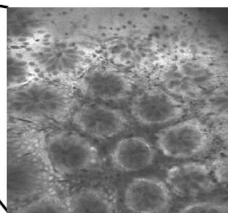
- ⦿ Длительный анамнез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ),
- ⦿ возраст старше (> 50 лет),
- ⦿ мужской пол
- ⦿ белая раса
- ⦿ повышенный индекс массы тела,
- ⦿ внутрибрюшное распределение жира,
- ⦿ грыжа пищеводного отверстия диафрагмы



Wang KK, Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:788-97

# МЕТОДЫ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

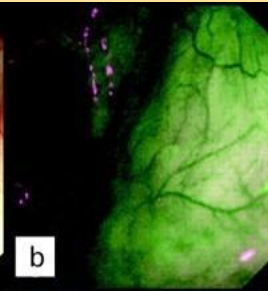
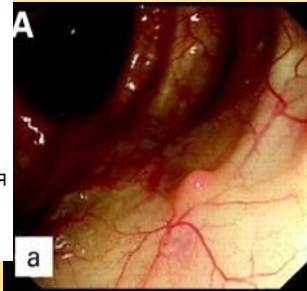
- ЭГДС с 4-квadrантной биопсией измененной слизистой оболочки пищевода с интервалом 1-2см («Seattle protokol»).
- Хромозендоскопия
  1. Метиленовый синий
  2. Индигокармин
  3. Раствор Люголя
- Осмотр в узком спектре света (NBI)
- Аутофлуоресцентная эндоскопия
- ЭГДС высокого разрешения
- Конфокальная лазерная микроскопия

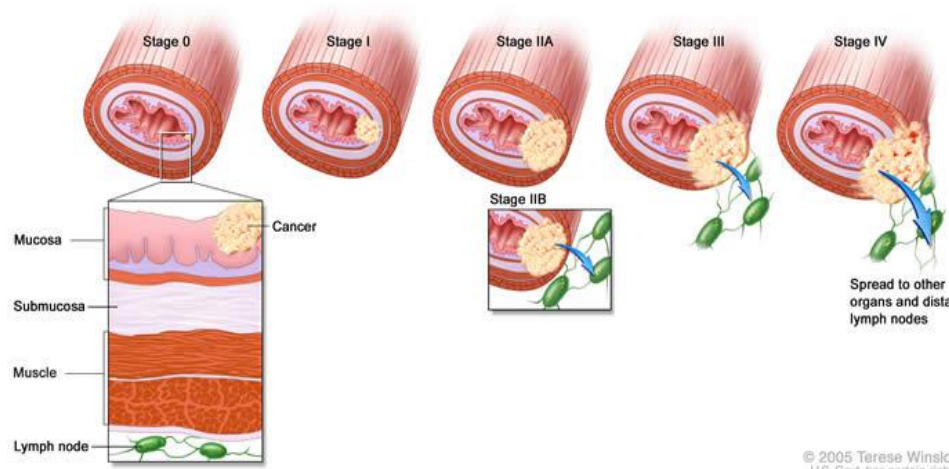


Обычная эндоскопия  
• ~30X  
• отсутствие микроскопических деталей

Zoom-эндоскопия  
• ~100X  
• Крипты видны, но нет деталей

Конфокальная эндоскопия  
• ~1000X  
• Крипты во внутриклеточном разрешении

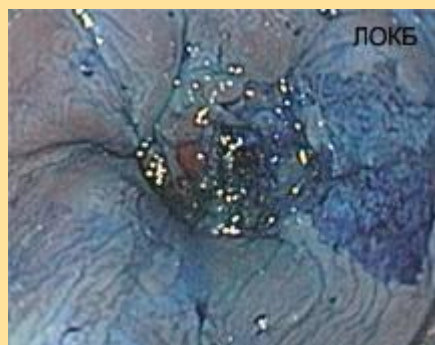
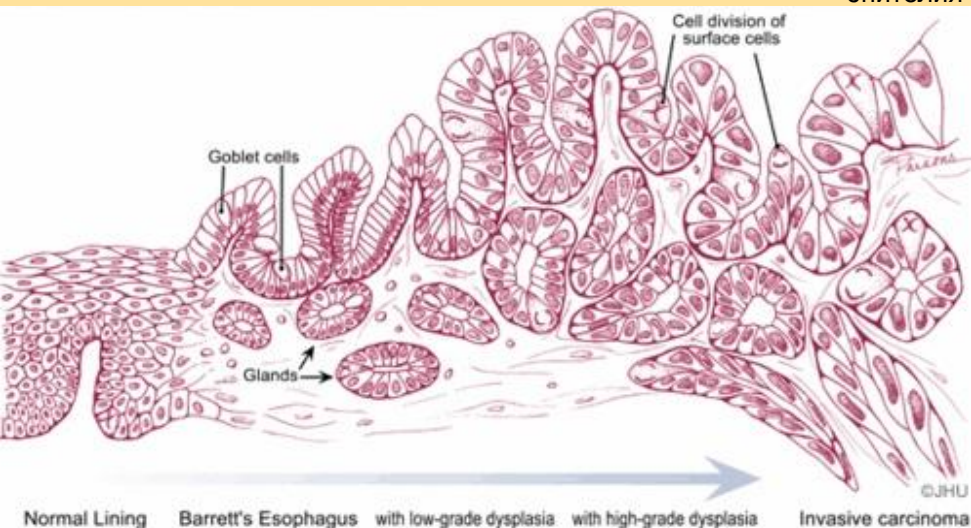




# ПБ-МЕТАПЛАЗИЯ-ДИСПЛАЗИЯ-АДЕНОКАРЦИНОМА

- Риск развития аденокарциномы на фоне Пищевода Барретта выше в 40 раз.
- Индивидуальный риск развития аденокарциномы находится в диапазоне 1\50-1\200 - пациентов \год, т.е. около 0,5% в год

**Дисплазия** – это обратимое нарушение дифференцировки эпителия в результате пролиферации недифференцированных клеток-предшественников с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры без инвазии базальной мембраны. Проявляется как нарушением гистосостава, так и гистоархитектоники.

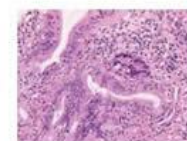


GERD (Reflux)

1-2% of population



Barrett's



Low grade dysplasia



High grade dysplasia



Cancer

0.1% / year



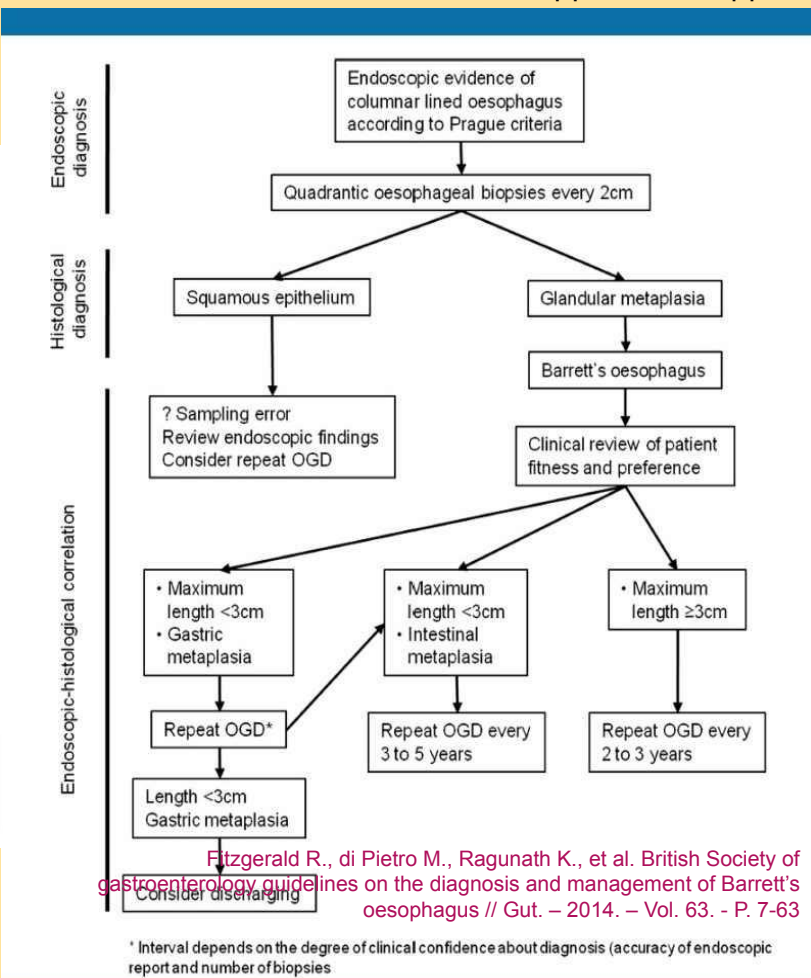
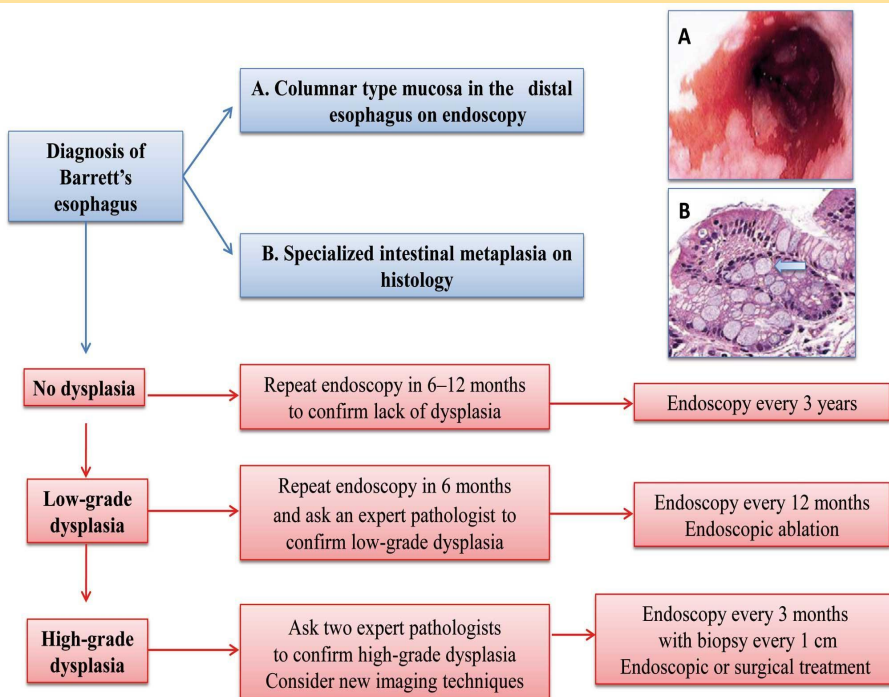
# КОГДА ДЕЛАТЬ ПОВТОРНУЮ ЭГДС?

## Британия

### США

- Нет дисплазии: каждые 3-5 лет
- Дисплазия низкой степени: каждые 6-12 месяцев
- Высокая дисплазия: каждые 3 месяца (при отсутствии терапии)

- Сегмент меньше 3 см без КМ или дисплазии - повторная 4-кв-ная биопсия; если диагноз не подтвержден то исключение из дальнейшего наблюдения.
- Сегмент меньше 3 см с КМ – каждые 3-5 лет.
- Сегмент больше 3 см – каждые 2-3 года.



Spechler S. J. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus //Gastroenterology. – 2011. – Т. 140. – №. 3. – С. 1084

Fitzgerald R., di Pietro M., Raganath K., et al. British Society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. – 2014. – Vol. 63. - P. 7-63

\* Interval depends on the degree of clinical confidence about diagnosis (accuracy of endoscopic report and number of biopsies)

# ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА С ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ.



# ЛЕЧЕНИЕ

- Консервативное
  - Ингибиторы протонной помпы
  - НПВС селективного типа.
  - Адсорбенты нейтрализаторы желчных кислот (смекта)

- Хирургическое
  - фундопликация
  - эзофагэктомия

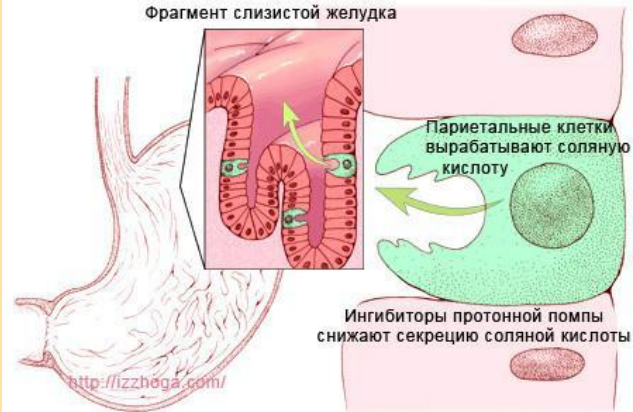
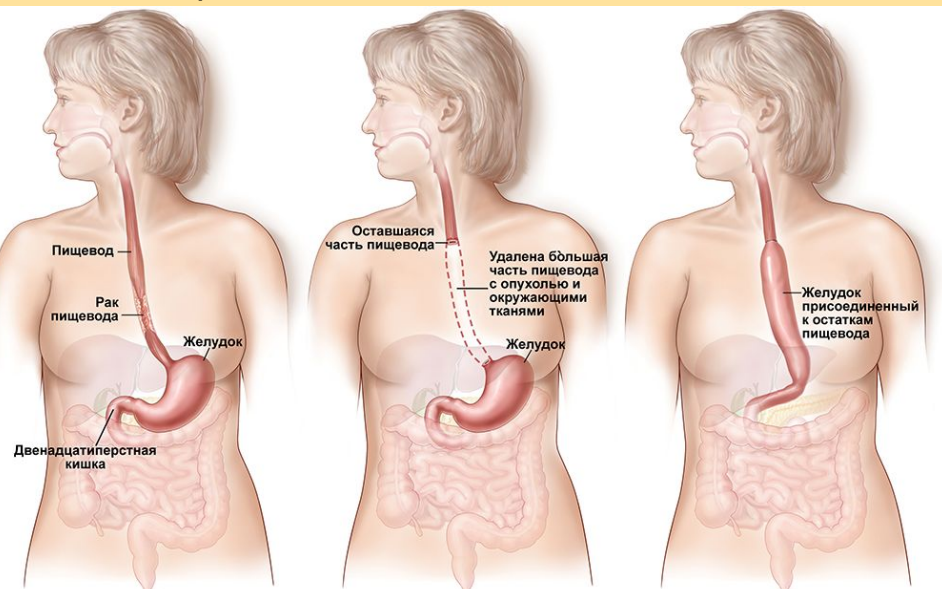


Таблица 1

**Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ**

Селективность	Препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак, вольтарен, пироксикам, напроксен, ацеклофенак и др.
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Аспирин



# ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

## Эндоскопическая резекция слизистой оболочки

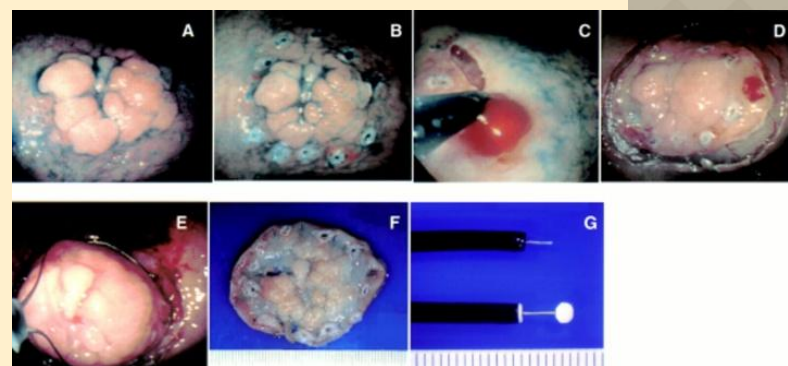
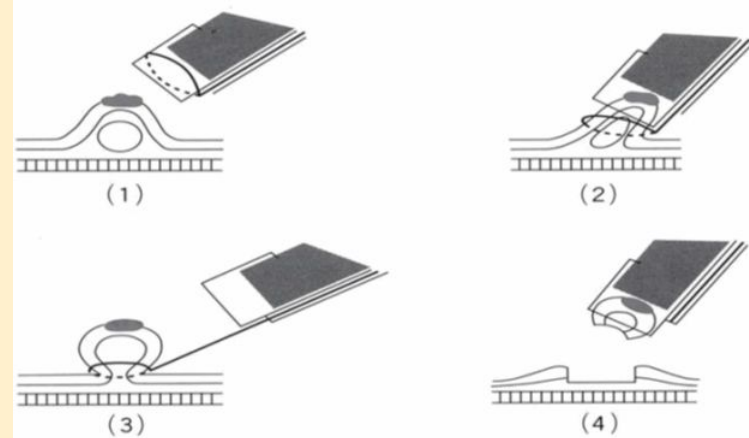
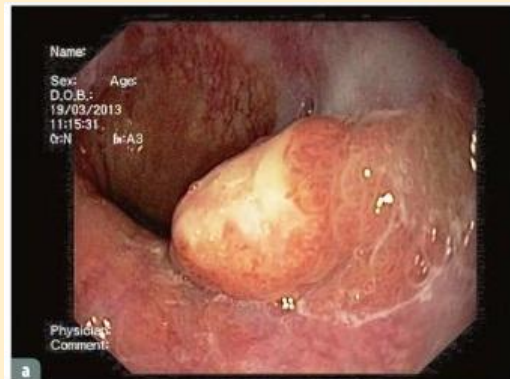
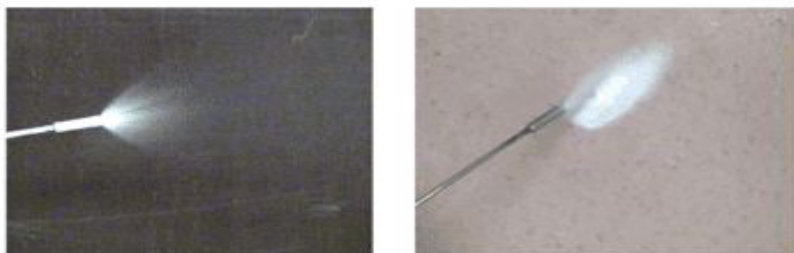


Рис. 4.5. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки у больного ранним аденогенным раком пищевода на фоне пищевода Барретта: а — HD-эндоскопия; б — эндосонография: опухоль исходит и локализуется в пределах слизистой оболочки; в — выполнение окаймляющего разреза ножом PT Knife; г — окаймляющий разрез завершен; д — опухоль удалена единым блоком с помощью эндоскопической петли, уложенной в окаймляющий разрез; пострезекционный дефект слизистой оболочки; е — контрольный осмотр через 2 мес. после вмешательства: рубец на слизистой оболочке

# МЕТОДИКИ АБЛЯЦИИ

- Криотерапия - представляет собой воздействие на ткань экстремально низкими температурами. Сеансы криотерапии усиливают повреждение, и поврежденные клетки отмирают.

Medscape® www.medscape.com



A

B

Figure 2

- Фотодинамическая терапия - современный метод лечения, основанный на селективном разрушении патологической ткани посредством наложения лазерного излучения на опухоль и поглощаемого им света.

## Процедура ФДТ

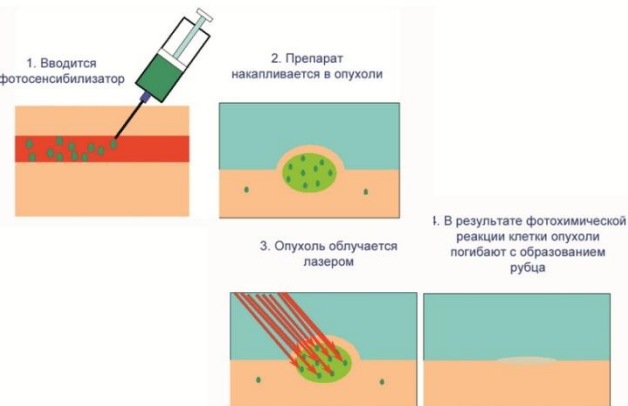
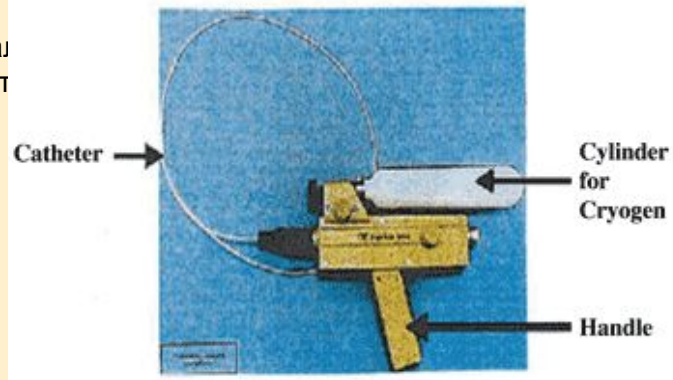
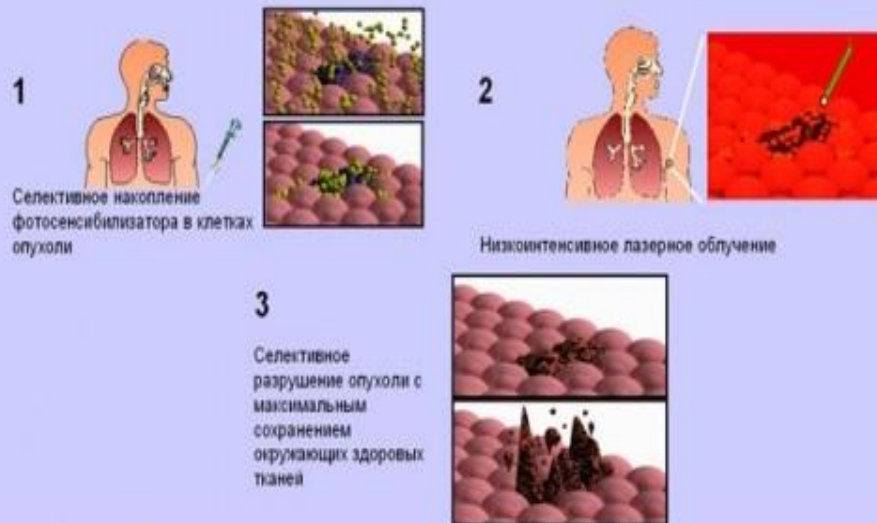


Figure 1

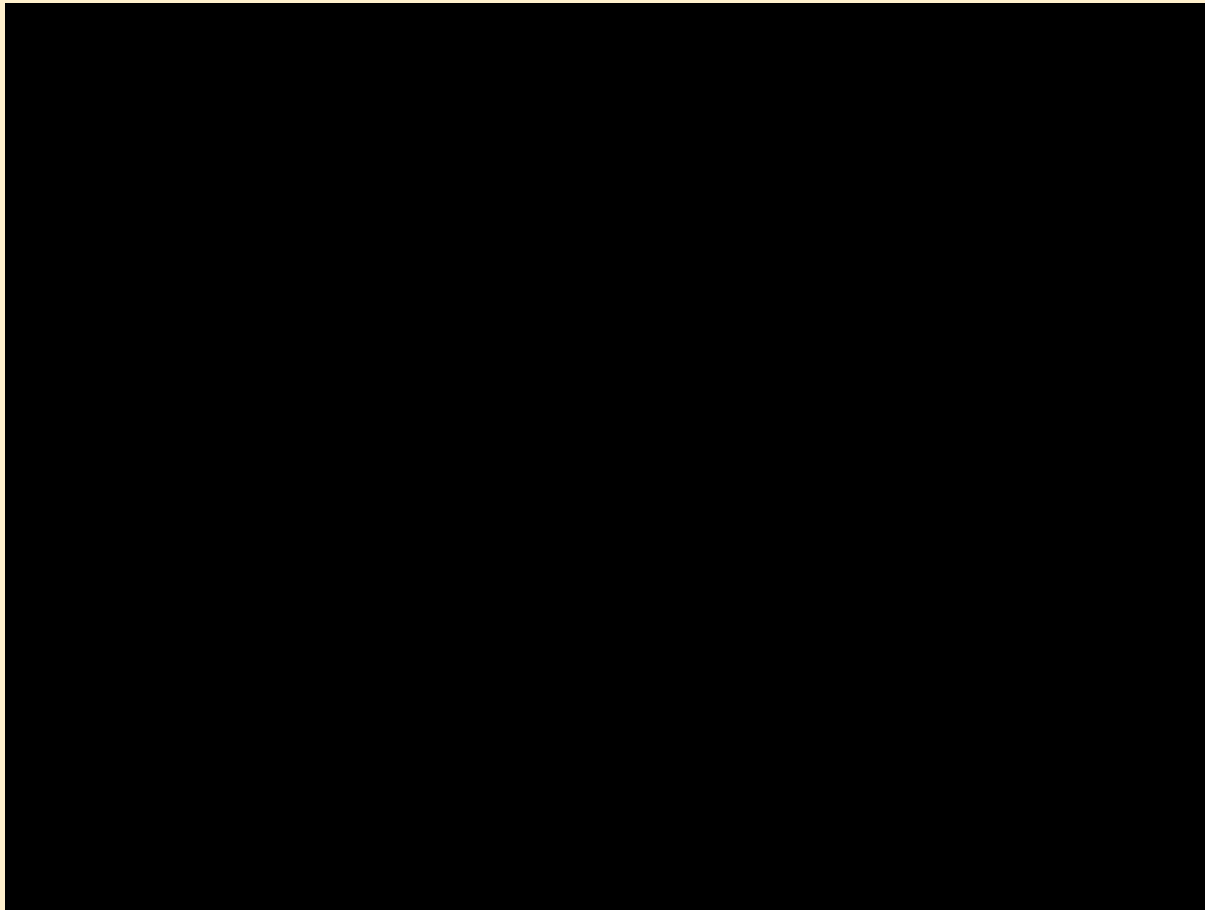


## Основные механизмы фотодинамической терапии



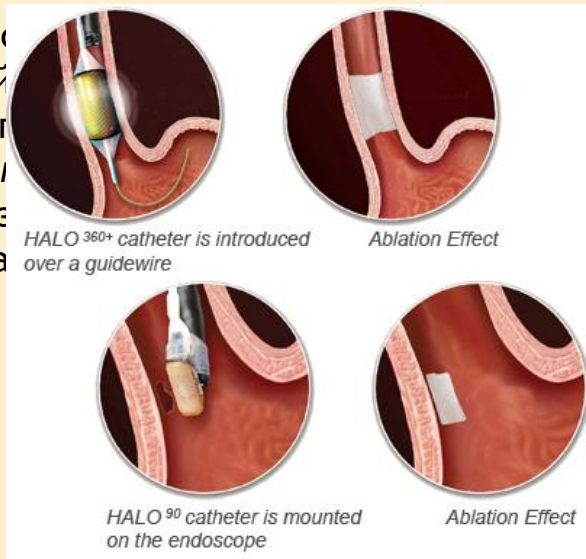
## АРГОНОПЛАЗМЕННАЯ КОАГУЛЯЦИЯ

- ◎ **Аргоно-плазменная коагуляция (АПК)** основана на феномене хорошего проведения высокочастотного тока с помощью ионизированного аргона, являющегося химически инертным газом. Под действием тока аргон ионизируется и образует облако плазмы, в котором формируются электрические дуги, обуславливающие бесконтактное тепловое воздействие на ткань и эффективную коагуляцию.



# РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ

○ **Радиочастотная абляция** - абляция проводящей системы сердца, которая доставляется на ткань слизистой оболочки желудка для циркулярной абляции. В отличие от лазерной абляции энергия подается только к поверхностной ткани, играющей решающую роль в предотвращении образования рубцов и развития дисплазии.



Й Э  
Э Э  
СТО  
ИГ



## Показания для РЧА

1. Абляция, как 2 этап лечения после ЭРСО\ЭДПС очаговой дисплазии\ раннего рака.
2. Дисплазия низкой степени при ПБ.
3. Дисплазия высокой степени при ПБ.
4. ПБ без дисплазии ?

## Противопоказания к РЧА

1. Беременность
2. Лучевая терапия пищевода в анамнезе
3. Состояние после эндоскопической миотомии
4. ВРВП с риском кровотечения
5. Наличие эозинофильного эзофагита

Spechler S. J. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on radiofrequency ablation of the upper gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. – 2011. – Т. 140. – №. 3. – С. 1084

## Осложнения РЧА

1. Стриктура 6%
2. Кровотечение до 10%
3. Боль за грудиной, дисфагия, дискомфорт

Medscape

