

ДИСПЛАЗІЯ ЕПІТЕЛІЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Лазарчук Г.О., Боднар Л.В., Баздирев В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Медичний центр "Універсальна клініка "Оберіє", м. Київ, Україна

Ключові слова: дисплазія, шлунково-кишковий тракт, біопсія, ендоскопічна резекція слизової оболонки.

Вступ. Дисплазією називають відхилення від нормальної структури клітин і всього тканьового комплексу в напрямленні неопластичного розвитку. Експерти ВООЗ визначають дисплазію як зміни, за яких частина клітин товщі епітелія набуває ознак атипії; змін строми при цьому немає.

Найбільш ефективним шляхом діагностики дисплазії є грамотно виконана ендоскопічна біопсія з подальшим виготовленням гістологічних препаратів, тобто діагноз дисплазії підтверджується лише морфологічно.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ [17] найбільш характерними ознаками дисплазії є: 1) клітинна атипія (ядерний поліморфізм, гіперхромазія, стратифікація ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу); 2) порушення диференціювання (зникнення або зменшення кількості келихоподібних клітин і клітин Панета у метаплазованому епітелії; зменшення або припинення продукції слизу клітинами епітелію); 3) порушення архітекτονіки слизової оболонки (іррегулярна структура крипт, проліферація і розгалуження залоз із формуванням поверхневих і внутрішньозалозистих сосочкових структур). Отже, згідно з рекомендаціями ВООЗ дисплазією вважають зміни епітелію, що передують розвитку раку.

Донедавна в гастроентерології найбільшу увагу приділяли дисплазіям шлунка, але на сьогоднішній день у зв'язку із поширеністю таких захворювань, як стравохід Барретта і колоректальний рак, дисплазії епітелія стравоходу і кишечника стають все більш актуальними.

Частота виявлення дисплазій, зокрема шлунка, за даними різних авторів, коливається у значних межах. Деякі автори говорять, що частота дисплазій на матеріалі гастробіопсій сягає 25-30% [3]. Зазвичай дисплазію знаходять при виразках, поліпах; але вона зустрічається і в макроскопічно незмінній слизовій оболонці [22].

Відтоді як було сформульовано чітке визначення дисплазії, виділяють три її ступеня залежно від вираженості структурних змін – слабкий, помірний та важкий. Більшість морфологів сьогодні керуються цією класифікацією.

Слабка дисплазія (1-го ступеня) в шлунку розглядається як стан, що межує із гіперплазією і справжньою дисплазією. Біологічно вона пов'язана з гіперпластичними і запальними процесами і з підсиленням клітинним оновленням. Спостерігається подовження ямок, збільшення

діаметру і гіперхроматоз ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

При помірній вираженій дисплазії (2-го ступеня) зміни, характерні для слабкої дисплазії, стають більш виразними. За вмістом ДНК і ультраструктурними змінами помірна дисплазія не відрізняється від слабкої. Чіткої межі у визначенні дисплазії 1-го та 2-го ступенів немає, діагностика їх в певній мірі є суб'єктивною.

Важка дисплазія (3-го ступеня) характеризується клітинною атипією, гіперхроматозом ядер, анізокаріозом, збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, псевдостратифікацією. Середній вміст ДНК і кількість клітин в фазі синтезу ДНК значно підвищені.

Дисплазія виникає як в епітелії без метаплазії, так і в метаплазованому епітелії. У більшості випадків важкої дисплазії вона виникає в епітелії з метаплазією [2].

Виділення трьох ступенів дисплазії – слабкої, помірної і важкої – не досить вдалий підхід для клінічної оцінки цього терміну. Адже, якщо клініцисти налаштовані на те, що дисплазія є передраковим станом, то слабка і помірні дисплазії навряд чи відповідають цьому визначенню.

Є публікації, в яких автори говорять про можливість регресії дисплазії, однак, це стосується, зазвичай дисплазій слабкого і помірної ступенів [1, 3]. Слід зазначити, що оцінити можливість регресії дисплазії досить важко, тому що така оцінка може бути зроблена лише після повторної біопсії, а взяти шматочки саме з місця попередньо встановленої дисплазії навряд чи можливо навіть за наявності найсучаснішої ендоскопічної апаратури.

У 1984 році Міжнародна група з вивчення раку шлунку запропонувала виділяти дисплазії низького і високого ступенів. При дисплазії низького ступеня на фоні вираженого гастриту у пацієнтів старших 60 років рекомендують проведення повторних ЕГДС і біопсію кожні 6–12 місяців [3].

У 2000 році з'явилася нова узгоджена Міжнародна (Віденська) класифікація епітеліальних неоплазій (дисплазій) травного тракту [16].

У 2004 р. вітчизняними спеціалістами в галузі ендоскопії був опублікований коментар до цієї класифікації [4]. Автори пишуть, що раніше у Європейських країнах головним критерієм раку була інвазія власної пластинки слизової оболонки, а в Японії рак діагностували, враховуючи головним чином цитологічні зміни, такі як анізокаріоз, збільшення об'єму ядер, наявність вираже-

них ядерць і втрату полярності клітин. Ці розбіжності були ліквідовані прийняттям узгодженої Міжнародної класифікації епітеліальних неоплазій травного тракту. Дисплазія в класифікації визначена як неоплазія, тобто пухлина (неоплазма – клон клітин, що відрізняється від інших автономним ростом і соматичними мутаціями). Отже, вона потребує з боку клініцистів відповідного врахування категорії (стадії) процесу.

Також автори [4] зазначають, що центральною фігурою в діагностиці дисплазії, що визначає тактику лікування пацієнтів, є патологоанатом, і для підвищення точності патоморфологічного діагнозу раціональним є отримання заключення від двох і більше незалежних патологоанатомів або заключення їх консиліуму.

На сьогоднішній день найбільш ефективним методом, що дозволяє відрізнити справжню дисплазію від дисрегуляторних змін, є імуногістохімічне визначення маркерів апоптозу – p53 і bcl-2 [14]. Білок p53 виявлений в багатьох трансформованих клітинах, його функцією є зупинка клітинного циклу у відповідь на пошкодження ДНК, що запобігає переносу пошкодженої генетичної інформації від одного покоління клітин наступному. При значному пошкодженні ДНК p53 ініціює апоптоз, чим запобігає проліферації пошкоджених клітин. Отже, порушення функції гена p53 є ключовим у неопластичному каскаді.

Основна функція гена bcl-2 – регуляція апоптозу. Bcl-2 пригнічує апоптоз, попереджаючи фрагментацію ДНК. Високий вміст bcl-2 в клітині сприяє її виживанню, захищаючи її від апоптозу; в той же час висока концентрація p53 призводить до зменшення концентрації bcl-2 в клітині і включення механізмів апоптозу [21]. Також імуногістохімічно визначають маркер проліферації епітеліальних клітин – Ki-67; експресія Ki-67 настає під час фази G1, потім протягом клітинного циклу наростає і різко зменшується після мітозу [12].

При наявності у біоптаті ознак дисплазії високого ступеня ряд авторів рекомендують провести множинні повторні біопсії, оскільки така дисплазія частіше може свідчити не про те, що у хворого потенційно може виникнути рак, а про те, що він вже є [3]. Якщо навіть рак не знайдений, автори рекомендують хірургічне лікування, оскільки вважають, що спостереження з частими ендоскопіями і біопсіями не дає гарантії діагностики курабельного раку, оскільки злаякісна трансформація дисплазії високого ступеня в рак може настати раптово, і цей момент може бути пропущений при динамічному спостереженні [13]. В таких випадках доцільно застосовувати ендоскопічні методи резекції або дисекції слизової оболонки [7, 9].

Зростання частоти виявлення аденокарциноми стравоходу за останні два десятиріччя і зв'язок виникнення цієї пухлини з стравоходом Барретта зумовили підвищений інтерес до даної патології, а відповідно і до передракового стану – дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу. Стравохід Барретта характеризується наявністю циліндричного епітелію в епітеліальній вистільці стравоходу, а один з варіантів цієї вистільки – кишковий епітелій із різним набором клітинних елементів [11]. Як

шлунковий, так і кишковий епітелій можуть підлягати диспластичним змінам, тобто у вогнищах дисплазії циліндричного епітелію можуть бути виявлені морфологічні ознаки, що характеризують як шлунковий, так і кишковий напрямок диференціювання [8].

Сучасні підходи до лікування дисплазії епітелію високого ступеня при стравоході Барретта неоднозначні. Одні автори рекомендують радикальне хірургічне втручання – резекцію або екстирпацію стравоходу, щоб назавжди позбутися ризику виникнення аденокарциноми або позбавитися вже існуючого раку на ранній стадії. Вони аргументують свою позицію тим, що при хірургічному лікуванні з приводу дисплазії високого ступеня у значній частині хворих при гістологічному дослідженні видаленого стравоходу знаходять аденокарциному [10]. Інші автори вважають, що такий підхід до лікування хворих без явних ознак малігнізації диспластичного епітелію не є правильним, оскільки дуже високий ризик поширеного оперативного втручання з високим відсотком ускладнень і летальності. Крім того, від моменту виявлення дисплазії високого ступеня до розвитку аденокарциноми зазвичай проходить 3-5 років, тому можливе інтенсивне ендоскопічне спостереження кожні 3-6 місяців до того часу, коли буде діагностований рак [8, 20].

В той же час для лікування дисплазії можуть бути застосовані малоінвазивні втручання, що супроводжуються глибоким пошкодженням (фотодинамічна терапія, лазерна деструкція) або повним видаленням пошкодженої ділянки слизової оболонки (резекція) у поєднанні з інтенсивною медикаментозною терапією [18, 19].

Щодо дисплазії епітелію товстої кишки, то більшість авторів вважають, що практично всі аденоми тонкої та товстої кишок мають той чи інший ступінь дисплазії, існує залежність між ступенем дисплазії аденом і частотою виникнення раку [6, 15]. Разом з тим, хірурги закликають морфологів дуже відповідально підходити до встановлення таких діагнозів як атипія, дисплазія високого ступеня і сагнінома in situ, щоб не допустити непотрібного радикалізму і проведення інвалідизуючих операцій [5]. Слід зазначити, що в біопсійному матеріалі з поліпів тонкої та товстої кишок часто виявляється поверхнева залозиста тканина і буває неможливо визначити наявність інвазивного росту. В таких випадках необхідно рекомендувати висічення всього поліпу і розглядати цю маніпуляцію як розширену біопсію.

У випадках дисплазії високого ступеня доцільно застосовувати хірургічні методи малоінвазивного лікування – ендоскопічні методи резекції або дисекції слизової оболонки з подальшим морфологічним дослідженням для підтвердження ступеня дисплазії і радикальності оперативного втручання [7, 9].

Метою дослідження стало визначення частоти виявлення дисплазії високого ступеня шлунково-кишкового тракту і оцінити ефективність їх малоінвазивного лікування.

Матеріали та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз випадків езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) і колоноскопії (КС) (відеоендоскопічні дослідження, вузькосмугові дослідження, хромоскопія – відеоендоскопи Olympus CF-150; Olympus GIF-160Z;

Olympus Optical), проведених на базі Медичного Центру “Універсальна клініка “Оберіг”.

Результати та обговорення. За 2013 рік проведені 731 діагностичні ЕГДС і 499 КС. Дисплазія високого ступеня, яка потребує хірургічного лікування, була виявлена в 1 випадку в стравоході на фоні спеціалізованої кишкової метаплазії (стравоходу Барретта) і 4 випадках у шлунку (рис. 1, 2) (у 3 пацієнтів на фоні хронічного атрофічного гастриту і у 1 пацієнта – в аденоматозному поліпі шлунка), що склало 0,7% від загальної кількості ЕГДС. При

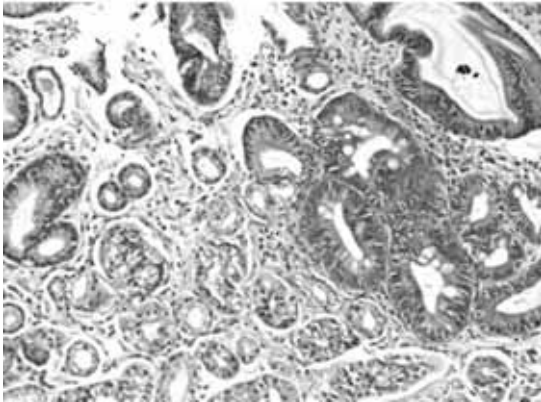


Рис. 1. Дисплазія високого ступеня в слизовій шлунка. Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 200.

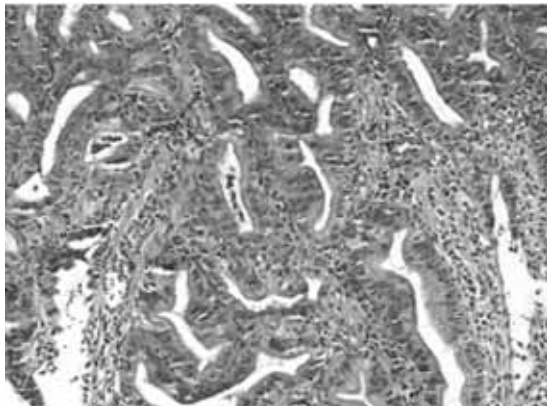


Рис. 2. Дисплазія високого ступеня в слизовій шлунка. Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 200.

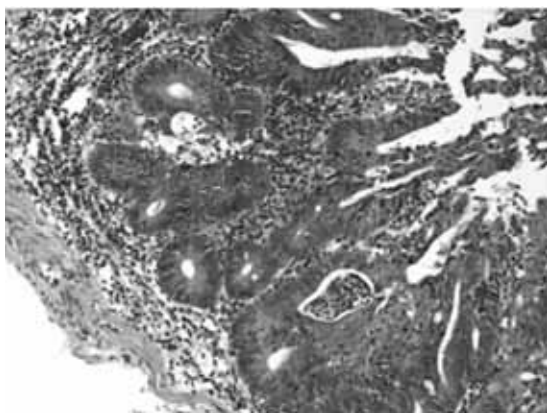


Рис. 3. Дисплазія високого ступеня в стінці товстої кишки. Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 200.

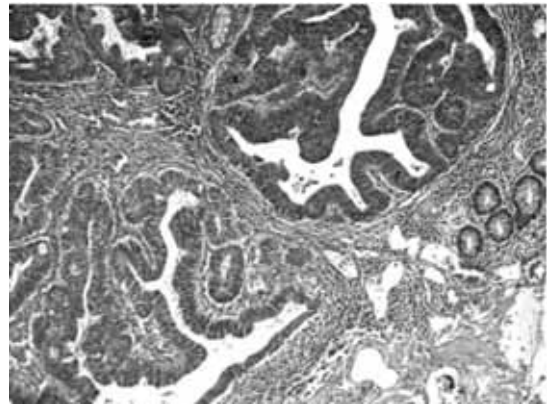


Рис. 4. Аденома товстої кишки з дисплазією високого ступеня. Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 200.

КС дисплазія високого ступеня була знайдена у 5 пацієнтів (рис. 3, 4) (1% всіх КС). Після гістологічного дослідження біоптатів всі неоплазії були видалені шляхом ендоскопічної резекції слизової оболонки (EMR) з попередньою підслизовою ін'єкцією. Гістологічно у всіх випадках резекція проведена в межах здорових тканин (R0), відсутня інвазія в лімфатичні (L0) і кровоносні судини (R0).

Висновки. ЕГДС і КС із застосування методик покращення ендоскопічного зображення є ефективними для діагностики дисплазії епітелію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Лікування дисплазій високого ступеня доцільно проводити шляхом ендоскопічної резекції слизової оболонки з видаленням неоплазій в межах здорових тканин.

Рецензент: член-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор Захараш М.П.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кашин С.В. Атрофія, метаплазія, дисплазія – фактори ризику розвитку рака желудка: обратимые ли эти изменения слизистой оболочки / С.В. Кашин, А.С. Надежин, И.О. Иванов // *Клинич. перспективи гастроентерол. гепатол.* – 2006. – №5. – С.13-17.
2. Кононов А.В. Атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия – существует ли последовательная зависимость? / А.В. Кононов // *Матер. симпозиума “Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?”*. – Москва, 2008. – С.8-9.
3. Мельченко Д.С. Предопухольные изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты изучения биопсийного материала / Д.С. Мельченко, Г.В. Белова, Д.В. Сазонов, А.А. Будзинский // *Клиническая эндоскопия.* – 2008. – №3. – С. 38-45.
4. Никишаев В.И. Эндоскопические классификации и комментарии к ним / В.И. Никишаев, Е.О. Врублевская, И.И. Лемко / – Киев, “Гамма Колір”, 2004. – 32 с.
5. Bond J.H. Colon Polyps and Cancer / J.H. Bond // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35. – P. 27-35.
6. Brenner H. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study // H. Brenner, J. Chang-Claude, A. Rickert [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2969-2976.
7. Conio M. Endoscopic mucosal resection / M. Conio, T. Ponchon, S. Bianchi, R. Filiberti // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101, N 3. – P. 653-63.
8. Curves W.L. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated / W.L. Curves, F.J. ten Kate, K.K. Krishnadath // *Am.J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1523-30.
9. Ikehara H. Transcutaneous monitoring of partial pressure of carbon dioxide during endoscopic submucosal dissection of early colorectal neoplasia with carbon dioxide insufflation: a prospective

study / H. Ikehara, K.L. Fu, T. Itoi, T. Fujii // *Surg Endosc.* – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 343-52.

10. Gatenby P.A. Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus / P.A. Gatenby, J.R. Ramus, C.P. Caygill [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2009. – Vol. 22. – P. 133-142.

11. Guindi M. Histology of Barrett's esophagus and dysplasia / M. Guindi, R.H. Riddell // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2003/ – Vol. 3. – P. 349-368.

12. Kim Y.J. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions / Y.J. Kim, J.C. Park, J.H. Kim [et al.] // *Endoscopy.* – 2010. – Vol. 42. – P. 620-626.

13. Park S.Y. Long term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma / S.Y. Park, S.W. Leon, M.K. Jung [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 134. – P. 945-952.

14. Qiu C-Z. Relationship Between Somatostatin Receptor Subtype Expression and Clinicopathology, Ki-67, Bcl-2 and P53 in Colorectal Cancer / C.-Z. Qiu, C. Wang, Z.-X. Huang [et al.] // 2006. – *World J. Gastroenterol.* – Vol. 12. – P. 2011-5

15. Robertson D.J. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk

characteristics // D.J. Robertson, C.A. Burke, H.G. Welch [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 103-109.

16. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y et al. (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 47:251-255.

17. Sobin L.H., Greene F.L. (2004) Global TNM advisory group / L.H. Sobin, F. L. Greene // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, N5. – P. 1106.

18. Virender K. Circumferential and Focal Ablation of Barrett's Esophagus Containing Dysplasia/ K. Virender, M.D. Sharma, H.J. Kim [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 104. – P. 310-317.

19. Wani S. How to Manage a Barrett's Esophagus Patient With Low-Grade Dysplasia / S. Wani, S. Mathur, P. Sharma // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 27-32.

20. Wani S. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's oesophagus / S. Wani, G.W. Falk, J. Post [et al.] // *Gastroenterology*/ 2011. – Vol. 141. – P. 1179-86.

21. Xia H.-X. Topographic association of gastric epithelial expression of Ki-67, Bax, and Bcl-2 with antralization in the gastric incisura, body, and fundus / H.-X. Xia, G.-S. Zhang, N.J. Talley [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. – Vol. 97, N 12. – P. 2939-3267.

22. Yamada H. Long term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia / H. Yamada, M. Ikegami, T. Shimoda [et al.] // *Endoscopy.* – 2004. – Vol. 36. – P. 390-396.

ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Лазарчук Г.О., Боднар Л.В., Баздырев В.В.

Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина
Медицинский Центр "Универсальная клиника
"Обериг", г. Киев, Украина

Резюме. В статье представлены современные взгляды на дисплазию эпителия желудочно-кишечного тракта. Показана роль морфолога в установлении диагноза дисплазии. Представлены современные подходы к лечению пациентов в зависимости от степени дисплазии. В Медицинском центре "Обериг" за 2013 год были проведены 731 диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и 499 колоноскопий (КС). Дисплазия высокой степени была диагностирована в 0,7% ЭГДС и 1% всех КС. Во всех случаях было произведено радикальное удаление дисплазии путем эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Ключові слова: дисплазія, желудочно-кишечный тракт, биопсия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки.

DYSPLASIA IN GASTRO-INTESTINAL TRACT

G. Lazarchuk, L. Bodnar, V. Bazdyrev
Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine
Medical Centre "Oberig", Kyiv, Ukraine

Summary. The article presents the modern views for dysplasia in gastro-intestinal tract. The main role of morphologist in diagnosing dysplasia was shown. It was shown that the choice of curation tactic depends on degree of dysplasia. In the Medical centre "Oberig" 731 diagnostic esofagogastroduodenoscopies (EGDS) and 499 colonoscopies (KS) were done in 2013. High-grade dysplasia in 0,7% of all EGDS and 1% of all KS was found. The endoscopic mucosal resection was successfully used in all these cases.

Key words: dysplasia, gastro-intestinal tract, biopsy, endoscopic mucosal resection.