

Jerzy Gil, Michał Florek, Stanisław Wojtuń,
Przemysław Dyrła, Tomasz Stelmaszuk, Dariusz Maj

Received: 15.11.2012

Accepted: 29.11.2012

Published: 31.12.2012

Diagnostyka przełyku Barretta

Diagnosis of Barrett's oesophagus

Klinika Gastroenterologii, Wojskowy Instytut Medyczny. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: Michał Florek, Klinika Gastroenterologii WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel.: 22 681 85 46

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Przełyk Barretta jest zaliczany do stanów przednowotworowych przełyku będących powikłaniem wieloletniej choroby refluksowej przełyku. Jest on definiowany jako zamiana nabłonka wielowarstwowego płaskiego powyżej linii Z w nabłonek walcowaty z metaplastją typu jelitowego. Obecność tego stanu przednowotworowego zwiększa ryzyko zachorowania na gruczolakoraka przełyku. Diagnostyka opiera się na wykonaniu badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego i pobraniu wycinków do badania histopatologicznego. Częstość wykonywania kontrolnych badań endoskopowych uzależniona jest od stwierdzenia dysplazji oraz stopnia zaawansowania zmian. Do oceny stopnia zaawansowania zmian endoskopowych używana jest Klasyfikacja Praska określająca proksymalny zasięg zmian okrężnych obejmujących cały obwód przełyku (C) oraz proksymalny zasięg pojedynczych wypustek lososiowej błony śluzowej (M). Obie wartości podawane są w centymetrach. W związku z coraz nowocześniejszym wyposażeniem pracowni endoskopowych zastosowanie znajdują nowoczesne techniki endoskopowe, które mają na celu minimalizację inwazyjności badań oraz zwiększenie ich czułości i swoistości w wykrywaniu patologii błony śluzowej przełyku. Obecnie używane lub testowane są następujące techniki: chromoendoscopia klasyczna i elektroniczna (*chromoendoscopy*), obrazowanie wąską wiązką (*narrow band imaging*, NBI), autofluorescencja (*autofluorescence*, AFI), endoscopia wysokiej rozdzielczości (*high resolution endoscopy*, HRE), endoscopia z powiększeniem obrazu (*magnifying endoscopy*, ME), laserowa endomikroskopia konfokalna (*confocal laser endomicroscopy*, CLE). W pracy postaramy się scharakteryzować najważniejsze metody endoskopowe, które mogą być przydatne w diagnostyce i monitorowaniu przełyku Barretta.

Słowa kluczowe: przełyk Barretta, chromoendoscopia, obrazowanie wąską wiązką, endocytoscopia, optyczna tomografia koherencyjna

Summary

Barrett's oesophagus (BE) is premalignant condition of oesophagus connected with long-term oesophageal reflux disease and is defined as a process of replacing normal squamous epithelium above Z-line in intestinal columnar epithelium. This premalignant condition is connected with higher risk of adenocarcinoma of the oesophagus. Actually, upper gastrointestinal endoscopy with oesophageal biopsy is recommended in diagnosing Barrett's oesophagus. The frequency of endoscopic examination depends on presence of grade of dysplasia. Prague Criteria helps us to define spreading of intestinal epithelium. In this classification, the maximal length (M) (including tongues) of Barrett's oesophagus as well as the length of the circumferential Barrett's segment (C) are measured during endoscopy. Due to the technical progress there are many new endoscopic technics which are tested in diagnosing Barrett's oesophagus. They should have the highest specificity and sensitivity and must be characterised by minimal invasiveness to the human body. Nowadays we use such technics as: classical and electronic chromoendoscopy, narrow band imaging, autofluorescence, high resolution endoscopy, magnification endoscopy, confocal laser endomicroscopy. In this view we will try to present the most important modern endoscopic methods which may be useful in diagnosing and monitoring of Barrett's oesophagus.

Key words: Barrett's oesophagus, chromoendoscopy, narrow-band imaging, endocytoscopy, optical coherent tomography

WPROWADZENIE

Diaagnostyka przełyku Barretta opiera się na wykonaniu badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego i stwierdzeniu ognisk błony śluzowej w kolorze łososiowym powodujących przesunięcie linii Z w stosunku do górnej granicy fałdów żołądkowych powyżej 3 cm. W przypadku krótszego proksymalnego przesunięcia linii Z mówimy o krótkosegmentowym przełyku Barretta. Niekiedy trudności w dokładnym określeniu przesunięcia linii Z spowodowane są współistnieniem przepukliny rozworu przełykowego przepony. Klasyczna endoskopia z białym światłem nasuwa jedynie podejrzenie obecności nabłonka metaplastycznego, a potwierdzenie histopatologiczne metaplastacji jelitowej jest „złotym standardem”. Rozpoznanie przełyku Barretta jest związane z nadzorem endoskopowym i pobieraniem licznych wycinków do badania histopatologicznego. Protokół biopsyjny oparty jest na pobieraniu materiału histopatologicznego z 4 kwadrantów co 2 cm u pacjentów, u których nie stwierdzono dysplazji, oraz co 1 cm, gdy była ona obecna. Ponadto nadzór endoskopowy polega na wykonywaniu badań endoskopowych co 3-5 lat u pacjentów bez dysplazji, co 6-12 miesięcy u pacjentów z dysplazją małego stopnia i co 3 miesiące u pacjentów z dysplazją dużego stopnia niepoddanych leczeniu⁽¹⁾. Wprowadzanie do użytku codziennego nowych technik endoskopowych będzie wiązało się z większym prawdopodobieństwem wykrycia patologii na wczesnym etapie jej rozwoju, co pozwoli na zastosowanie możliwie najmniej inwazyjnych technik leczenia.

CHROMOENDOSKOPIA KLASYCZNA (CHROMOENDOSCOPY)

Wczesne zmiany nowotworowe mogą być trudne do wykrycia w klasycznej endoskopii z użyciem białego światła. W wykrywaniu tych zmian pomocne są barwniki pochłaniane przez błonę śluzową lub osadzające się na jej powierzchni i uwiadaczające szczegóły jej struktury. Przeprowadzano badania z zastosowaniem wielu barwników, m.in. indygokarminu, kwasu octowego, płynu Lugola. Jednak największe zastosowanie znalazł błękit metylenowy. Jest to substancja adsorbowana przez powierzchnię błony śluzowej. Barwnik ten znalazł zastosowanie w wykrywaniu krótkosegmentowego wariantu przełyku Barretta⁽²⁾. Pewnym utrudnieniem w zastosowaniu tych substancji może być przygotowanie błony śluzowej przełyku poprzez wcześniejsze spryskanie acetylocysteiną⁽²⁾. Z kolei koncentracja barwnika w komórkach nabłonka przełyku może spowodować uszkodzenie materiału genetycznego oraz zwiększyć ryzyko karcynogenezy⁽³⁾.

Indygokarmin jest kolejnym barwnikiem, który ze względu na fakt, że nie jest wchłaniany przez komórki nabłonka, kontrastuje jego nierówności oraz

zagłębienia. Ponieważ nie występuje absorpcja, nie odznacza się toksycznością.

Kolejnym barwnikiem stosowanym w diagnostyce jest kwas octowy. Podany na śluzówkę powoduje acetylację białek i wybielenie komórek z metaplastją jelitową oraz obrzęk nabłonka jednowarstwowego. Guelrud i wsp. stworzyli odpowiednie klasyfikacje wzorów ujść krypt nabłonka. Zastosowanie tego barwnika może być połączone z innymi technikami endoskopowymi. Ograniczeniem tej metody może być obecność stanu zapalnego błony śluzowej⁽⁴⁾.

Kolejny z barwników – płyn Lugola – wchodzi w reakcję z glikogenem nierogowaciejących komórek nabłonka płaskiego. Komórki dysplastyczne, nowotworowe i zapalne nieposiadające wystarczających ilości glikogenu pozostają niewybarwione. Barwnik ten może być użyteczny w monitorowaniu pozostałości metaplastji jelitowej po leczeniu fotodynamicznym⁽²⁾.

Wyniki badań przeprowadzonych w minionych latach są sprzeczne i nie wykazują jednoznacznie przewagi barwników w wykrywaniu metaplastji jelitowej oraz dysplazji w przełyku w porównaniu z badaniem histopatologicznym.

CHROMOENDOSKOPIA ELEKTRONICZNA

Do nowoczesnych technik chromoendoskopii elektronicznej zaliczamy NBI (*narrow band imaging*), system FICE oraz I-SCAN.

Najbardziej rozpowszechnionym systemem jest NBI – system obrazowania wąską wiązką, polegający na zastosowaniu układu filtrów w kolorze niebieskim (440-460 nm), czerwonym i zielonym (540-560 nm), które zostają nałożone na źródło światła ksenonowego. Taka konfiguracja umożliwia ocenę struktur błony śluzowej przełyku oraz jej siatki naczyńowej, a naturalnym chromoforem używanym w tej metodzie jest hemoglobina. W badaniu grupy 109 pacjentów przeprowadzonej przez Singha i wsp. określono skuteczność zastosowania NBI z powiększeniem obrazu w wykrywaniu przełyku Barretta. W stworzonej uproszczonej klasyfikacji obrazów endoskopowych typ A charakteryzował się okrągłymi kryptami i regularnymi naczyniami, typ B – kosmkowymi kryptami z regularnymi naczyniami, typ C – brakiem krypt i regularnymi naczyniami, typ D – kręconymi, nieregularnymi kryptami i nieregularnymi naczyniami. Odpowiednio PPV (wartość predykcyjna dodatnia) i NPV (wartość predykcyjna ujemna) dla typu A (błona śluzowa bez metaplastji jelitowej) wynosiły 100% i 97%, dla typu B i C (metaplastja jelitowa) – 88% i 91%, dla typu D (wysoki stopień dysplazji) – 81% i 99%. Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że NBI charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu metaplastji jelitowej z wysokim stopniem dysplazji oraz wczesnego gruczolakoraka⁽⁵⁾.

Także Goda i wsp. uporządkowali obrazy błony śluzowej oraz naczyń krwionośnych uzyskane przy zastosowaniu technik NBI w 5 grupach (tabela 1)⁽⁶⁾.

Kolejną techniką jest metoda FICE polegająca na przetworzeniu obrazu uzyskanego w białym świetle na obraz o określonej długości fali umożliwiający lepszą ocenę powierzchni oraz struktury naczyń krwionośnych. Fale świetlne o długości 400-550 nm lepiej ukazują strukturę powierzchni, natomiast fale o długości powyżej 550 nm lepiej ukazują strukturę naczyń krwionośnych. Pohl w pracy z 2007 roku wykazał podobną skuteczność FICE do chromoendoskopii z użyciem kwasu octowego w wykrywaniu dysplazji wysokiego stopnia i wczesnego raka w przełyku⁽⁷⁾.

Do technik chromoendoskopii elektronicznej zaliczymy także system I-SCAN polegający na komputerowej obróbce zdjęć uzyskanych w białym świetle. Ocena błony śluzowej polega na określeniu struktury jej powierzchni oraz nierówności.

Nadal potrzebne są badania oceniające przydatność tych metod w diagnostyce przełyku Barretta.

ENDOSKOPIA WYSOKIEJ ROZDZIELCZOŚCI (HIGH RESOLUTION ENDOSCOPY, HRE)

Endoskopia wysokiej rozdzielczości jest nowoczesną metodą charakteryzującą się zwiększeniem rozdzielczości obrazu do 850 tysięcy pikseli, co skutkuje zwiększeniem prawdopodobieństwa wykrycia zmian niewidocznych w endoskopie o standardowej rozdzielczości. Metoda ta może być połączona z innymi metodami, takimi jak np. chromoendoskopia lub NBI.

Kara i wsp. ocenili przydatność endoskopii wysokiej rozdzielczości w połączeniu z chromoendoskopią z użyciem indygokarminu i NBI, stwierdzając jej dużą skuteczność w wykrywaniu dysplazji wysokiego stopnia⁽⁸⁾.

ENDOSKOPIA Z POWIĘKSZENIEM OBRAZU (MAGNIFYING ENDOSCOPY, ME)

Endoskopia z powiększeniem pozwala na 150-krotne powiększenie oglądanego obrazu. Za niewątpliwą wadę tej techniki uważa się możliwość oceny tylko fragmentu powiększonej tkanki. Metoda ta także może występować w połączeniu z NBI oraz AFI.

AUTOFLUORESCENCJA (AFI)

Autofluorescencja jest metodą opierającą się na interakcji pomiędzy naturalnymi fluoroforami komórek organizmu i fal świetlnych o określonej długości. Do fluoroforów naturalnych możemy zaliczyć takie substancje, jak: NADH, kolagen, hemoglobina, flawonoidy, natomiast do sztucznych fluoroforów – kwas 5-aminolewulinowy. Prawidłowa błona śluzowa przełyku ma barwę

Grupa	Struktura ujść krypt nabłonka	Struktura naczyń
I	Plamista, okrągła lub owalna	Wzór plastra miodu
II	Długie, proste ujścia krypt	Podobna do winorośli
III	Palczasta lub liściasta	Falista lub spiralna
IV	Podobna do zakrętów mózgowych	Naczynia tworzą spirale podobne do bluszczu
V	Nieregularna w kształcie i rozgałęzieniach	Nieregularne drobne naczynia, nietworzące określonych form

Tabela 1. Ocena ujść krypt i struktury naczyń według Gody⁽⁶⁾

zieloną, natomiast podejrzana o dysplazję wysokiego stopnia lub wczesnego raka – magenta (kolor fioletowo-różowy). Za zmianę barwy świecenia tkanki nowotworowej odpowiada kilka mechanizmów, m.in.: zaburzenie stosunku jądro – cytoplazma, utrata kolagenu, tworzenie nowych naczyń, które powoduje nadmierne gromadzenie hemoglobiny⁽⁹⁾.

AFI charakteryzuje się niską czułością (42%) w wykrywaniu dysplazji wysokiego stopnia oraz wczesnego raka⁽¹⁰⁾. Połączenie autofluorescencji, endoskopii białego światła oraz endoskopii z powiększeniem obrazu w jednym aparacie endoskopowym (*endoscopic trimodal imaging*, ETMI) może poprawić skuteczność wykrywania dysplazji wysokiego stopnia i wczesnego raka oraz zmniejszyć liczbę wyników fałszywie dodatnich z 71% do 48%⁽⁷⁾.

LASEROWA ENDOMIKROSKOPIA KONFOKALNA (CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY, CLE)

Laserowa endomikroskopia konfokalna należy do metod służących do mikroskopowej oceny błony śluzowej w trakcie badania endoskopowego. Metoda ta opiera się na powiększeniu ocenianego obrazu, podaniu sztucznego fluoroforu, oświetleniu tkanki światłem o długości fal 480 nm.

Pierwsze badania zostały wykonane w 2006 roku przez Kiesslich i wsp., którzy przeprowadzili badanie na grupie 63 pacjentów, polegające na ocenie błony śluzowej przy użyciu CLE i pobraniu wycinków do badania histopatologicznego. Zmiany o charakterze metaplastji oraz wczesnego gruczolakoraka wykrywane są z czułością 98,1% i swoistością od 94,1%. Obrazy uzyskane w CLE zostały opisane w Klasyfikacji z Mainz, w której metaplastja jelitowa charakteryzowała się obecnością komórek typu *goblet cells* o regularnych brzegach, z kosmkowym układem naczyń. W przypadku zmian nowotworowych struktura naczyń jest nieregularna, komórki są wielokształtne, o nieregularnych brzegach i kontrastują się w kolorze czarnym, naczynia są nieregularnie poszerzone⁽¹¹⁾.

Dunbar i wsp. w badaniu z udziałem 16 pacjentów porównali skuteczność CLE z biopsją celowaną i standardowej endoskopii z użyciem białego światła

w wykrywaniu dysplazji wysokiego stopnia. Wykryto ją u 13 pacjentów. Zastosowanie CLE zmniejsza liczbę koniecznych biopsji, natomiast ograniczeniem metody jest ocena małej powierzchni błony śluzowej przełyku⁽¹²⁾.

INNE TECHNIKI

Do innych nowoczesnych technik zaliczamy spektroskopię rozproszonego światła, spektroskopię Ramana, optyczną koherencyjną tomografię, endocytoskopię. Spektroskopia Ramana jest techniką doświadczalną polegającą na użyciu specjalnej sondy dokonującej pomiaru długości fali świetlnej powstającej w związku z drganiami cząsteczek komórek patologicznych. Optyczna tomografia koherencyjna wykorzystuje różnicę w długości odbitej fali światła do stworzenia obrazu błony śluzowej o wysokiej rozdzielczości⁽¹³⁾. Technika charakteryzuje się doskonałą czułością (97%) i swoistością (92%) w wykrywaniu przełyku Barretta bez dysplazji oraz 83% czułością i 75% swoistością w wykrywaniu dysplazji wysokiego stopnia^(14,15).

PODSUMOWANIE

Pomimo znacznej liczby przeprowadzonych badań klinicznych żadna z opisanych technik endoskopowych nie stała się jak dotąd metodą standardową w diagnostyce i wykrywaniu przełyku Barretta. Wytyczne amerykańskie wskazują na endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego z użyciem białego światła jako na technikę preferowaną w wykrywaniu i monitorowaniu tego schorzenia⁽¹⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. American Gastroenterological Association, Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. i wsp.: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
2. Acosta M.M., Boyce H.W. Jr: Chromoendoscopy – where is it useful? *J. Clin. Gastroenterol.* 1998; 27: 13-20.
3. Olliver J.R., Wild C.P., Sahay P. i wsp.: Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362: 373-374.
4. Guelrud M., Herrera I., Essendorf H., Castro J.: Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 559-565.
5. Singh R., Ragunath K., Jankowski J.: Barrett's esophagus: diagnosis, screening, surveillance, and controversies. *Gut Liver* 2007; 1: 93-100.
6. Goda K., Tajiri H., Ikegami M. i wsp.: Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 65: 36-46.
7. Pohl J., May A., Rabenstein T. i wsp.: Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007; 39: 594-598.
8. Kara M.A., Ennahachi M., Fockens P. i wsp.: Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 155-166.
9. Ragunath K.: Autofluorescence endoscopy – not much gain after all? *Endoscopy* 2007; 39: 1021-1022.
10. Borovicka J., Fischer J., Neuweiler J. i wsp.: Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: a multicenter randomized trial on diagnostic efficacy. *Endoscopy* 2006; 38: 867-872.
11. Kiesslich R., Gossner L., Goetz M. i wsp.: In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 979-987.
12. Dunbar K.B., Okolo P. 3rd, Montgomery E. i wsp.: Confocal endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 70: 645-654.
13. Kobayashi K., Izatt J.A., Kulkarni M.D. i wsp.: High resolution cross-sectional imaging of the gastrointestinal tract using optical coherence tomography: preliminary results. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 47: 515-523.
14. Poneros J.M., Brand S., Bouma B.E. i wsp.: Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography. *Gastroenterology* 2001; 120: 7-12.
15. Evans J.A., Poneros J.M., Bouma B.E. i wsp.: Optical coherence tomography to identify intramucosal carcinoma and high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 38-43.