

## Barretto stemplė (apžvalga)

Aleksandras Bagajevas, Vidmantas Žindžius  
Klaipėdos ligoninė

**Raktažodžiai:** Barretto stemplė, stemplės adenokarcinoma.

**Santrauka.** Norman Rupert Barrett (1903–1979) pirmasis atkreipė dėmesį į cilindrinio epitelio fenomeną distalinėje stemplėje. Tai išgarsino jo vardą ir iki šiol išliko klinikinė mįslė. Susiformavus Barretto stemplei, stemplės adenokarcinomos rizika 30–125 kartus didesnė palyginti su bendrąja populiacija. Todėl ligoniams, kuriems susiformuoja Barretto stemplė, reikalinga medikų priežiūra ir laiku skiriamas bei tinkamas gydymas. Sukuriama vis naujų ankstyvojo gydymo metodų (fotodinaminė terapija, argono plazmos koaguliacija, daugiapolė elektrokoaguliacija ir kt.). Vis dėlto išlieka histologinės ir endoskopinės diagnostikos, pacientų atrankos ir sekimo, indikacijų gydymo metodams nustatymo ir kitokių neaiškumų.

### Normali stemplės gleivinė ir pogleivis

Normalią stemplės gleivinę sudaro trys sluoksniai. Sluoksniuotas plokščiasis epitelis iš viršaus dengia savąją gleivinės plokštelę *lamina propria*, sudarytą iš palaidų fibrozinių audinių, kuriuose yra padrikų limfocitinių ląstelių ir labai nedaug uždegiminių ląstelių. *Lamina propria* guli ant gleivinės raumeninės plokštelės *muscularis mucosae*, sudarytos iš gerai matomų ryškų lygiųjų raumenų pluošto.

Žemiau *muscularis mucosae* yra pogleivis (*submucosa*), kuriame yra įsiterpusios gleives gaminančių submukozinių liaukų grupės. Šių liaukų latakėliai perveria *muscularis mucosae*, *lamina propria* ir sluoksniuotą plokščiąjį epitelį iki pastarojo paviršiaus.

### Barretto stemplės apibrėžimas

*Barretto stemplė yra stemplės gleivinės post-refliuksinė metaplazija, turinti nenutrūkstamą ryšį su skrandžio proksimaline sritimi ir apimanti stemplės apatinę dalį, kurioje cilindrinis epitelis pakeičia (išstumia) normalų plokščiąjį epitelį (1–3).*

(Metaplazija – vienos rūšies audinių pasikeitimas kitos rūšies audiniais, kurie morfologinėmis ir funkcinėmis savybėmis skiriasi nuo pirmtako. Displazija – ydingas audinių ir organų vystymasis).

Barretto stemplė neretai vadinama lygiareikšmiu terminu *Barretto gleivinė*.

Manoma, kad Barretto gleivinė yra skrandžio arba skrandžio ir dvylikapirštės žarnos dirginančio turinio destrukcinio poveikio į distalinę stemplės dalį pasekmė.

Pažeisto stemplės ploto paviršius, užuot užgijęs normaliu plokščiuoju epiteliumi, pasidengia cilindrinio epitelio galbūt atsirandančiu iš submukozinių liaukų latakėlių arba iš skrandžio kardijos gleivinės. Cilindrinio epitelio pasidengusios distalinės stemplės plotas išlieka matomas neribotą laiką (4).

### Kardioezofaginė jungtis. Barretto gleivinės segmentai

Barretto gleivinėje kardioezofaginė jungtis (balto plokščiojo stemplės epitelio ir rožinio arba raudono cilindrinio kardijos epitelio jungtis) naujai formuojasi proksimaliau į stemplę. Tokia nauja jungtis riboja ir naują gleivinės sritį, kuri dažnai atrodo kaip liežuviniai intarpai į stemplę, ypač jei Barretto gleivinės segmentas yra trumpas. Tikėtina, kad ilgieji Barretto gleivinės segmentai distalinę stemplę gali apimti ir cirkuliariai. Cilindrinės gleivinės proksimalinė riba dažniausiai būna netaisyklinga, su plokščiojo epitelio salelėmis cilindrinėje gleivinėje. Erozijų ir opų randama labai arti jungties tarp Barretto gleivinės ir plokščiojo epitelio (5).

Barretto stemplė gali apimti mažiausiai 2 arba 3 cm distalinės stemplės. Kadangi endoskopuojant normali kardioezofaginė jungtis (Z linija) dažnai esti netaisyklingos dantytos arba banguotos konfigūracijos, ir tai gali apimti daugiau kaip 2 cm distalinės stemplės ilgio, trumpesni kaip 2 cm cilindrinės gleivinės segmentai Barrettui nebuvo priskirti. Tačiau dabar pripažįstama, kad kardioezofaginės jungties kardijos gleivinė cirkuliariai gali atsišakoti ir mažiau nei 2 cm. Todėl dabar trumpasis Barretto stemplės segmentas, apimantis iki 3 cm stemplės distalinės dalies, pripažįs-

tamas ir nėra retas. Tokie segmentai paprastai susidaro iš kylančių į stemplę cilindrinės gleivinės liežuvių virš Z linijos ir biopsinėje medžiagoje atrodo kaip žarninio tipo epitelis. Barretto stemplės segmentas daugiau kaip 3 cm yra vadinamas ilguoju segmentu.

Ne visa cilindrinė gleivinė stemplėje yra Barretto gleivinė. Švelnūs rožiniai arba raudoni cilindrinės gleivinės lopinėliai gali lokalizuotis ir *carilago cricoidea* lygmenyje, taigi toli nuo kardioezofaginės jungties. Jie sudaryti iš skrandžio kūno arba antrinės dalies gleivinės ir yra nenormalaus vystymosi. Tokie lopinėliai neturi ryšio su reflukso. Patyręs endoskopuotojas juos diagnozuoja be vargo (6).

### Epitelio tipai Barretto gleivinėje

Vienu metu histologinis Barretto gleivinės apibūdinimas identifikavo tris gleivinės rūšis, iš kurių dvi charakterizavo skrandžio tipo liaukos; vieną rūšį – žarninio tipo liaukos. Bet kurios iš šių rūšių liaukų radimas atitinkamoje aplinkoje (t. y. toliau kaip 3 cm virš gastroezofaginės jungties) prilygsta Barretto stemplės diagnozei.

Tačiau tik viena gleivinės rūšis, kuomet randama intestinalinio tipo *apvaliųjų ląstelių*, vertinama kaip patikima diagnozė, dėl kitų rūšių gleivinių diskutuojama (7). Šis gleivinės tipas buvo pavadintas specializuotu arba ypatinguoju tipu. Jo išskirtinė savybė – intestinalinio tipo apvaliųjų ląstelių buvimas. Šių ląstelių atsiranda ant įdubų-kriptų struktūrų linijos ir paviršiaus, kur pasklinda tarp epitelinių ląstelių, o šios supanašėja su skrandžio duobelių ląstelėmis, kurios kartais vadinamos tarpinėmis ląstelėmis. Šis epitelis taip pat buvo priskiriamas *nevisiškajai intestinalinei metaplazijai*, nes egzistuoja tik intestinalinio epitelio apvaliųjų ląstelių komponentas, o ne kiti komponentai, tokie kaip Paneth ląstelės ir absorbcinės ląstelės. Daug rečiau randama *visiškoji intestinalinė metaplazija*, kuomet intestinalinio tipo epitelyje yra ne tik apvaliųjų, bet ir absorbcinių, Paneth ir net endokrininių ląstelių. Paviršiaus kontūras yra nuo plokščio iki banguoto, rečiau – viliozinės konfigūracijos. Neryškų liaukinį komponentą paprastai sudaro pavienės gleivės produkujančių liaukų sankaupos, nors tai gali būti ir dugno liaukų epitelis.

Kiti gleivinės tipai, kurie buvo apibūdinami Barretto stemplėje, nediagnozuojami, nes juose nėra apvaliųjų ląstelių. Vienas tokios gleivinės tipas yra *modifikuota dugno arba kūno gleivinė*, kurios liaukose yra parietalinių ląstelių ir pagrindinių ląstelių, identišku ląstelėms, rastoms skrandžio kūno gleivinėje. Tačiau liaukinio komponento dydis yra mažesnis negu normaliaame skrandžio kūne, o duobelių komponentas yra pro-

porcingai didesnis. Kitas gleivinės tipas buvo įvardytas kaip *jungiamoji gleivinė*. Ši gleivinė supanašėja su skrandžio kardialine gleivine, išskyrus tai, kad liaukinis komponentas dažnai esti santykinai atrofinis (3, 6, 8, 9).

Dalinis Barretto stemplės gyjimas, kuomet cilindrinį epitelį vėl pakeičia plokščiasis epitelis, įvardytas kaip pseudoregresija. Rezidualinis cilindrinis epitelis su intestinalinėmis liaukomis ir jų kanalėliais tokiose srityse yra po plokščiuoju epitelium. Taigi šis procesas gali būti plokščiojo epitelio salelių atsiradimo šaltinis. Pseudoregresija gali būti sumažėjus skrandžio pH, po lazeriu arba po fotodinaminės abliacijos. Nežinoma, ar plokščiuoju epitelium pasidengusios Barretto stemplės displazijos ir karcinomos rizika yra tokia pati, kaip ir kitų tipų Barretto gleivinių.

### Mucino histochemija

Barretto stemplės gleivinėje tiek gastrinio tipo paviršinės ląstelės, tiek apvaliosios ląstelės egzistuoja skirtingi epitelinio mucino tipai. Mucino tipų diferenciacijai naudojamos trijų rūšių histocheminės reakcijos tipai (10, 11). Naudojant šias technikas, galima identifikuoti tris Barretto stemplės intestinalinės metaplazijos tipus. Jie yra identiški atrofino gastrito metu randamiems metaplazijos tipams (10–12).

*Visiškoji intestinalinė metaplazija* – epitelio pasikeitimai įgyja visus plonojo žarnyno epitelium būdingus požymius: apvaliasias ląsteles, absorbuojančiasias, Paneth bei endokrinines ląsteles. Nėra išbarstytų gastrinio paviršiaus tipo ląstelių. Ši metaplazija vadinama *pirmojo tipo metaplazija*.

*Nevisiškoji intestinalinė metaplazija*. Skiriami du jos tipai:

- esant antrojo tipo *nevisiškajai intestinalinei metaplazijai*, tarpinės arba gastrinio tipo paviršiaus ląstelės turi arba neutralų muciną, arba sialo muciną. Sulfatinio mucino nėra (10, 12).
- esant trečiojo tipo *nevisiškajai intestinalinei metaplazijai*, tarpinės arba gastrinio tipo paviršiaus ląstelės turi sulfatinio mucino. Jos taip pat gali turėti neutralaus mucino arba sialomucino (10, 12).

Šie skirtingi intestinalinės metaplazijos tipai susiję su displazija ir karcinoma ir gali būti naudojami kaip žymenys vertinant navikinio proceso riziką.

### Barretto stemplės biopsinė diagnostika

Barretto stemplės endoskopijos ir biopsinio tyrimo tikslas – atrinkti pacientus, turinčius didelę stemplės adenokarcinomos riziką. Biopsinė diagnozė priklauso nuo apvaliasias ląsteles turinčio cilindrinio epitelio identifikavimo endoskopiškai įtariamoms Barretto gleivi-

nės srityje. Radus vien tik apvaliųjų ląstelių, nepakanka diagnozei patvirtinti, nes šios ląstelių gastroezofaginėje srityje aptinkama 20 proc. pacientų (13–15). Todėl Barretto stemplės diagnozė priklauso nuo endoskopinių ir histologinių tyrimų koreliacijos. Labai svarbu, kad biopsija būtų paimta iš stemplės ir tiksliai būtų žinoma biopsijos vieta. Tai gali būti sudėtinga, nes dažnai endoskopo uotas nėra išitikinęs, kur yra apatinis stemplės sfinkteris. Diagnostika yra paprasta, jei ši gleivinė randama biopsuojant nuo normalios Z linijos į apatinę stemplę proksimaliai nusidriekusius rožinius liežuvius, ypač jei šie liežuviai yra daugiau nei Z linijos konfigūracija. Tais atvejais, kai apatinis sfinkteris neaiškus, tvirtinti, kad biopsija paimta iš tinkamos vietos, galima tuomet, jei histologiškai stemplės submukozinės liaukos penetruoja į cilindrinę gleivinę. Kai biopsijoje randama gastrinio tipo gleivinė be apvaliųjų ląstelių, Barretto gleivinės diagnozė atmetama. Apvaliųjų ląstelių identifikavimui nebūtina pasitelkti specialių histocheminių tyrimų mucinui nustatyti, nes šios ląstelės turi būdingų požymių įprastais būdais dažant hematoksilinu-eozinu. Pirmoje lentelėje pateikiamos diagnostinės nuorodos.

### Barretto gleivinė ir karcinoma

Adenokarcinoma yra Barretto stemplės komplikacija. Susiformavus Barretto stemplei, stemplės adenokarcinomos rizika 30–125 kartus didesnė palyginti su bendrąja populiacija (16). Ši karcinoma atsiranda tiek ilgajame, tiek trumpajame Barretto gleivinės segmente. Kad būtų identifikuota Barretto karcinoma, navikas turi rasti Barretto gleivinėje (17, 18). Pradinių epitelio pokyčių, žinomų kaip displazija, dažnai randama šalia karcinomos. Paprastai šie navikai esti išopėje. Taip pat gali atsirasti kitų didelių darinių, tokių kaip polipoidas arba infiltracija. Histologiniu požiūriu šie navikai identiškai skrandžio navikams, ypač kardiijoje randamoms adenokarcinomoms (19–21). Tai suprantama, nes Barretto, skrandžio kūno ir antrinės karcinomos daugeliu atvejų auga iš nevysiškai intestinalizuoto epitelio. Nežinoma, ar tai būdinga skrandžio kardiijos karcinomoms.

Karcinomos rizika, esant Barretto gleivinei, nėra patikimai pagrįsta. Daugumos studijų duomenimis, didžioji dalis Barretto karcinomų aptinkama kartu esant ir Barretto gleivinei. Mayo klinikos 1985 m. studijoje (1) 20 karcinomų rasta 122 pacientų, kuriems diagnozuota Barretto gleivinė, grupėje. 18 iš 20 atvejų jau pirminės apžiūros metu diagnozuota ir Barretto gleivinė, ir karcinoma. Tik dviem iš likusių 104 pacientų vėliau atsirado karcinoma. Stebint 441 pacientą vienerius metus, karcinoma diagnozuota vienam. Analogiškoje Bostono studijoje 1984 m. (22) 113 pacientų,

kuriems nustatyta Barretto gleivinė, grupėje pirminės apžiūros metu rasta 8 iš 10 karcinomų (dvi atsirado vėliau). Stebint 175 pacientus vienerius metus, karcinoma nustatyta vienam. Anglijoje atliktoje studijoje pateikiamas vienas karcinomos atvejis 56 pacientų grupėje, nors gali būti geografinių ir populiacinių skirtumų vertinant atvejus, visose šiose studijose rizika susirgti stemplės adenokarcinoma tarp pacientų su Barretto stemple 20–50 kartų didesnė (23).

Turint informaciją apie padėjusią karcinomos riziką, nežinoma, ar kiekvienas pacientas su Barretto gleivine turėtų būti tiriamas dėl karcinomos. Taip pat nežinomas Barretto stemplės paplitimas. Barretto gleivinė yra postrefliuksinė pasekmė, taigi rėmuo yra būdingas reflukso simptomas. Tačiau rėmuo yra ir labai bendras simptomas. Vienos iš studijų nustatyta, kad Barretto gleivinė atsiranda esant ilgalaikiam rėmeniui (24). Deja, daugeliui pacientų su Barretto gleivine nėra būdingų simptomų ir tokie pacientai gali neturėti skundų (1, 25). Jie nebus identifikuoti jokioje studijoje. Jų identifikavimas vien tik JAV sudarytų per didelį tiriamųjų skaičių (24). Būtų idealu identifikuoti specifinį didelės rizikos pacientų pogrupį, kur būtų lengviau atlikti stebėjimus. Tačiau tokios grupės identifikuoti nėra galimybės remiantis tik klinikiniais požymiais.

Naujausios studijos analizuoja įvairius intestacinės metaplazijos tipus ir jų panaudojimą nustatant didelės rizikos populiaciją. Pasiūlyta, kad trečiojo tipo nevysiška intestacinė metaplazija su sulfatinės rūgšties gleivėmis tarpinėse arba gastrinio tipo paviršiaus ląstelėse padeda identifikuoti didelės rizikos stemplę. Apskritai šis metaplazijos tipas susijęs su karcinoma. Tačiau ji taip pat dažnai atsiranda pacientams su Barretto gleivine be šio tipo metaplazijos. Dar daugiau – ji gali egzistuoti labai netolygiai pasiskirsčiusi, todėl į biopsijos pavyzdžius gali ir nepatekti. Todėl didelės rizikos grupės identifikavimas, pagrįstas sulfatinio mucino nustatymu tarpinėse ląstelėse rezultatais, gali būti tiek per daug sureikšmintas, tiek per daug nuvertintas.

Kuo ilgesnis Barretto gleivinės segmentas, tuo didesnė karcinomos rizika. Viena iš Anglijoje atliktų studijų teigia, kad pacientams su ilgu Barretto gleivinės segmentu yra didesnė displazijos ir karcinomos rizika negu turintiems trumpą segmentą (8). Kita studija JAV teigia, kad kuo didesnis Barretto gleivinės plotas, tuo didesnis displazijos plotas, tačiau displazijos plotas neturi ryšio su karcinomos rizika (26). Tai gali būti tiesa, tačiau nežinoma, ar yra Barretto gleivinės ploto dydžio ryšys su karcinomos rizika (2, 27).

Nei pagal klinikinius, nei pagal histologinius požy-

mius nepavyko identifikuoti didelės rizikos grupės pacientų su Barretto gleivine, kuriuos būtina stebėti dėl karcinomos ar ją sukeliančių pakitimų. Taigi, kai kurių centrų duomenimis, Barretto gleivinė yra per daug su-reikšminta ir vien jos buvimas nėra indikacija paciento stebėjimui. Kitų nuomone, Barretto gleivinė traktuojama kaip gleivinės pažeidimas, kurį reikia stebėti.

Stebėjimo programos tikslas – identifikuoti pacien-tus, kuriuos gydant galima išvengti neoplastinių komp-likacijų. Žinoma, jog iki adenokarcinomos vystymosi Barretto gleivinėje vyksta morfologiškai identifikuo-jami histologiniai pokyčiai, priskiriami mažo laipsnio ir didelio laipsnio displazijai, todėl vienas iš pacientų stebėjimo tikslų yra aptikti šiuos ikiinvazinius pakiti-mus kaip galimos invazinės karcinomos požymį ir juos gydyti kuo anksčiau. Kitas tikslas – identifikuoti karci-nomas, kai jos yra minimaliai invazinės ir gydyti jas šios stadijos.

Ikiinvazinių neoplastinių pakitimų Barretto glei-vinėje histologija ir jų terminologija yra analogiškos naudojamoms kolito displazijos atveju (28). Terminas „displazija“ neabejotinai reiškia neoplastinį epitelį. Tokio epitelio ląstelės branduolio apimtis, lyginant su citoplazmos tūriu, yra padidėjusi, matomas branduolio hyperchromatizmas, padidėjęs mitozų skaičius, bran-duolių ir ląstelių atsisluoksniavimas, sumažėjęs cito-plazmų brendimas ir mažesnė gleivių gamyba, kartais branduolio pleomorfizmas. Pagal tokį vertinimą bet koks darinys Barretto gleivinėje, panašus į adenoma-tozinį arba displastinį epitelį, kuris aptinkamas skran-dyje, dvylikapirštėje žarnoje arba storžarnėje, yra Barretto displazijos spektro dalis. Storžarnei epitelio displazijai įvertinti vartojami mažo laipsnio ir didelio laipsnio displazijos terminai rodo, kad mažo laipsnio displazijoje epitelis yra panašus į normalų, branduolio ir citoplazmos pakitimai yra mažesnio laipsnio; didelio laipsnio displazijoje epitelis pasižymi didesniais bran-duolio nukrypimais, prastesne citoplazmine branda,

dažnai labiau netvarkinga architektūra.

Klasifikuojant epitelio pokyčius pacientams, ser-gantiems opiniu kolitu, išskiriama ne tik mažo laipsnio ir didelio laipsnio displazijos, tačiau ir grupė epitelinių pokyčių, kurie nėra akivaizdžiai displastiniai arba re-generaciniai. Šie epiteliai įvardijami kaip *neapibrėžta displazija* (28). Barretto gleivinės atveju didelio laips-nio displazijos epitelis paprastai lengvai identifikuo-jamas. Mažo laipsnio displazinius pokyčius nustatyti sunkiau. Grupės patologijos ekspertų nuomone, Bar-retto gleivinėje atskirti mažo laipsnio displaziją nuo atipiškai regeneruojančio epitelio yra sunkiau negu storžarnės gleivinėje (29). Didelė dalis Barretto glei-vinės turi regeneruojantį epitelį, greičiausiai kaip tebe-vykstančių pokyčių pasekmę. Histologiniai regene-ruojančio epitelio požymiai kartais gali supanašėti su atipiškumu displastiniame epitelyje, todėl ypač mažo laipsnio displazijos atveju šie du variantai ne visada atskiriami. „Neapibrėžtos displazijos“ terminas yra vartojamas identifikuojant epitelį, kuriame ir toks atskyrimas neįmanomas (2 lentelė).

Kiekviena stebėjimo programa privalo turėti galu-tinį tašką (*end-point*). Kai kuriuose centruose pacien-tams su Barretto gleivine indikacija stemplės rezekcijai yra invazinės adenokarcinomos identifikavimas. Ir tai yra aiškus *end-point*. Tačiau daug centrų vadovaujasi nuomone, kad būtent didelio laipsnio displazija jau yra indikacija operacijai (kai kuriose studijose teigiama, kad, aptikus didelio laipsnio displaziją, apie 30 proc. tikėtina invazinė karcinoma) (20). Tačiau dar kitose studijose, kur atlikti dažnesni endoskopiniai tyrimai, keletas didelio laipsnio displazijų buvo gydomos įvai-riais abliacijų būdais (30). Šiuose centruose indikacija rezekcijai yra karcinoma, pažeidžianti *lamina propria*. Taigi indikacijos rezekcijai atskiruose centruose skiriasi ir nėra bendro sutarimo dėl *end-point*.

Deja, trūksta stebėjimo standartų. Pavyzdžiui, jokie standartai nenurodo, kaip dažnai pacientui turi būti

### 1 lentelė. Barretto gleivinės diagnostavimas

Histologiniai ir endoskopiniai požymiai	Diagnozė
Cilindrinis epitelis su apvaliosiomis ląstelėmis <ul style="list-style-type: none"> <li>• daugiau kaip 3 cm distalinėje stemplėje</li> <li>• mažiau kaip 3 cm distalinėje stemplėje</li> </ul>	Barretto gleivinė, ilgasis segmentas Berretto gleivinė, trumpasis segmentas
Cilindrinis epitelis su apvaliosiomis ląstelėmis kardioezofaginėje jungtyje	Apvaliosios ląstelės kardijos srityje
Kardijos arba kūno tipo skrandžio gleivinė be apvaliųjų ląstelių iš distalinės stemplės	Barretto gleivinės nėra, arba kardija, arba stemplinės angos išvarža

2 lentelė. Epitelio displastiniai pakitimai Barretto stemplėje

Pakitimas	Rekomenduojami veiksmai
Displazijos nėra	Ignoruoti? Tęsti stebėjimą?
Neapibrėžta displazija	Stebėti trumpesniais intervalais
Displazija yra <ul style="list-style-type: none"> <li>• mažo laipsnio</li> <li>• didelio laipsnio</li> </ul>	Stebėti trumpesniais intervalais Stebėti labai trumpais intervalais? Rezekcija?
Karcinoma gleivinėje ( <i>lamina propria</i> invazija)	Rezekcija

atliekama ezofagoskopija ir biopsija, keli ir iš kokių sričių turi būti paimiti biopsijos pavyzdžiai. Kai kurie patologai mano, kad šepetėlinių citologinių pavyzdžių tyrimas papildomai su biopsijų pavyzdžiais didina diagnostikos tikslumą (31). Displazija ir *carcinoma in situ* gali būti aptinkamos tiek normaliai, tiek ir nenormaliai atrodančioje gleivinėje, todėl dažnai nėra jokių endoskopinių požymių, iš kur reikėtų imti biopsiją (32).

Viena iš rekomendacijų – imti biopsiją „keturių kvadrantų“ būdu išilgai gleivinės ploto kas 2 cm kaip ir kitų endoskopiškai randamų pakitimų atvejais. Vistik, jei biopsijoje ir randama didelio laipsnio displazija, tinkamiausias biopsavimo būdas tebėra neaiškus. Ar derėtų patologui ekspertui pakartotinai patikrinti kiekvieną didelio laipsnio displazijos diagnozę? Kai kurių autorių nuomone – taip (5, 32). Ar didelio laipsnio displazija yra indikacija stemplės rezekcijai? Ar derėtų patikrinimo intervalus trumpinti ir pakartotinai imti biopsijas bei citologinius tyrimus, jei stemplės rezekcija nedaryta, ir kas turėtų nurodyti intervalų trukmę? Ką derėtų daryti pacientams, kuriems nustatoma mažo laipsnio displazija? Ar dėl šio pakitimo reikia trumpinti patikrinimo intervalus? Kai kurios mažo laipsnio displazijos virsta didelio laipsnio displazijomis: kurios iš jų? Kiek ilgai trunka šis procesas? Iki dabar į šiuos klausimus neatsakyta, duomenys vis dar neįtikinami.

Žinoma, kad daug žmonių kenčia rėmens graužimą. Tačiau tiek besiskundžiantiems, tiek neturintiems šių skundų trumpasis Barretto gleivinės segmentas atsiranda vienodai. Dar neidentifikuotas klinikinių ir histologinių požymių rinkinys, kuriuo remiantis galima atrinkti didelės rizikos karcinomos klinikinę grupę tarp turinčių Barretto gleivinę pacientų. Neaišku, kokius veiksmus sąlygos rasti biopsiniai pakitimai. Kai kuriuose centruose aiškiai patvirtinta didelio laipsnio cilindrinė displazija dėl galimo jos netikėto virstimo adenokarcinoma yra indikacija rezekcijai. Kituose centruose rezekcija atliekama tik tada, kai nustatoma invazinė karcinoma (32).

*Ryšys tarp Barretto karcinomos ir kitų adenokarcinomų ties kardioezofagine jungtimi.* Barretto karcinoma yra tik viena iš adenokarcinomų, atsirandančių ties kardioezofagine jungtimi. Identiškos karcinomos aptinkamos kardijos gleivinės skrandžio pusėje – jos vadinamos kardijos karcinomomis (3, 21, 33). Yra ir tokių adenokarcinomų, kurios apima visą kardioezofaginę jungtį ir neturi aiškos Barretto gleivinės bei displazijos nei stemplės, nei skrandžio pusėje. Šios karcinomos sudaro neaiškos kilmės kardioezofaginės jungties karcinomų grupę. Daugiau kaip 90 proc. šioje srityje atsirandančių karcinomų gali būti priskiriamos arba Barretto, arba kardijos tipui. Likusios 10 proc. klasifikuojamos kaip neaiškos kilmės kardioezofaginės jungties karcinomos (34).

Karcinomos, kurių randasi skrandžio kardijoje, yra kiek sunkiau nustatomos negu esančios Barretto gleivinėje. Taip yra dėl to, kad kardijos gleivinės plotas gali būti neprognozuojamai mažas. Iš esmės kardijos sritis apima nuo 1 iki 2 cm po kardioezofagine jungtimi. Jos gleivinė yra cilindrinė ir beveik identiška randamai skrandyje distaliau. Karcinoma gali būti identifikuojama kaip kardijos karcinoma, jei auga tiksliai po ezofagogastrine jungtimi, vyrauja būtent šioje srityje, pakeičia visą kardijos gleivinę arba jos didumą ir nepaliečia skrandžio distaliau. Idealu, jei displazija kardijos gleivinėje aptinkama pradinių stadijų, tačiau dažniausiai čia aptinkamos įsisenėjusios karcinomos. Įprasta rasti displaziją Barretto gleivinėje Barretto karcinomos pakraštyje, tačiau įprasta identifikuoti kardijos displaziją esant kardijos karcinomai – tai nustatoma tik 10 proc. atvejų (21). Kardijos karcinomos kilmė nežinoma. Manyta, kad pradžia yra intestinalinė metaplazija, bet tam trūksta įrodymų. Be to, kaip anksčiau buvo minėta, apvaliųjų ląstelių buvimas kardijoje yra įprastas.

Kardijos karcinomos turi tendenciją išopėti su gruoblėtais kraštais. Šis kompleksas išsidėsto kardioezofaginėje angoje. Kartais šios karcinomos kardioezofaginėje jungtyje auga skersai ir plinta stemplės plokšč-

čiojo epitelio kryptimi.

Kaip minėta, remiantis didesniais ar mažesniais požymiais, nėra reikšmingo skirtumo tarp Barretto ir kardijos karcinomų.

Su kardijos karcinomomis susiję epidemiologiniai faktoriai atskirose studijose yra skirtingi greičiausiai dėl geografinių ir (arba) įvardytų skirtumų. Tiek turintys Barretto karcinomą, tiek turintys kardijos karcinomą tikriausiai buvo baltaodžiai, tačiau neaišku, ar kardijos karcinoma yra reflukso pasekmė, ar svarbūs kiti faktoriai. Kai kuriose studijose kardijos karcinoma labiau susijusi su alkoholinių gėrimų vartojimu ir (arba) rūkymu negu Barretto karcinoma (21, 34, 35), tačiau kitose studijose to nenurodoma (3, 33, 36, 37). Kitose studijose teigiama priešingai – Barretto karcinoma

atsiranda pacientams, turintiems Barretto gleivinę, įskaitant ir stemplinės angos išvaržas, tačiau beveik pusė pacientų nei rūkė, nei vartojo alkoholinių gėrimų (34). Daug prieštaravimų gali būti paaiškinta kriterijų vartojimu: kardioezofaginės jungties srities karcinomos priskyrimo kardijai arba stemplei kriterijai atskirose studijose iš tikrųjų buvo skirtingi. Be to, ir kiti faktoriai (pvz., aplinkos) taip pat galėjo turėti įtakos epidemiologiniams skirtumams.

### Išvada

Ieškant Barretto stemplės problemos sprendimų, išlieka daug histologinės ir endoskopinės diagnostikos, pacientų atrankos ir stebėjimo, indikacijų gydymo metodams nustatymo ir kitų neaiškumų.

## Barrett's esophagus: a review

Aleksandras Bagajevas, Vidmantas Žindžius  
*Klaipėda Hospital, Lithuania*

**Key words:** Barrett's esophagus, carcinoma of esophagus.

**Summary.** Evolved Barrett's esophagus may cause 30–125 times higher risk of carcinoma of esophagus in those patients compared to general population. Therefore, patients having Barrett's esophagus require special care as well as timely and adequate treatment. New methods of early treatment were developed (photodynamic therapy, argon plasma coagulation, multipolar electrocoagulation, etc.). However, problems of histological and endoscopic diagnosis, patients' selection and observation, determination of indications treatment methods, etc. still remain.

Correspondence to V. Žindžius, Klaipėda Hospital, Liepojos 41, 5808 Klaipėda, Lithuania. E-mail: [vz@delfi.lt](mailto:vz@delfi.lt)

### Literatūra

1. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985;3(3):857.
2. Robertson CS, Mayberry JF, James PD, et al. Value of endoscopic surveillance in the early detection of malignant changes in Barrett's esophagus (abstract). *Gut* 1987;28:1379.
3. Thompson JJ, Zinsser KR, Enterline HT. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1983;14:42.
4. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992;103:1241.
5. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, et al. Adenocarcinomas and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927.
6. Jabbari M, Goresky CA, Lough J, et al. The inlet patch: Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985;89:352.
7. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982.
8. Ifthikhar SY, James PD, Steele RJC, et al. Length of Barrett's esophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992;33:1155.
9. Rosenberg JC, Budev H, Edwards RC, et al. Analysis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus utilizing a staging system. *Cancer* 1985;55:1353.
10. Jass JR. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus: a retrospective study. *J Clin Pathol* 1981; 34:866.
11. Lee RG. Mucins in Barrett's esophagus: a histochemical study. *Am J Clin Pathol* 1984;81:500.
12. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incompletesulphomucin – secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985;26:1319.
13. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia. The role of gastroesophageal reflux and H. pylori. *Gastroenterology* 1998;114: 633.
14. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277.

15. Spechler SJ. Endoscopic surveillance for patients with Barrett's esophagus: Does the cancer risk justify the practice? (Editorial). *Ann Intern Med* 1987;106:902.
16. Bieronienė D. *Gastroenterologija. (Gastroenterology.)* Vilnius; 2001. p. 24.
17. Clark GW, Ireland AP, Peters JH, et al. Short segment Barrett's esophagus: A prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *J Gastrointest Surg* 1997;1:113.
18. Rothery GA, Patterson JE, Stoddard CJ, et al. Histological and histochemical changes in the columnar lined (Barrett's) oesophagus. *Gut* 1986;27:1062.
19. Gillen P, Keeling P, Hennessy TPJ. Barrett's esophagus. Risk factors for malignancy (abstract). *Gut* 1987;28:1379.
20. Hamilton SR, Smith RRI. The relationship between columnar epithelial dysplasias and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987;87:301.
21. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, et al. Clinical epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984;86:461.
22. Smith RRI, Hamilton SR, Boitnott JK, et al. The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus: a clinicopathologic study of 26 patients. *Am J Surg Pathol* 1984;8:563.
23. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362.
24. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus: a prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118.
25. Cameron AJ, Zinmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. *Gastroenterology* 1990;99:918.
26. McArdle JE, Lewin KJ, Randzil G, Weinstein W. Distribution of dysplasia and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1992;23:479.
27. Reid BJ, Rubin CE. When is the columnar-lined esophagus premalignant? (abstract). *Gastroenterology* 1985;88:1552.
28. Riddel RH, Goldman H, Ransohoff DE, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931.
29. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476.
30. Levine DS, Haggitt RC, Blount PI, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate High-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40.
31. Geisinger KR, Teot LA, Richter JE. A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer* 1992;69:8.
32. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 1988;94:81.
33. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency. *Hum Pathol* 1986;17:284.
34. Appelman HD, Kalish RJ, Clancy PE, et al. Distinguishing features of adenocarcinoma in Barrett's esophagus and in the gastric cardia. In: Spechler SJ, Goyal RK. *Barrett's esophagus: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Elsevier; 1985. p. 167.
35. Rios-Castelanos E, Sitas F, Sheperd NA, Jewell DP. Changing pattern of gastric cancer in Oxfordshire. *Gut* 1992;33:1312.
36. Gray JJ, Coldman AJ, MacDonald WC. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1992;69:2227.
37. Palli D, Bianchi S, Decarli A, et al. A case-control study of cancers of the gastric cardia in Italy. *Br J Cancer* 1992;65:263.

*Straipsnis gautas 2003 09 10, priimtas 2003 11 05*

*Received 10 September 2003, accepted 5 November 2003*