Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»

На правах рукописи

МАСЛЁНКИНА Ксения Сергеевна

Морфологическая неоднородность и иммуногистохимические особенности пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода при оценке потенциала малигнизации

14.03.02 – Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: проф., д.м.н. Михалева Людмила Михайловна

Москва, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	введение	5	
1	Глава 1. Клинические, патоморфологические и		
	иммуногистохимические аспекты дисплазии и малигнизации при	16	
	пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального	10	
	отдела пищевода. Обзор литературы		
1.1	Пищевод Барретта и цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела	16	
	пищевода: определение и патоморфологическая диагностика	10	
1.2	Клинико-морфологический подход к диагностике пищевода Барретта и	17	
	цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода	1/	
1.2.1	Морфологические различия бокаловидных и псевдобокаловидных клеток	19	
1.3	Типы метаплазии дистального отдела пищевода: морфологическая	20	
1.5	характеристика и иммуногистохимический профиль	20	
1.3.1	Распределение разных типов метаплазии вдоль сегмента метаплазии	21	
1.0.1	дистального отдела пищевода и в динамике		
1.3.2	Кишечная метаплазия как фактор риска развития дисплазии и	23	
1.3.2	аденокарциномы пищевода	20	
1.4	Патогенез и вероятные источники происхождения метаплазии при	25	
	пищеводе Барретта	20	
1.4.1	Молекулярно-генетические аспекты канцерогенеза при пищеводе Барретта	27	
1.5	Морфологическая диагностика наличия и степени дисплазии при пищеводе	30	
	Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода	50	
1.5.1	Кишечный и фовеолярный фенотип дисплазии при пищеводе Барретта и	34	
1.3.1	цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода	54	
	Иммуногистохимические маркеры, применяемые в диагностике наличия и		
1.5.2	степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной	37	
	метаплазии дистального отдела пищевода		
1.6	Заключение	42	
2	Глава 2. Материалы и методы исследования	43	
2.1	Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	44	
2.2	Гистологический и иммуногистохимический методы	46	
2.3	Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров	47	

2.4	Морфометрический подсчет бокаловидных клеток	47	
2.5	Статистическая обработка данных	48	
3	Глава 3. Результаты собственного исследования	49	
	Дифференциальная диагностика пищевода Барретта и цилиндроклеточной		
3.1	метаплазии дистального отдела пищевода при малом числе	49	
	бокаловидных/наличии псевдобокаловидных клеток		
3.2	Клинико-морфологическая характеристика пациентов с цилиндроклеточной	57	
	метаплазией дистального отдела пищевода	51	
33	Клинико-морфологическая характеристика пациентов с пищеводом	60	
5.5	Барретта		
	Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных		
34	клеток у пациентов с метаплазией пищевода < 1 см над ГЭП, с коротким и	70	
5.1	длинным сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	/0	
	дистального отдела пищевода		
3.4.1	Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных	71	
5.1.1	клеток у пациентов с метаплазией пищевода <1 см от ГЭП	/1	
	Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных		
3.4.2	клеток у пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта и	74	
	цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода		
	Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных		
3.4.3	клеток у пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта и	77	
	цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода		
344	Сравнительная клинико-морфологическая характеристика пациентов с	79	
5.1.1	разной длиной сегмента метаплазии	17	
	Клинико-морфологическая характеристика пациентов с дисплазией при		
3.5	пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела	82	
	пищевода		
	Результаты иммуногистохимического определения фенотипа дисплазии при		
3.5.1	пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела	90	
	пищевода		
3.5.2	Результаты применения иммуногистохимических маркеров для уточнения		
	наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной	99	
	метаплазии дистального отдела пищевода		
3.5.2.1	Значение характера экспрессии р53 для диагностики наличия и степени	100	

	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	
	дистального отдела пищевода	
	Значение характера экспрессии p16 для диагностики наличия и степени	
3.5.2.2	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	102
	дистального отдела пищевода	
	Значение уровня экспрессии Кі67 для диагностики наличия и степени	
3.5.2.3	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	104
	дистального отдела пищевода	
	Значение уровня экспрессии cyclin D1 для диагностики наличия и степени	
3.5.2.4	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	106
	дистального отдела пищевода	
	Значение типа экспрессии β-catenin для диагностики наличия и степени	
3.5.2.5	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	108
	дистального отдела пищевода	
	Значение уровня экспрессии AMACR для диагностики наличия и степени	
3.5.2.6	дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии	110
	дистального отдела пищевода	
4	Глава 4. Обсуждение результатов исследования	113
5	выводы	136
	Практические рекомендации	137
	Список сокращений	138
	Список литературы	140

введение

Актуальность темы исследования

мире отмечен рост заболеваемости В настоящее время во всем аденокарциномой пищевода (АКП), который, по статистическим оценкам, будет 2030 года [70]. Наибольшая распространенность АКП продолжаться до наблюдается в Великобритании, Нидерландах, Ирландии, Исландии и Новой Зеландии [69]. Ежегодный прирост АКП составляет от 3,5% в Шотландии до 8,1% в штате Гавайи [113,175]. В связи с этим в 2018 году рак пищевода в мире занял 7 место по заболеваемости и 6 место по смертности среди всех злокачественных новообразований [82,116,319]. АКП имеет неблагоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость пациентов составляет всего 9,2-20% [15,66,179,262]. В связи с этим особенно актуальна эндоскопическая и патоморфологическая диагностика предопухолевых заболеваний пищевода.

Пищевод Барретта (ПБ) является факультативным предраковым заболеванием дистального отдела пищевода. В 95-97% случаев АКП развивается фоне ΠБ [24,46]. Поэтому большое значение приобретает именно на патоморфологическая диагностика ПБ с прицельным вниманием на наличие дисплазии и стратификация риска опухолевой прогрессии у пациентов с ПБ. Своевременная диагностика ПБ, программы эндоскопического наблюдения и канцеропревенции у пациентов с ПБ имеют цель первичной профилактики АКП [22,27,29,317].

По некоторым оценкам, ПБ встречается у 1,3-2% от общей популяции [252,326]. 10-15% ΠБ развивается как осложнение пациентов y с гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [33,150,264]. В мета-анализе 2020 года распространенность ПБ в мире составила 0,82% от общей популяции и 4,53% пациентов с ГЭРБ [192]. По данным Василевского и соавторов [14], в Ленинградской области ΠБ 0.83% встречается В всех эзофагогастродуоденоскопических (ЭГДС) исследований. В республике Хакасия распространенность ПБ составила 1,2% [12,57], в Сибири – 1,5-2,1% [56]. Оценка истинной распространенности ПБ сложна, т.к. у части пациентов заболевание

протекает бессимптомно. Кроме того, сложности в диагностике и оценке заболеваемости связаны с тем, что до сих пор в мире нет единого определения ПБ.

Международный консенсус ВОВ САТ определяет ПБ как любой тип цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода (ЦМДОП) с указанием в гистологическом заключении типа метаплазии [78], по рекомендациям Американского общества гастроэнтерологов [264] и Российского общества патологоанатомов [46] для диагностики ПБ необходимо наличие именно кишечной метаплазии (КМ), поскольку КМ является доказанным фактором риска малигнизации.

В настоящее время ведутся дискуссии о том, является ли роль КМ исключительной при канцерогенезе или другие типы ЦМ могут вносить свой вклад в развитие дисплазии и АКП. Эпидемиологические данные указывают на то, что частота опухолевой прогрессии выше у пациентов с КМ (0,38% в год) по сравнению с пациентами с ЦМ (0,07% в год) [79]. В других исследованиях частота развития АКП у пациентов с КМ и ЦМ статистически не различалась [125,162]. Takubo et al. [294] показали, что более чем у 70% пациентов с миниатюрной (менее 20 мм) АКП предшествующим изменением была ЦМДОП. Watanabe et al. [312] выявили, что желудочный фенотип (экспрессия MUC5A и MUC6 при негативной экспрессии маркеров кишечной дифференцировки) чаще обнаруживается при мелких размерах АКП. По данным Lavery et al. [176], малигнизация может происходить в ЦМДОП кардиального типа без экспрессии CDX2. В то же время высокая плотность бокаловидных клеток (БК) при КМ может играть защитную роль и снижает риск развития АКП [174,259,285]. Вероятно, в ДОП существует два независимых пути канцерогенеза: кишечный и фовеолярный [104,166].

Частота развития АКП у пациентов с ПБ без дисплазии составляет 0,12-0,33% в год [79,105,145]. Вероятность развития АКП возрастает с увеличением длительности наблюдения: 0,19% в первые 5 лет с момента установления диагноза ПБ и 0,63% через 20 лет наблюдения [172]. У пациентов с дисплазией низкой степени (low-grade дисплазия, LGD) частота развития АКП составляет от

0,76 до 28% в год [79,109,110]. А у пациентов с дисплазией высокой степени (high-grade дисплазия, HGD) на фоне ПБ риск малигнизации составляет 2,3-19% случаев в год [247,265]. В исследовании Montgomery et al. [206] частота развития АКП у пациентов с HGD составила 60% при медиане наблюдения за пациентами 7 месяцев.

В связи с разным риском прогрессии у пациентов с LGD и HGD на фоне ПБ и ЦМДОП, тактика ведения этих пациентов различна: при LGD показана медикаментозная терапия ингибиторами протоновой помпы и выполнение повторной ЭГДС с взятием биопсии, при HGD рекомендовано выполнение радиочастотной абляции слизистой оболочки пищевода [1,25,78,120,264].

Патоморфологическая диагностика дисплазии при ПБ требует опыта и часто вызывает разногласия среди патоморфологов [161,164,204,206]: при использовании одинаковых диагностических критериев коэффициент согласия в отношении наличия и степени дисплазии остается низким. В связи с этим в мире ведутся исследования по разработке панели иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для оптимизации диагностики наличия и определения степени дисплазии.

Степень разработанности темы исследования

Патоморфологическая диагностика дисплазии и дифференциальная диагностика степени дисплазии при ПБ и ЦМДОП представляет важную задачу, поскольку схема эндоскопического наблюдения и лечения пациентов с ПБ и ЦМДОП без дисплазии, с LGD и HGD принципиально разная.

Однако зачастую патоморфологическая диагностика наличия и определение степени дисплазии в материале эзофагогастробиоптатов слизистой оболочки пищевода представляет значительные трудности. Отдельные иммуногистохимические маркеры показали эффективность при диагностике дисплазии, но все они имеют свои ограничения по чувствительности и специфичности. В настоящее время панель иммуногистохимических маркеров,

позволяющая оптимизировать диагностику наличия и степени дисплазии, не разработана.

В литературе есть единичные работы, посвященные определению иммунофенотипа дисплазии при ПБ и ЦМДОП. Именно иммунофенотип дисплазии позволяет проследить фовеолярный и кишечный пути канцерогенеза и способствует углубленному изучению патогенеза развития дисплазии при ПБ и ЦМДОП.

Цель исследования

Охарактеризовать морфологические особенности и иммуногистохимический профиль пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода в условиях наличия и отсутствия дисплазии.

Задачи исследования

1. Провести клинико-морфологическое сопоставление и морфометрическое исследование биоптатов с пищеводом Барретта и цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода в зависимости от длины сегмента метаплазии.

2. Провести клинико-морфологическое сопоставление и морфометрическое исследование биоптатов с пищеводом Барретта и цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода при наличии и отсутствии дисплазии.

3. Определить иммунофенотип при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода при наличии и отсутствии дисплазии с помощью маркеров желудочной (MUC5AC и MUC6) и кишечной дифференцировки (MUC 2).

4. Определить значение иммуногистохимического исследования с маркерами p53, p16, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR в оценке дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода.

Разработать 5. клинико-морфологического алгоритм И иммуногистохимического исследования при пищеводе Барретта И цилиндроклеточной метаплазии дистального пищевода отдела при наличии/отсутствии дисплазии.

Научная новизна

На основании проведенного клинико-морфологического анализа оценена частота встречаемости пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода при разной длине сегмента метаплазии.

Проведена комплексная морфометрическая оценка содержания бокаловидных клеток при пищеводе Барретта без дисплазии и выявлена корреляционная связь морфометрических параметров с длиной сегмента метаплазии; у пациентов с пищеводом Барретта с наличием дисплазии такая связь не прослеживается.

Дана морфологическая и иммуногистохимическая характеристика low-grade и high-grade дисплазии кишечного и фовеолярного типа при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода, а также показана связь типа дисплазии с плотностью бокаловидных клеток.

Разработана панель иммуногистохимических маркеров, оптимизирующая диагностику пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода при наличии и отсутствии дисплазии.

Теоретическая и практическая значимость

• Результаты проведенного комплексного клинико-морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования способствуют расширению представлений о патоморфологии пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода, определению критериев дифференциальной диагностики этих заболеваний и уточнению механизмов развития дисплазии и малигнизации.

• Установлена прямая корреляционная связь между эндоскопическими параметрами, определяющими протяженность сегмента метаплазии, и морфометрическими показателями, характеризующими содержание бокаловидных клеток (общим числом, плотностью БК и относительным числом крипт, содержащих бокаловидные клетки) в биоптатах дистального отдела пищевода при пищеводе Барретта.

• Установлена диагностическая значимость иммуногистохимических маркеров для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода: показано, что в ряду пищевод Барретта и цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода без дисплазии – LGD – HGD увеличивается экспрессия маркеров p53, Ki67, cyclin D1 и AMACR. Экспрессия β-catenin меняется с мембранной при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии и LGD до цитоплазматической и ядерной при HGD.

• Разработана панель иммуногистохимических маркеров, которая повышает точность диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода, что позволяет стратифицировать риск малигнизации и оптимизировать лечебную тактику с учетом потенциального развития аденокарциномы пищевода.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии с увеличением длины сегмента нарастает общее число и плотность бокаловидных клеток (коэффициент ранговой корреляции Спирмена общим между числом бокаловидных клеток и длиной циркулярного сегмента составил 0,67, а между общим числом бокаловидных клеток и длиной максимального участка метаплазии 0,64, p<0,0001; коэффициент ранговой корреляции Спирмена между плотностью бокаловидных клеток и длиной циркулярного сегмента составил 0,62, а между плотностью бокаловидных клеток и длиной максимального участка метаплазии 0,60, p<0,0001).

2. При пищеводе Барретта И цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода реализуются два пути канцерогенеза: кишечный и фовеолярный, что проявляется четко прослеживаемыми морфологическими особенностями дисплазии и наличием двух иммунофенотипов дисплазии. При пищеводе Барретта дисплазия выявляется значительно чаще, чем при цилиндроклеточной метаплазии пищевода желудочного типа (точный критерий Фишера, p = 0,0007).

3. Наибольшее значение для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода имеет иммуногистохимическое исследование с маркерами p53, Ki67 и cyclin D1, экспрессия которых градуально нарастает в ряду: отсутствие дисплазии – low-grade дисплазия – high-grade дисплазия. А для дифференциальной диагностики между low-grade и high-grade дисплазией, помимо перечисленных маркеров, информативно иммуногистохимическое исследование с β-catenin и AMACR.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено на биопсийном материале от 139 пациентов в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст 55,94±17,97 лет) в период с января 2018 по декабрь 2020 гг. в ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

Для проведения клинико-морфологического сравнительного анализа были сформированы следующие группы:

1. Пациенты с пищеводом Барретта без дисплазии (n = 50).

2. Пациенты с цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода без дисплазии (n = 43).

3. Пациенты с пищеводом Барретта и цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода с low-grade и high-grade дисплазией (n = 18).

 Пациенты с цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода <1 см от ГЭП (n = 28).

Для выявления взаимосвязи между длиной сегмента метаплазии и морфологическими особенностями пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода были сформированы следующие группы:

1. Пациенты с цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода <1 см от ГЭП (n = 28).

2. Пациенты с коротким сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода (n = 75).

3. Пациенты с длинным сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода (n = 36).

Экспрессию иммуногистохимических маркеров для уточнения наличия и степени дисплазии сравнивали между 3 группами:

1. Пациенты с пищеводом Барретта и цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода без дисплазии

2. Пациенты с low-grade дисплазией

3. Пациенты с high-grade дисплазией.

Методы исследования

1. Клинико-эндоскопический метод:

 Оценка демографических данных пациентов (пол, возраст), клинической картины и данных эзофагогастродуоденоскопии.

2. Гистологический метод:

 Окраска срезов эзофагогастробиоптатов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим.

3. Иммуногистохимический метод:

– Оценка экспрессии маркеров MUC2, MUC5A и MUC6 для определения иммунофенотипа метаплазии дистального отдела пищевода.

 Оценка экспрессии маркеров p53, p16, Ki67, циклина D1, β-катенина и AMACR для уточнения наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода.

4. Морфометрический метод:

 количественная оценка полученных иммуногистохимических реакций с использованными антителами.

 количественная оценка общего числа, плотности бокаловидных клеток и относительного числа крипт, содержащих бокаловидные клетки, в эзофагогастробиоптатах пациентов с пищеводом Барретта.

5. Статистический метод:

– Статистическая обработка данных производилась с учётом типа переменных и характера распределения непараметрическими методами (ранговый коэффициент корреляции Спирмена, точный критерий Фишера, отношение шансов, U-критерий Манн-Уитни). Различия считались статистически значимыми при р <0,05. Количественные данные представляли в виде М ± m, где М – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность среднего, а также в виде Ме (L-H), где Ме – медиана, L – 25 нижний квартиль, H – 75 верхний квартиль.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы». Разработанная панель иммуногистохимических маркеров применяется для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода. Для диагностики пищевода Барретта при неоднозначной морфологической картине используется иммуногистохимическое исследование с MUC2.

Степень достоверности работы

Достоверность результатов обеспечивается последовательным и логичным изложением задач исследования и их решением, использованием комплекса современных методов, достаточным объемом данных для каждой исследуемой группы и количеством групп сравнения, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении их с данными современной литературы.

Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждались на следующих конференциях: 31st European Congress of Pathology (сентябрь 2019), на образовательном форуме International Educational Endoscopy Video Forum (ноября 2019), 4th Teleconference of Japan-Russia between Pirogov Russian National Research Medical University and Oita University: Difficult cases in Endoscopy (декабрь 2019), «I Крымском форуме «Онкология, патоморфология и патофизиология: от теории к практике»» (октябрь 2020 г.), на Конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (ноябрь 2020 г.), 32nd Congress of the ESP and XXXIII International Congress of the IAP (декабрь 2020), XII Съезде онкологов и радиологов стран CHГ

и Евразии им. Н.Н.Трапезникова (апрель 2021), на межлабораторной конференции ФГБНУ НИИ морфологии человека (апрель 2021).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в сборе литературных данных, их анализе и обобщении, сборе материала, диагностике, анализе, получении данных, проведении морфометрии содержания бокаловидных клеток и морфометрии полученных иммуногистохимических реакций, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

Публикации по теме работы

Результаты исследования изложены в 8 научных работах, из них 3 статьи опубликованы в журналах, которые входят в Scopus (2) и перечни рецензируемых научных изданий ВАК (1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалы и методы, результаты собственных исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 328 источников, из них 57 отечественных и 271 зарубежный.

Диссертация соответствует паспорту специальности:

14.03.02 Патологическая анатомия в пп. 2, 3, 4.

Глава 1. Клинические, патоморфологические и иммуногистохимические аспекты дисплазии и малигнизации при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода. Обзор литературы

1.1 Пищевод Барретта и цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода: определение и патоморфологическая диагностика

На сегодняшний день в мире нет единого подхода к диагностике ПБ и ЦМДОП, что определяет не только трудности оценки эпидемиологической распространенности заболевания, но и различия в подходах к лечению и наблюдению пациентов [9].

По Монреальскому соглашению о классификации ГЭРБ (2006) пищевод Барретта — это одно из поздних проявлений ГЭРБ, любой гистологический тип ЦМДОП, обусловленный ГЭРБ [301]. По рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов (BSJ, 2013), критерием диагностики ПБ является наличие морфологически верифицированного очага ЦМДОП, который эндоскопически визуализируется > 1 см выше гастроэзофагеального перехода (ГЭП) [120]. По рекомендациям Американского общества гастроэнтерологов (ACG), лля ΠБ необходимо обязательное КМ [264]. По диагностики наличие Международному консенсусу ВОВ САТ (2015) пищеводом Барретта называется любой тип ЦМДОП с указанием в патоморфологическом заключении типа метаплазии [78].

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (2014) [20], Российских национальных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение пищевода Барретта» (2015) [46] и рекомендациях Общества Эндоскопических Хирургов России (2015) [51] выявление КМ при патоморфологическом исследовании биоптатов, полученных из сегмента метаплазии > 1 см от ГЭП, является обязательным требованием для диагностики ПБ.

Разный подход к патоморфологическим критериям ПБ связан с неодинаковым вкладом кишечной и желудочной метаплазии в канцерогенез: если

КМ повсеместно признается фактором риска развития АКП, то данные об участии желудочной метаплазии противоречивы [79,125,162].

1.2 Клинико-морфологический подход к диагностике пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

Диагностика ПБ ЦМДОП является клинико-морфологической И И подразумевает обязательное сопоставление энлоскопической И патоморфологической картины заболевания. Эндоскопически ПБ и ЦМДОП выглядят как сегменты ярко-красного цвета в ДОП проксимально от ГЭП, в циркулярный (величина которых определяется участок «C») И распространяющиеся выше линейные очаги в виде т.н. «языков пламени», являющиеся ориентиром для определения максимальной длины сегмента (величина «М») [20,21,46,45,50,51,52,78,120,268,300]. Протяженность сегмента метаплазии описывают как СхМу, где х и у обозначают длину циркулярного участка и максимальную длину сегмента метаплазии при отсчете от ГЭП. Также обращают внимание на наличие визуальных изменений на протяжении сегмента (узелки, полиповидные участки, участки изъязвления, стриктуры), наличие которых подозрительно в отношении дисплазии [63,65,205,299].

Патоморфологическая диагностика ΠБ И ЦМДОП начинается с подтверждения того факта, что биопсированные фрагменты получены именно из слизистой оболочки ДОП, а не из кардиального отдела желудка [36]. Это особенно важно при оценке биоптатов, взятых из короткого сегмента ПБ или из области нерегулярной Z-линии. БК могут присутствовать как в ДОП при ПБ, так и в кардиальном отделе желудка при хроническом H.pylori гастрите [135,153,226, 231]. Дифференциальная диагностика ПБ и КМ желудка клинически значима, поскольку КМ кардиального отдела желудка несет в себе очень низкий риск развития аденокарциномы, в отличие от ПБ [153,266,269]. При этом сами БК при ПБ и гастрите не отличаются ни по гистологическим, ни по ИГХ свойствам [212]. Положительное ИГХ окрашивание с маркерами кишечной дифференцировки

(DAS1, CDX2, Hep Par 1, виллин, CK7/20, CD10, MUC1 и MUC2) встречается при обеих локализациях БК [95,114,128,129,133,199,225,237,257]. Ormsby et al. [225] при ПБ описали выраженное диффузное окрашивание CK7 поверхностного эпителия и желез при слабом окрашивании CK20 поверхностного эпителия, но в других исследованиях не получилось воспроизвести этот результат. Glickman et al. [129] обнаружили одинаковый паттерн экспрессии CK7/20 как в биоптатах из короткого сегмента ПБ, так и в биоптатах при KM в области ГЭП. В других исследованиях описанный паттерн экспрессии CK7/20 встречался лишь в 32-39% случаев ПБ [114,133,201]. Различные результаты ИГХ окрашивания с CK7 и CK20 в разных исследованиях объясняются различыми техническими аспектами проведения ИГХ реакций, типом фиксатора и вариативностью в оценке ИГХ реакций исследователями [128,221].

В то же время, ряд морфологических признаков помогает различить ДОП и кардиальный отдел желудка при стандартной окраске гематоксилином и эозином [212,287]. В исследовании Srivastava et al. [287] сравнивали морфологическую картину при ПБ и КМ кардиального отдела желудка. Для ПБ были характерны следующие признаки: тяжелая атрофия и дезорганизация крипт (нерегулярное расположение крипт, их дилатация или ветвление), неполная КМ, диффузная КМ, многорядный эпителий на поверхности фрагментов, многослойный плоский эпителий на обсолочки пищевода и/или их протоков. Многослойный плоский эпителий над криптами, гибридные железы и наличие эзофагеальных желез и/или их протоков при ПБ обладали специфичностью 100%.

1.2.1 Морфологические различия бокаловидных и псевдобокаловидных клеток

Если диагностика ПБ при наличии классической гистологической картины специализированного эпителия с БК практически не вызывает затруднений (коэффициент согласия между патологами к = 0,65), то диагностика ЦМДОП

остается сложной для специалистов даже после прохождения специального обучения (к = 0,27) [193]. Трудности дифференциальной диагностики между ПБ и ЦМДОП возникают при малом числе БК и ложной интерпретации псевдо-БК. Важность дифференциальной диагностики между БК и псевдо-БК определяется тем, что наличие псевдо-БК, в отличие от БК, не связано с повышенным риском развития дисплазии [324].

Псевдо-БК встречаются в метаплазированной слизистой кардиального типа при хроническом воспалении [284,212]. Они представляют собой растянутые фовеолярные клетки, которые содержат светлую или розоватую гомогенную внутриклеточную слизь и располагаются группами. В то же время, БК имеют более округлую форму, скопления слизи в цитоплазме этих клеток светлые или слегка голубоватые, ядра треугольной формы. БК рассеяны среди эпителия и не собираются в группы.

При достаточном опыте БК можно отличить от псевдо-БК при окраске гематоксилином и эозином. В сомнительных случаях помогает дополнительная окраска реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим. При этой окраске цитоплазма клеток фовеолярного эпителия, в которой содержатся нейтральные муцины, окрашивается в фиолетовый цвет. Цитоплазма псевдо-БК клеток так же окрашивается в фиолетовый цвет, но может приобретать фиолетово-синий оттенок, а цитоплазма настоящих БК окрашивается синим цветом.

Также клетки, напоминающие БК, встречаются при ПБ в многорядном эпителии, выстилающем выводящие протоки желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода [127]. Это слизь-содержащие клетки, цитоплазма которых окрашивается в фиолетовый или фиолетово-синий цвет при ШИКреакции в сочетании с альциановым синим.

1.3 Типы метаплазии дистального отдела пищевода: патоморфологическая характеристика и иммуногистохимический профиль

Различают желудочную (кардиальную и фундальную) и кишечную метаплазию ДОП [33,34,81,194,195].

Кардиальная метаплазия напоминает по строению слизистую кардиального отдела желудка. Она представлена фовеолярными клетками на поверхности, экспрессирующими MUC5AC и TFF1, и глубокими железами, экспрессирующими MUC6 и TFF2 [81,194,195,244].

Фундальная метаплазия ДОП напоминает строение фундального отдела желудка с наличием главных и париетальных клеток. Небольшие участки фундального типа строения чередуются с метаплазией кардиального типа, поэтому синонимами для данного типа метаплазии являются термины «оксинтокардиальная» и «кардиальная кислотопродуцирующая метаплазия». Иррегулярное расположение главных и париетальных клеток с участками атрофии и воспалительными изменениями указывает на то, что это не слизистая оболочка тела желудка, а сегмент метаплазии ДОП. Экспрессия MUC5AC и MUC6 при фундальной метаплазии по пространственному распределению совпадает с экспрессией этих маркеров при кардиальной метаплазии ДОП.

KM, или так называемая специализированная метаплазия ДОП, характеризуется наличием БК, расположенных между клетками фовеолярного БК экспрессируют широкий типа. при ΠБ набор маркеров кишечной дифференцировки: DAS1, CDX2, Hep Par 1, виллин, CK7/20, CD10, TFF3, MUC1 и MUC2 [3,4,42,81,95,114,128,129,133,178,194,195,225,237,244,257], ИЗ КОТОРЫХ наиболее специфичным является MUC2 [196]. Эпителий основания крипт при ПБ выстлан популяцией цилиндрических клеток, которые экспрессируют MUC6 и секретируют ионы бикарбоната НСОЗ-, которые защищают слизистую оболочку от агрессивного действия рефлюксного содержимого [194,195,177]. В 31% случаев ПБ встречаются клетки Панета [92,293].

Выделяют толсто- и тонкокишечную метаплазию, которая по строению имеет сходство со слизистой оболочкой тонкой или толстой кишки. Как толсто-, так и тонкокишечная метаплазия при ПБ обычно неполная [17,81], то есть с нарушением дифференцировки эпителиальных клеток [17,46].

В криптах ПБ стволовые клетки (СК) располагаются на высоте 1/3 от основания крипт, что подтверждается экпрессией в этой зоне маркера CK LGR5.

Зоной локализации мРНК LGR5 является место соединения клеток, экспрессирующих MUC5AC и TFF1, и клеток, экспрессирующих MUC6 и TFF2. При этом клетки в процессе созревания продвигаются в двух направлениях, как к основанию критп, так и в сторону просвета пищевода.

Метаплазированный сегмент ДОП организован из псевдо-повторяющихся желез (крипт), каждая из которых поддерживается своей уникальной популяцией СК и представляет собой самообновляющуюся структурную единицу [81,143]. Наличие собственных СК в регенераторной зоне каждой крипты определяет крипту как независимую эволюционную единицу при развитии дисплазии и АКП.

1.3.1 Распределение разных типов метаплазии вдоль сегмента метаплазии дистального отдела пищевода и в динамике

Распределение желез с различными фенотипами при ПБ неслучайно. Железы с кишечным фенотипом находятся более проксимально в сегменте ПБ, а железы с кардиальным и фундальным фенотипом локализуются ближе к ГЭП. Показано, что кишечная дифференцировка встречается в 2 раза чаще в биоптатах из проксимальных отделов ПБ по сравнению с биоптатами, взятыми из области ГЭП [138]. В исследовании Chandrasoma et al. [90] БК обнаруживались в 100% биоптатов пациентов с ПБ, взятых из наиболее проксимального участка сегмента метаплазии, в то время как в биоптатах из дистального участка сегмента метаплазии БК выявлялись только у 69% пациентов. В наиболее проксимальном участке сегмента также чаще выявлялась высокая плотность желез с БК по сравнению с дистальным участком сегмента (65,625% vs 3,125%).

Плотность расположения желез с БК связана с градиентом pH вдоль сегмента ПБ: чем выше pH (т.е., чем проксимальнее в сегменте ПБ), тем выше относительное число желез с наличием БК [297]. Такое пространственное распределение клеток, по всей видимости, связано с тем, что клетки с кишечной дифференцировкой лучше выживают в условиях агрессивной среды билиарного рефлюктата в ДОП. Растворимый компонент желчных кислот выступает в качестве детергента, который разрушает липиды клеточных мембран, приводя к

формированию липидных мицелл. Наилучшая растворимость желчных кислот наблюдается при средних значениях pH, которые наблюдаются в проксимальном участке метаплазии ДОП, что приводит к образованию мицелл, а в более дистальных отделах pH уменьшается и растворимость желчных кислот становится минимальна, а значит, они не могут образовывать мицелл и оказывать повреждающее воздействие [77,81,297]. В исследованиях in vitro также показано, что растворимые желчные кислоты являются мощным индуктором экспрессии CDX2 и дифференцировки БК [98,251].

Исследования методом рН-метрии пищевода показали, что при ПБ наблюдается более выраженный кислотный [8,30,31,32,134] и желчный [11,134,137] рефлюкс по сравнению с пациентами с неэрозивной и эрозивной ГЭРБ. При этом в длинном сегменте ПБ (> 3 см) по сравнению с коротким также наблюдается значительно более выраженный рефлюкс желудочного сока [139,187] и желчи [236]. Именно поэтому при увеличении длины сегмента метаплазии нарастает вероятность выявления БК [76,91,125,138].

В исследовании Chandrasoma et al. [91] показано, что КМ встречается у 14,8% пациентов с ультра-коротким сегментом метаплазии, у 70,4% пациентов с длиной сегмента метаплазии ДОП 1-2 см, у 89,5% пациентов с длиной сегмента метаплазии ДОП 3-4 см и у 100% пациентов с длиной сегмента метаплазии ≥ 5 см. Bansal et al. [76] выявили, что отношение шансов (ОШ) обнаружения КМ повышалось с увеличением длины сегмента метаплазии: ОШ = 5,8 при длине сегмента > 1 см, ОШ = 9,8 при длине сегмента > 2 см и ОШ = 10,1 при длине сегмента > 3 см. Gatenby et al. [125] показали, что вероятность выявления БК возрастает на 10,3% с увеличением длины сегмента ПБ на каждый сантиметр.

Со временем фенотип желез при ПБ также меняется от кардиального к кишечному [87,125,151,167,220]. Слизистая кардиального типа является самым ранним фенотипом [18,87], который развивается при повреждении ДОП рефлюксным содержимым. Дальнейшие изменения могут происходить как в сторону кишечной дифференцировки (появление БК, абсорбционных энтероцитов и клеток Панета), так и в сторону фундальной дифференцировки (появление главных и париетальных клеток). При этом клетки кардиального типа могут подвергаться ранней интерстинализации, то есть экспрессировать кишечные маркеры (CDX2, виллин и DAS-1) [36,136,286].

В исследовании Oberg et al. [220] в коротком сегменте метаплазии ДОП (1-2 см) при первой биопсии БК обнаружили у 30,5% пациентов, а при 6-й биопсии, каждая из которых взята с интервалом 1-2 года – у 63,6% пациентов; при длине сегмента метаплазии 3-4 см БК обнаружили в материале 44,8% пациентов при первой биопсии и в материале 88,9% пациентов при 6-й биопсии; у всех пациентов с длиной сегмента метаплазии > 4 см БК выявлялись в материале первых 2-4-х биопсий. При длительном наблюдении за пациентов, а через 10 лет наблюдения у 90,8% пациентов [125].

Риск развития ПБ увеличивается у пациентов с ГЭРБ и приростом возраста на каждые 10 лет [112]. Заболеваемость ПБ увеличивается с повышением возраста и после 60 лет выходит на плато [85]. ПБ также находят в 2-4 раза чаще у мужчин, чем у женщин [26,33,45,49,52,58,79,99,121,254,302].

1.3.2 Кишечная метаплазия как фактор риска развития дисплазии и аденокарциномы пищевода

Вклад желудочного и кишечного типов метаплазии в канцерогенез ДОП в настоящее время является предметом дискуссии. С одной стороны, проспективное исследование с участием 8522 пациентов выявило более высокую частоту развития HGD/AKП у пациентов с KM (0,38% vs 0,07% в год; отношение рисков 3,54, 95% ДИ 2,09-6,00, р < 0,001) [79]. В других исследованиях статистических различий по частоте возникновения АКП у пациентов с ПБ и ЦМДОП не обнаружено. В проспективном исследовании Gatenby et al. [125] при медиане длительности наблюдения за пациентами 3,5 года LGD, HGD или АКП развилась у 15,2% пациентов с ЦМДОП и 19,8% пациентов с ПБ, а HGD/AKП у 3,7% и 4,7% пациентов соответственно. В исследовании Kelty et al. [162] при медиане длительности наблюдения за пациентами 12 лет АКП развилась у 4,5% пациентов

с ПБ и 3,6% пациентов с ЦМДОП, заболеваемость АКП составила 0,37% в год при ПБ и 0,30% при ЦМДОП. Также показано, что миниатюрные АКП (< 1 и < 2 см) возникают преимущественно на фоне ЦМДОП [294,312].

Таким образом, при обоих типах метаплазии могут происходить события канцерогенеза с развитием АКП. Генетический анализ показал, что оба типа метапластического эпителия несут одинаковые мутации [185]. В то же время Lavery et al. при помощи гистологического, ИГХ и генетического анализа на материале от 1 пациентки показали, что АКП развилась в результате клональной пролиферации клеток кардиальной метаплазии, а не КМ [176].

БК как зрелые, терминально дифференцированные клетки сами по себе не могут участвовать в канцерогенезе [223]. Вероятно, БК являются эпифеноменом, связанным с длиной сегмента метаплазии, а не источником происхождения АКП [312]. По этой причине наличие БК и КМ нельзя использовать как маркер риска развития АКП: у большинства пациентов с КМ никогда не развивается АКП. Однако морфометрические параметры содержания БК отражают адаптацию слизистой оболочки ДОП к воздействию рефлюкса [297], поэтому интересны исследования, которые характеризуют связь между количественными показателями БК и развитием HGD/АКП.

В исследовании Bansal et al. [76] LGD обнаружена в 12,5 раз чаще, а HGD/AKП в 4,2 раза чаще у пациентов с KM, чем у пациентов с желудочной метаплазией. Риск дисплазии был выше у пациентов с > 50 БК в п.з. по сравнению с < 50 БК в п.з., преимущественно за счет случаев LGD: ОШ составило 2,2 для любой дисплазии (95% ДИ 1,1–4,5, p = 0,02), а ОШ для LGD 2,5 (95% ДИ 1,1–5,7), p = 0,03). При этом риска развития АКП не был связан с плотностью БК (ОШ 1,5 [95% ДИ 0,5–4,9], p = 0,5).

В то же время в недавних исследованиях [174,259,285] именно низкое число БК было связано с развитием АКП. Этот факт обусловлен наличием генетических аномалий при проточной цитометрии (анэуплоидии, плоидности > 2,7N и повышения 4N фракции > 6%) [285] и экспрессией рецепторов Notch [174], указывающей на реализацию Notch-сигнального пути канцерогенеза.

1.4Патогенез и вероятные источники происхождения метаплазии при пищеводе Барретта

Метаплазия представляет собой адаптивный процесс замещения одной высокодифференцированной ткани другой в пределах одного зародышевого листка или в пределах гистиотипа [17,38,47,126,245]. Смесь кислотного и билиарного рефлюкса приводит к повреждению слизистой оболочки ДОП, запуску каскада воспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL6 и IL8, оксидативному стрессу и продукции реактивных форм кислорода. Это создает условия для развития метаплазии, а затем дисплазии и АКП [13,24,40,93,111, 117,119,144,146,148,159,197,208,229,234,277,283,318].

Существует две клеточные модели развития метаплазии ДОП [309,327]: модель прямой трансдифференцировки многослойного плоского эпителия в цилиндроклеточный и транскоммитирования эпителиальных стволовых клеток и клеток-предшественников.

трансдифференцировки [3,4,39,98,200,251] предполагает, Модель что клетки многослойного плоского эпителия под постоянным воздействием билиарного рефлюкса медленно меняют свою дифференцировку в сторону цилиндроклеточного эпителия С участием транскрипционных факторов, например, SOX9. В исследовании с 3D органотипическими культурами показано, что источником метапластических желез могут быть базальные клетки многослойного плоского эпителия при координированном действии MYC, CDX2 и ингибировании сигнального пути Notch [306]. В другом исследовании показано, что активный сигнальный путь Notch важен для поддержания метаплазированных желез [243] и для дифференцировки БК. В исследовании Kunze et al. [174] экспрессия рецепторов Notch 1-4 имела отрицательную корреляционную связь с плотностью БК и экспрессией кишечных маркеров (TFF и MUC2). Экспрессия NOTCH 3 и JAG2 была усилена при HGD и АКП. Эти данные указывают на важную роль сигнального пути Notch в канцерогенезе в ДОП.

В модели транскоммитирования [309] предложено несколько источников происхождения метаплазии ДОП: нативные прогениторные клетки пищевода (многослойного плоского эпителия, желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода и их протоков), циркулирующие стволовые клетки костного мозга и прогениторные клетки цилиндрического эпителия ГЭП и кардиального отдела желудка.

В исследовании Quante et al. [243] на модели трансгенных мышей путем отслеживания клеточных линий показано, что источником метаплазии ДОП является LGR5+ СК кардиального отдела желудка. Lavery et al. [177] показали, что метапластические железы ПБ по своей организации напоминают строение пилорических желез. McDonald et al. [195] постулируют, что метаплазированные железы ПБ у человека имеют много общего с железами желудка и, вероятно, источником их происхождения являются потенциированные стволовые клетки кардиального отдела желудка.

В то же время, существуют данные в пользу того, что источником метаплазированного эпителия являются СК или прогениторные клетки желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода. При секвенировании ДНК клеток метаплазированных желез и эпителия желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода в генах CDKN2A и TP53 обнаружены одинаковые мутации, в том числе мутации потери гетерозиготности [178]. Glickman et al. [127] при исследовании биоптатов ДОП показали одинаковый профиль экспрессии цитокератинов (СК 7, 8/18, 19, and 20), однаковую пролиферативную активность (Кіб7) и экспрессию маркеров дифференцировки (ТGFa, EGFR, pS2 и villin) в клетках многорядного эпителия И метаплазированных желез. При патоморфологическом анализе обнаружена также связь дуктальной метаплазии с HGD и АКП [122]. По экспериментальным данным, при радиочастотной абляции слизистой оболочки пищевода у свиньи показано, что железы собственной пластинки слизистой оболочки пищевода меняют фенотип на дуктальный с экспрессией транскрипционного фактора SOX9 [173].

Таким образом, предложено несколько вариантов происхождения метаплазированного эпителия ДОП, в пользу каждого из которых существуют свои аргументы. Возможно, все эти вероятные клеточные источники участвуют в патогенезе метаплазии ДОП, объясняя гетерогенность, поликлональность и мозаичность метаплазированных желез даже у одного пациента.

1.4.1 Молекулярно-генетические аспекты канцерогенеза при пищеводе Барретта

Длительное воздействие повреждающих факторов (желудочный и билиарный рефлюкс) в сегменте ПБ влечет за собой развитие оксидативного стресса, который запускает процесс канцерогенеза через повреждение ДНК с возникновением мутаций и хромосомных перестроек, что приводит к развитию дисплазии и АКП (Рис. 1).

Т.к. в длинном сегменте ПБ агрессивное действие желудочного сока и желчи более выражено, чем в коротком. Именно поэтому длинный сегмент ПБ яаляется фактором риска прогрессии до дисплазии и АКП [10,37,48, 63,65,67,72,83,89,124,171,230,254,273,314]. В мета-анализе установлено, что частота прогрессии до АКП значительно ниже при коротком сегменте ПБ, чем при длинном: 0,06% vs 0,31%, ОШ 0,25 (0,11–0,56); p<0,001 [89]. С увеличением длины сегмента ПБ на каждый 1 см кумулятивный риск HGD и АКП увеличивается на 11% в течение 4 лет [273].

При этом как кишечная, так и желудочная метаплазия может быть фоном для развития дисплазии и АКП [3,41,79,125,162]. При помощи генетического анализа выявлено, что оба типа метапластического эпителия несут одинаковые мутации [185]. В то же время Lavery et al. [176] при помощи комплексного исследования с примененеием гистологического, ИГХ и генетического анализа на материале от 1 пациентки показали, что АКП развилась в результате клональной пролиферации клеток кардиальной метаплазии, а не КМ.

Анализ гетерогенности генома показал клональное происхождение метаплазии при ПБ. В канцерогенезе при ПБ реализуется модель селективного

отбора мутаций (selective sweep) [62,191]. При помощи генотипирования биоптатов в сегменте ПБ выявлены повреждения (chr 9p) локуса гена CDKN2A, кодирующего белок p16 (белок-регулятор клеточного цикла), которые получают селективное преимущество в клональной экспансии [191]. Часть этих клонов несет также мутации гена ТР53, который кодирует белок р53, участвующий в апоптозе поврежденных клеток. Таким образом, мутации гена CDKN2A с *TP53* последующей инактивацией гена являются ранними событиями канцерогенеза при ПБ [21,86,191,249,320]. Точечные мутации в других генах не получают селективного преимущества, такого рода мутации в сегменте ПБ распределены мозаично [178,289]. Чем больше клональное разнообразие в пределах сегмента ПБ, тем выше риск развития АКП [190].

При ПБ без дисплазии наблюдаются мутации в виде нарушения числа копий генов и потери гетерозиготности специфических локусов генов. При этом мутационная нагрузка даже при ПБ без дисплазии (1,3-5,4 мутации на 10⁶ пар нуклеотидов) превышает мутационную нагрузку большинства злокачественных опухолей, включая рак молочной и предстательной железы [289]. В ряду ПБ без дисплазии – ПБ с дисплазией – АКП мутационная нагрузка нарастает и значительно увеличивается число амплификаций онкогенов. Так при развитии дисплазии играют роль мутации генов транскрипционных факторов: амплификация гена GATA и делеция гена SMAD4. Однако лишь меньшенство АКП развиваются классическим путем через последовательную утрату функции генов TP53, CDKN2A и SMAD4 с развитием нестабильности генома [289,235]. Полноэкзомное и полногеномное секвенирование показало, что быстрый и более часто реализуемый путь развития АКП – это путь полного удвоения генома. При этом вначале происходят мутации в гене ТР53, потом удвоение генома, потом развитие нестабильности генома и амплификация онкогенов [235,289]. В исследовании Li et al. [181] показано, что у пациентов с ПБ без прогрессии в течение длительного времени геном оставался стабильным, в то время как у тех пациентов, у которых происходила прогрессия до АКП, изначально наблюдалась

хромосомная нестабильность в виде увеличения или потери числа копий сегментов хромосом, за которой следовало удвоение генома.



Рисунок 1. Стадийный процесс развития дисплазии и АКП при ПБ.

Описаны и другие механизмы прогрессии до АКП при ПБ: хромотрипсис, категис и цикл «разрыв-слияние-мост» (breakage–fusion–bridge, BFB). В проспективном исследовании хромотрипсис идентифицировали у 16% пациентов с ПБ, у которых в дальнейшем развилась АКП [182]. Newell et al. [214] обнаружили явления хромотрипсиса и признаки BFB у пациентов с HGD при ПБ. Nones et al. [216] отмечают хромотрипсис в 32,5% случаев АКП, BFB у 27,3% пациентов и категис у 86,4% пациентов. Хромотрипсис был связан с амплификацией онкогенов *MYC* и *MDM2*, а генетические альтерации типа «разрыв-слияние-мост» приводили к амплификации онкогенов *RCF3, MDM2, VEGFA, BCAT1* и *KRAS*. Secrier et al. [261] обнаружили комплексные перестройки

генома у 32% пациентов с АКП, хромотрипсис у 30% пациентов и категис у 31% пациентов. Хромотрипсис и BFB относят к катастрофическим генетическим событиям. Их выявление может объяснить быструю прогрессию от ПБ без дисплазии до АКП. Хотя генетические события кангерогенеза в ДОП до конца не изучены, уже сейчас понятно, что существует множество генетических механизмов, вовлеченных в процесс малигнизации при ПБ.

1.5 Патоморфологическая диагностика наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода

Канцерогенез в ДОП протекает в несколько последовательных этапов: ЦМДОП и ПБ – low-grade дисплазия – high-grade дисплазия – внутрислизистая АКП – инвазивная АКП [131,164,168,202,204,206,212,222,250].

Градация диспластических изменений при ПБ и ЦМДОП проводится либо по классификации Reid et al. (1988) [250], либо по Венской классификации эпителиальной неоплазии ЖКТ (2000) [260,316]. Во многом эти две системы совпадают (Табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление двух систем градации дисплазии при ПБ и ЦМДОП: по Reid (1988) и Венской классификации неоплазии ЖКТ (2000).

Венская классификация неоплазии ЖКТ, 2000 [260]	Консенсус по диагностике дисплазии
	при ПБ, 1988 [250]
Отсутствие дисплазии/неоплазии	Отсутствие дисплазии
	Цариранананая нианнария
пеопределенная дисплазия/неоплазия	пеопределенная дисплазия
Неинвазивная јом-агаде неоплазия (јом-агаде	Low-grade писплазия
Tremibasindinan 10w-grade meeninasinn (10w-grade	Low-grade diferinasin
аленома/лисплазия)	
Неинвазивная high-grade дисплазия	High-grade дисплазия
High-grade дисплазия	
неинвазивная карцинома (карцинома in situ)	
подозрение на инвазивную карциному	
Инвазивная неоппазия	Аленокарцинома
	1 idenokup dinioku
Внутрислизистая аденокарцинома	Внутрислизистая аденокарцинома
Аденокарцинома с инвазией в подслизистую основу	Инвазивная аденокарцинома
r.	
или более	

Для патоморфологической оценки наличия и степени дисплазии предложено 4 морфологических критерия [202,204]: (1) созревание эпителия на поверхности фрагмента по сравнению с эпителием в железах, (2) архитектоника желез, (3) цитологичекие признаки пролиферации клеток, (4) наличие воспаления и эрозий/изъязвления.

При патоморфологическом исследовании ПБ без дисплазии поверхностный эпителий более зрелый, а ядерно-цитоплазматическое соотношение ниже, чем в подлежащих железах. Железы округлые, с большим количеством стромы между ними. Цитологические признаки атипии отсутствуют. Эпителиальные клетки без значительного увеличения ядер, гиперхроматоза или выраженных ядрышек. Ядра с гладкой ядерной мембраной, ядрышки, если они видны, маленькие, с четкими границами. При выраженном воспалении могут присутствовать регенераторные изменения эпителия. В эпителиальных клетках допустимы единичные митозы или слабая стратификация ядер.

При LGD определяются железы со слабым нарушением архитектоники, сближенные между собой. Между железами четко различима собственная пластинка слизистой оболочки. Эпителий на поверхности может быть со слабыми признаками созревания или без признаков созревания. Выявляется гиперхромия и небольшое укрупнение ядер, ядерная мембрана иррегулярная. Может иметь место ядерная стратификация, при этом ядра расположены в базальной ¹/₂ клеток. Воспаление при LGD не выражено.

Случаи, когда выраженное воспаление, наличие эрозий или изъязвления слизистой оболочки ДОП не позволяет отличить диспластические изменения от регенераторной атипии, а также случаи, в которых артифициальные изменения или малый объем материала не позволяют высказаться однозначно о наличии дисплазии, классифицируют как неопределенную дисплазию (IND) [131,212]. При IND выявляется небольшая стратификация, гиперхроматоз и увеличение ядер, а также повышенное число митозов, как правило, на фоне выраженного воспаления. HGD характеризуется значительным нарушением архитектоники желез, их выраженной сближенностью и ветвлением, с наличием в железах папиллярных структур. Собственная пластинка слизистой между железами прослеживается с трудом. Наблюдаются выраженные признаки ядерной атипии: резкое увеличение, гиперхроматоз и потеря полярности ядер. Ядерная мембрана иррегулярная. Ядра либо овальной формы, с темным гетерохроматином и незаметными ядрышками, либо неправильной формы, с конденсированным хроматином и неправильными ядрышками. В большом количестве присутствуют митозы, в том числе атипичные.

Дифференциальная диагностика между HGD и АКП в биопсийном материале сложна, коэффициент согласия между патоморфологами составляет лишь 0,30 [107,141,204,227]. Показано, что в 40-70% случаев HGD в материале эзофагоэктомии выявляют АКП [103,169,278]. Ряд признаков при HGD настораживает в отношении того, что в прилежащих участках, не попавших в биопсийный материал, уже развилась карцинома: крибриформные структуры, расширенные тубулярные структуры с некротическим детритом, изъязвление поверхности, нейтрофилы в просветах диспластичных желез, педжетоидное распространение неопластических клеток в многослойный плоский эпителий [207].

Внутрислизистую карциному диагностируют на основании наличия инвазии сквозь базальную мембрану желез в собственную пластинку слизистой, но не глубже, чем мышечная пластинка слизистой, в то время как инвазивная карцинома характеризуется инвазией опухоли глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. При внутрислизистой аденокарциноме железы расположены «спинка к спинке», определяется синцитиальный характер роста и смещение части клеток или кластеров клеток за пределы собственной пластинки слизистой. Обычно десмопластические изменения стромы на этой стадии отсутствуют, либо выражены слабо. При более глубоком уровне инвазии в биоптатах слизистой оболочки пищевода становятся очевидными десмопластические изменения строме и инфильтративный характер роста опухоли.

Трудности диагностики наличия степени дисплазии И связаны с субъективностью оценки И большой вариабельностью В интерпретации патоморфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки пищевода [107,204,206,160,161,164]. Коэффициент согласия между патоморфологами в отношении наличия и степени дисплазии даже при использовании одинаковых критериев диагностики остается низким (к = 0.24 среди общих патоморфологов и κ = 0,27 среди экспертов в патоморфологии ЖКТ) [164]. Коэффициент согласия между патоморфологами достигает 0,58 для ПБ без дисплазии, 0,15 для IND, 0,32 для LGD и 0,65 для смешанной группы HGD/AKП [204]. В другом исследовании коэффициент согласия между патоморфологами в отношении HGD и АКП составил всего 0,30 [107]. По этой причине дисплазия при ПБ и ЦМДОП – это всегда коллегиальный диагноз: для верификации дисплазии необходимо, чтобы биопсийный материал оценили 2 патоморфолога [120,278,315].

Выявление LGD в биоптатах ДОП является предиктивным фактор развития АКП [7,79,206,254,273,282,298]. В исследовании Sikkema et al. [273] у пациентов с LGD и хотя бы одним дополнительным фактором риска (длительность ПБ ≥ 10 лет, длина сегмента метаплазии, наличие эзофагита) риск прогрессирования наиболее высок (18-40%). По данным Moyes et al. [210] риск развития АКП у пациентов с LGD в 10 раз выше, чем у пациентов с ПБ без дисплазии.

При этом частота прогрессии при LGD варьирует в разных исследованиях от 0,76% до 13,4% случаев в год, а в отдельных подгруппах пациентов – до 28% в [79,109,110,160,206,219,238,275,278,282,310]. Главная причина такой год вариабельности состоит низком уровне согласия между патологами о наличии и степени дисплазии [161,164,204]. Показано, что число патоморфологов, подтвердивших наличие дисплазии, связано с прогрессией [101,110,160,161,278]. В исследовании Curvers et al. [101] заболеваемость HGD/АКП составила 13,4% при подтверждении первоначального диагноза LGD экспертом-патоморфологом и лишь 0,49% в случаях, когда эксперт-патолог диагностировал ПБ без дисплазии. В проспективном исследовании Duits et al. [110] вероятность прогрессии до HGD/АКП увеличивалась в 10 раз, когда один патоморфолог диагностировал

LGD, в 27 раз, когда два патоморфолога диагностировали LGD и в 47 раз при LGD, подтвержденной тремя патоморфологами. LGD гипердиагностируют в 28-85% случаев [101,109,110], а HGD – в 40% случаев [109,256], что приводит к более агрессивному лечению пациентов.

Задача точной диагностики наличия и степени дисплазии чрезвычайно важна, т.к. наличие и степень дисплазии при ПБ и ЦМДОП определяют тактику ведения пациентов [1,20,21,28,51,78,120,264,295,311]. Поэтому необходима разработка и применение дополнительных методов исследования (в частности, ИГХ исследование) для более точной и однозначной диагностики наличия и степени дисплазии в биоптатах слизистой оболочки ДОП.

1.5.1 Кишечная, фовеолярная и редкие типы дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода: морфологическая и иммуногистохимическая характеристика

При ПБ ниболее распространенным типом метаплазии является кишечная (аденоматозная) дисплазия. К редким типам дисплазии относятся фовеолярная, зубчатая [212] и дисплазия с дифференцировкой пилорических желез [203,207]. В ряде случаев дисплазию трудно отнести к какому-либо определенному типу, либо в участке дисплазии сочетаются признаки разных гистологических типов.

Наиболее хорошо охарактеризована дисплазия кишечного типа [84,155, 212,263]. Эпителий в дисплазии кишечного типа морфологически напоминает эпителий аденомы толстой кишки (аденоматозная дисплазия), он представлен цилиндрическими клетками с кишечной дифференцировкой и наличием БК. Это наиболее часто встречающийся тип дисплазии при ПБ. Число БК может варьировать. Наиболее выраженные изменения наблюдаются обычно в основаниях крипт. При LGD эпителиальные клетки ядра увеличены (в 2-3 раза больше, чем ядра лимфоцитов), с гиперхроматозом и стратификацией, но без потери полярности. В основаниях крипт наблюдаются наиболее серьезные изменения: ядра могут быть в 3-4 раза больше ядер лимфоцитов, с признаками плеоморфизма и потерей полярности. В некоторых случаях в основаниях крипт

могут быть довольно тесно расположенные железы, но без ветвления или ангуляций.

При HGD обнаруживается более сильная клеточная атипия и нарушения архитектоники. Ядра в 3-4 раза больше, чем ядра лимфоцитов, с заметным полиморфизмом, ядра могут приобретать вытянутую форму «карандаша» с признаками выраженной стратификации, изменения ядер захватывают всю толщу слизистой оболочки. Практически в каждой крипте визуализируется повышенное число митозов. При HGD ядра также могут быть округлыми или угловатыми, выраженной потерей полярности, могут присутствовать заметные ядрышки и резко выраженный плеоморфизм. Обычно изменения ядер сочетаются с изменениями архитектоники, которые включают в себя появление желез неправильных размеров и формы, расположенные «спинка к спинке», с наличием крибриформных структур, но при этом с четко различимой собственной пластинкой слизистой оболочки между железами.

При фовеолярной дисплазии признаки кишечной дифференцировки эпителия отсутствуют, а эпителий в области дисплазии напоминает фовеолярный эпителий желудка. Эпителий представлен слизь-содержащими клетками с большим количеством цитоплазмы, расположенными в один слой, с мелкими или слегка увеличенными округлыми или овальными базально расположенными плеоморфизмом ядрами с легким И без признаков стратификации [84,189,232,253,263]. Фовеолярная дисплазия выявляется в 7-15% случаев дисплазии при ПБ. В исследовании Mahajan et al. [189] БК определялись во всех случаях с фовеолярной дисплазией, в то время как Brown et al. [84] отмечают, что БК в прилежащей слизистой отсутствовали в 53% случаев с фовеолярной дисплазией.

Признаки цитологической атипии при LGD довольно слабые, митозы обнаруживаются редко, это создает проблему дифференциальной диагностики с ЦМДОП без дисплазии, особенно при наличии выраженного воспаления [232]. Следующие признаки позволяют диагностировать LGD фовеолярного типа:

атипия, занимающая всю толщу слизистой оболочки, скученные железы, гландулярная архитектоника.

HGD цитологически характеризуется увеличением ядер с более заметными ядрышками и повышенным числом митозов. Значительный ядерный плеоморфизм, потеря полярности и стратификация ядер не характерны для этого типа дисплазии. Крипты, как правило, более компактны, удлинены, с признаками ветвления и сложного строения желез, с сохранением между железами собственной пластинки слизистой оболочки. Наиболее ярким изменением является значительное увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения клеток за счет увеличения ядер клеток и уменьшения количества слизи в цитоплазме. Цитоплазма может быть эозинофильной и даже онкоцитарной [200].

В одном из исследований фовеолярная дисплазия в 94% случаев сочеталась с аденоматозной дисплазией, выявляемой в других фрагментах слизистой ДОП, а в 78% аденоматозная дисплазия была выявлена также при следующей ЭГДС с биопсией [253].

При пилорической дисплазии определяются мелкие, тесно расположенные, униформные железы, выстланные кубическим эпителием с бледноэозинофильной цитоплазмой типа «матового стекла» и округлыми ядрами без гиперхроматоза при LGD и с нарастанием ядерной атипии при HGD. Такой тип дисплазии может возникать как на фоне ЦМДОП, так и на фоне ПБ.

Еще одним редким типом дисплазии является зубчатая дисплазия (serrated dysplasia). Этот тип дисплазии имеет кишечный фенотип, т.к. представляет собой эпителий с кишечной дифференцировкой и наличием БК, однако структурная организация этого типа дисплазии значительно отличается от аденоматозной дисплазии. Зубчатая LGD по цитологическим и архитектурным свойствам напоминает изменения при зубчатой аденоме толстой кишки. Эпителиальные клетки с мелкими, овальной формы гиперхромными ядрами и выраженной гиперэозинофильной цитоплазмой с формированием характерной зубчатой поверхности. БК могут присутствовать в небольшом количестве. Митозы, как правило, редкие. Наибольшие изменения происходят в поверхностных отделах
слизистой оболочки, не затрагивая основания крипт. При HGD ядра более крупные, неправильной формы, с выраженной стратификацией, повышенным числом митозов, потерей полярности клеток и почкованием железистых структур на поверхности с формированием гипер-зубчатого паттерна роста [212]. Биологические признаки и потенциал малигнизации для этого типа дисплазии недостаточно хорошо охарактеризованы.

При фовеолярной дисплазии экспрессируются только желудочные маркеры (Muc5AC, Muc6), а при аденоматозной – кишечные (Muc2, CD10, CDX2, виллин), при смешанном фенотипе экспрессируются маркеры как желудочной, так и кишечной дифференцировки [84,104,166]. Иммунофенотип дисплазии остается стабильным при дисплазии и АКП. Это дает основание полагать, что в ДОП существует два пути канцерогенеза фовеолярный и кишечный. ИГХ исследование с маркерами желудочной и кишечной дифференцировки помогает проследить тип канцерогенеза у каждого пациента.

1.5.2 Иммуногистохимические маркеры, применяемые для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

Инактивация p53 является очень важным событием раннего этапа канцерогенеза при ПБ [21,86,249,290]. Гиперэкспрессия p53 – полезный маркер для подтверждения наличия дисплазии. В исследовании Khan et al. [165] выраженная экспрессия p53 не обнаружена ни в одном из случаев ПБ без дисплазии или с неопределенной степенью дисплазии, но выявлена в 33% наблюдениях LGD и в 87,5% случаев HGD. ИГХ исследование с маркером p53 показало хорошие результаты в ракурсе дифференциальной диагностики наличия и степени дисплазии [160,161,186,305].

Аберрантная экспрессия (гиперэкспрессия или потеря экспрессии) p53 при ИГХ исследовании связана с риском прогрессии [102,108,142,147,156,160,163,211,279,280,313,323]. Гиперэкспрессия более характерна и обусловлена миссенс-мутацией гена TP53, а полное отсутствие экспрессии связано делецией или мутацией, нарушающей с синтез полноразмерного белка [161]. По данным Murray et al. [211], при диффузной экспрессии p53 ОШ развития HGD/АКП составлило 8,42 (95% ДИ 2,37-30,0), однако один только р53 не может служить надежным маркером прогрессии, т.к. его экспрессия отсутствовала у 2/3 пациентов, у которых в дальнейшем произошла прогрессия до HGD/AKП. В других исследованиях ОШ развития НGD/АКП при аберрантной экспрессии p53 варьирует от 3,0 до 21,6 [102,108,147,280]. В исследовании Kastelein et al. [156] прогностическая ценность неопластической прогрессии в отношении увеличивалась с 15% при гистологической диагностике LGD до 33% при наличии LGD и аберрантной экспрессии р53.

В проспективном исследовании Younes et al. [323] прогрессия до HGD/AKП была обнаружена при экспрессии p53 в виде кластеров у 31,25% пациентов и при экспрессии p53 в виде мультифокальных кластеров у 75% пациентов (анализ Каплана-Мейера, р < 0,0001). При экспрессии p53 в > 50% ядер в криптах прогрессирование до HGD/AKП произошло в 40% наблюдений, а при отрицательной экспрессии p53 прогрессирование наблюдалось в 0,3% случаев (анализ Каплана-Мейера, р < 0,0001). Британское общество гастроэнтерологов (BSG) [120] и Европейское общество эндоскопистов (ESGE) [315] рекомендовали использование ИГХ исследования с p53 в рутинной практике.

Среди других иммуногистохимических маркеров заслуживают внимание p16, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR [35].

Инактивация гена *p16INK4A/CDKN2A*, кодирующего белок p16, является ранним событием канцерогенеза при ПБ [21,86,191,249,320]. В железах собственной пластинки слизистой оболочки пищевода наблюдается выраженная ядерная экспрессия p16, в то время как в метаплазированной слизистой при ПБ определяется лишь рассеянная ядерная экспрессия этого маркера [198]. При дисплазии и АКП происходит потеря ядерной экспрессии p16 [242]. Ядерное окрашивание p16 имеет отрицательную корреляционную связь, а цитоплазматическое окрашивание – положительную корреляционную связь с

38

тяжестью дисплазии при ПБ [270]. Однако, из-за частого выявления аберрантной экспрессии p16 при ПБ без дисплазии (в 68% случаев), этот маркер не может быть использован как прогностический в отношении развития дисплазии и АКП.

В ряду ПБ без дисплазии – LGD – HGD – АКП нарастает уровень Ki67 [16,23,55,73,118,163,272] экспрессии И меняется пространственное расположение клеток с положительной экспрессией маркера пролиферации Ki67 [140,224,241,270,322]. При ПБ без дисплазии экспрессия Кі67 выявляется в 1/3крипт. При LGD нижней и средней экспрессия Кіб7 отмечается преимушественно в средней 1/3 крипт с небольшим числом случаев экспрессии Кіб7 в верхней 1/3 крипт и на поверхности. При HGD и АКП в верхней 1/3 крипт и на поверхности определяется выраженная экспрессия Кі67 [224,270]. ИГХ исследование с Кі67 помогает в дифференциальной диагностике между LGD и HGD [224,241,163].

Использование ИГХ исследования улучшает уровень согласия между патоморфологами в отношении наличия и степени дисплазии [73,186,325]. Повышенная экспрессия Кіб7 также связана с прогрессией до HGD/AПК [64,163,272,325].

Экспрессия cyclin D1 нарастает в ряду: ПБ без дисплазии – LGD – HGD – AKП [168,270,303]. Yousaf et al. [325] показали, что экспрессия cyclin D1 на поверхности фрагментов встречается значительно чаще при дисплазии, чем при ПБ без дисплазии, однако прогностического значения этот признак не имеет. В исследовании Bani-Hani et al. [75] повышенная экспрессия cyclin D1 была связана с прогрессией до АКП. В других исследованиях разный уровень экспрессии cyclin D1 встречался одинаково часто у не-прогрессоров и у прогрессоров [142,147,211].

Белок клеточной адгезии β-катенин связывается с Е-кадгерином, образуя адгезивные контакты между клетками. В то же время β-катенин является компонентом Wnt-сигнального пути, который активируется в процессе канцерогенеза. В норме GSK3β вместе с APC, Axin2 и казеинкиназой Iα связывают свободный β-катенин, далее GSK3β фосфорилирует β-катенин, что

39

приводит к его высвобождению из белкового комплекса, убиквитинированию и деградации в цитоплазме клеток [130,215,288]. В трансформированных клетках Wnt-1 сигнал ингибирует активность GSK3β, либо нарушается формирование белкового комплекса (например, в результате мутаций генов *APC, CTNNB1* при раке толстой кишки). В результате мономерный β-катенин не деградирует, а накапливается в цитоплазме и переносится в ядро, где связывается с транскрипционными факторами TCF и LEF и участвует в регуляции синтеза белков [6,215]. В том числе, это приводит к уменьшению синтеза Е-кадгерина и активизации эпителио-мезенхимального перехода, что приводит к опухолевой инвазии [80,158,292]. Активация Wnt сигнального пути наблюдается при ПБ без дисплазии [188] и принимает активное участие в развитии дисплазии и АКП [96,97,130,209].

При ПБ без дисплазии наблюдается мембранная экспрессия ИГХ маркера βcatenin. Bailey et al. [74] показали, что мембранная экспрессия β-catenin уменьшается при ПБ с дисплазией и АКП, а также описали ядерную экспрессию β-catenin, наблюдавшуюся в единичных случаях. Bian et al. [80] показали, что в ряду LGD — HGD — АКП нарастает ядерная экспрессия β-catenin и уменьшается мембранная экспрессия β-catenin. По данным Moyes et al. [209] ядерная экспрессия β-catenin, cyclin D1 и Ki67 меняются сходным образом при LGD и HGD, однако экспрессия всех 3 маркеров снижается при АКП. Kinra et al. [168] выявили, что суммарно мембранная и ядерная экспрессия β-catenin значительно различается между группами IND и LGD, а также между LGD и HGD, что полезно для дифференциальной диагностики разной степени дисплазии. В исследовании van Dekken [303] ядерная экспрессия β-catenin также значительно различается между группами ПБ без дисплазии и LGD, однако ядерная экспрессия β-catenin наблюдается лишь в части случев LGD, что ограничивает применение этого маркера. По данным Murray et al. [211], прогностического значения экспрессия βcatenin не имеет.

Фермент α-метил-коэнзимА-рацемаза (AMACR) участвует в β-окислении разветвленных жирных кислот в митохондриях и пероксисомах, а также играет роль в обмене желчных кислот [71,100,170]. Повышенная экспрессия AMACR при ИГХ исследовании наблюдается в раке предстательной железы [2,60,115,149,248], колоректальных новообразованиях [183,271], раке желудка [218], яичников [217] и других злокачественных новообразованиях [328].

Показано, что экспрессия AMACR отсутствует при ПБ без дисплазии [106,184,258] или определяется лишь в единичных случаях [270]. Частота выявления и протяженность экспрессии AMACR нарастает в ряду: LGD — HGD — АКП. В исследовании Shi et al. [270] чувствительность AMACR для дифференциальной диагностики между ПБ без дисплазии и ПБ с дисплазией составила 72,4%, а специфичность 94,8%; экспрессия АМАСК коррелировала с экспрессией других маркеров: p16, cyclin D1 и Ki67. Экспрессия AMACR помогала отличить ПБ без дисплазии от IND и LGD, а LGD от HGD. В другом исследовании экспрессия AMACR не отличалась при ПБ без дисплазии, IND и LGD, но была резко повышена при HGD [168]. Чувствительность AMACR варьировала в широких пределах: для LGD от 38 до 91,3%, для HGD от 64 до 95,8%, для АКП от 72 до 96%, а специфичность составила 100% [106,184,258]. В то же время Strater et al. [291] выявили слабую экспрессию AMACR в 83% случаев ПБ без дисплазии и показали, что чувствительность AMACR для диагностики дисплазии при ПБ очень низкая. Kastelein et al. [157] на обширном материале (12 127 биопсий от 635 пациентов) показали, что выраженная экспрессия AMACR связана с прогрессией до АКП (относительный риск 4,8, 95% ДИ 1,9-12,6). Однако прогностическая ценность выраженной экспрессии AMACR (22%) слишком низкая, чтобы использовать его в качестве единственного маркера прогрессии до HGD/АКП.

1.6 Заключение

ПБ является предраковым заболеванием ДОП, которое требует проведения программ эндоскопического и гистологического скриннинга для первичной профилактики развития АКП. При этом определение ПБ, а значит и критерии включения в программы скриннинга, в разных странах различаются, что связано с противоречивыми данными об участии в канцерогенезе желудочной и кишечной метаплазии. Таким образом, существует нерешенная проблема классификации ПБ и ЦМДОП как разных нозологических форм или клинико-морфологических вариантов течения одного и того же заболевания, связанная с потенциально разным уровнем прогрессии при ПБ и ЦМДОП. Большое число работ посвящено попыткам стратификации риска развития дисплазии у пациентов с ПБ и ЦМДОП демографических, клинических, В зависимости ОТ эндоскопических И патоморфологических Морфологическая верификация данных. дисплазии выявления пациентов является золотым стандартом повышенного риска прогрессии, которым необходимо проведение эндоскопических методов лечения (радиочастотной абляции).

Однако патоморфологическая диагностика дисплазии при ПБ и ЦМДОП патоморфологов, трудна И вызывает разночтения даже y опытных специализирующихся в области гастроэнтерологии. В связи с этим ведется поиск дополнительных методов диагностики, которые позволят уточнить наличие и степень дисплазии у пациентов с ПБ и ЦМДОП, и в первую очередь – поиск ИГХ маркеров, экспрессирующихся в очагах дисплазии. Однако исследования в этой области противоречивы. Bce тестированные ИГХ маркеры имеют диагностический предел чувствительности И специфичности. Поэтому необходима разработка эффективной комбинации ИГХ маркеров, которая даст оптимальный результат в диагностике дисплазии при ПБ и ЦМДОП.

Существующие проблемы патоморфологической верификации и поиск ИГХ маркеров для уточняющей диагностики дисплазии в биоптатах ДОП при ПБ и ЦМДОП легли в основу этого исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на биопсийном материале от 139 пациентов в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст 55,94±17,97 лет) в период с 2018 по 2020 гг. в ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

У 50 из них был диагностирован ПБ без дисплазии, у 43 – ЦМДОП без дисплазии. В отдельную группу выделены 18 пациентов с наличием low-grade и high-grade дисплазии в метаплазированном сегменте ДОП. У 28 пациентов диагностирована метаплазия < 1 см от ГЭП.

Для клинико-морфологического анализа пациентов с учетом длины сегмента метаплазии были выделены следующие группы пациентов (Рис. 2): с цилиндроклеточной метаплазией < 1 см над уровнем ГЭП (28 пациентов), с коротким сегментом метаплазии (75 пациентов), с длинным сегментом метаплазии (36 пациентов).

Экспрессию ИГХ маркеров для уточнения наличия и степени дисплазии сравнивали между 3 группами: ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.



Рисунок 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от длины сегмента метаплазии, типа метаплазии и наличия дисплазии, а также взаимосвязь этих групп.

2.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование вошли 139 пациентов в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст 55,92±17,91 лет), 78 мужчин и 61 женщина (1,28:1). Все пациентам выполнялась ЭГДС в белом свете с высоким разрешением. Использовалась видеоэндоскопическая система Olympus Medical Systems Corporation EVIS EXERA III, состоящая из видеопроцессора CV-190 с функциями детализации

44

структуры изображения, автоматическим контролем экспозиции, изменения контраста изображения, возможностью остановки изображения с функцией автоматического выбора кадра наибольшей четкости, функцией двойной фокусировки изображения (Dual Focus) с изменяемым фокусным расстоянием от 2-6 мм (режим Near Focus - увеличение до x70) до 5-100 мм и поддержкой изображения высокой четкости, поддержкой одновременно двух вариантов технологии узкоспектральной эндоскопии второго поколения (NBI) с сужением спектра излучаемого эндоскопом света: в диапазоне длин волн 415 нм (голубой цвет) и 540 нм (зеленый цвет), в диапазоне длин волн 390-445 нм (голубой цвет) и 530 -550 нм (зеленый цвет), в том числе – в режимах Dual (NBI-DF) и Near Focus – NBI NF с применением видеогастроскопов Olympus GIF-HQ190 с диаметром вводимой части 9,9 мм, общей длинной 1300 мм, инструментальным каналом 2,8 мм, угол обзора 140 градусов; видеогастроскоп OLYMPUS GIF-H190 с диаметром вводимой части 9,2 мм, общей длиной 1030 мм, инструментальным каналом 2,8 мм, угол обзора 140 градусов.

Визуальные изменения сегмента ПБ на ЭГДС выявлены у 3 из 18 пациентов с дисплазией (16,67%): у одного пациента диагностировано образование типа IIa+IIc, у двух других – участки изъязвления. Видимые изменения на ЭГДС выявлены также у 2 из 93 пациентов с ПБ и ЦМДОП без дисплазии (2,15%), в обоих случаях – участки изъязвления. Визуальные изменения на ЭГДС отсутствовали у всех 28 пациентов с метаплазией < 1 см от ГЭП.

В ходе ЭГДС всем пациентам выполнена биопсия слизистой оболочки метаплазированного ДОП, для патоморфологического исследования взято от 1 до 12 тканевых фрагментов (3,06±1,96). Биопсированные фрагменты слизистой оболочки ДОП, полученые при использовании классификационых систем BING [267] и PREDICT [154], помещали в индивидуальные флаконы и маркировали, на каком расстоянии от передних резцов и воображаемому циферблату были взяты фрагменты.

2.2 Патоморфологический и иммуногистохимический методы

Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода, полученные при ЭГДС, помещались в забуференный нейтральный 10% раствор формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки были залиты в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов Sacura и окрашены гематоксилином и эозином. ИГХ исследование антител к MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR проводилось с помощью иммуностейнеров «Leica Bond-maX» (Germany) и Ventana Bench Mark Ultra» (США), (Табл. 2).

№ п/п	Наименование	Клон	Разведение	Фирма производитель
1	MUC2	Ccp58	1:125	Leica Novocastra, Newcastle
2	MUC5AC	CLH2	1:100	Leica Novocastra, Newcastle
3	MUC6	MRQ-20	Ready to use	Ventana
4	p16	E6H4	Ready to use	Ventana
5	p53	D0-7	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
6	Ki-67	MM-1	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
7	cyclin D1	SP4-R	Ready to use	Ventana
8	β-catenin	клон 17С2	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
9	AMACR	EPMU1	1:100	Leica Novocastra, Newcastle

Таблица 2. ИГХ маркеры, применявшиеся в исследовании.

2.3 Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров

Интерпретация результатов ИГХ исследования с указанными антителами осуществлялась с учетом локализации позитивных клеток (в поверхностном эпителии и в криптах, в участках дисплазии и вне этих участков) путем подсчета как количества окрашенных эпителиальных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (увеличение 400), так и интенсивности окрашивания. Полученные количественные результаты выражены в процентах. Полуколичественная оценка выраженности экспрессии производилась в баллах, где 0 — экспрессия в 0-4%, +1 — экспрессия в 5-50% клеток – очаговая экспрессия, +2 – экспрессия в 51-75% и +3 – экспрессия в >75% клеток. Для Кі67 выраженность экспрессия в 51-75% и +3 – экспрессия в 51-75% клеток, +1 – экспрессия в 21-50% клеток, +2 – экспрессия в 51-75% клеток, +3 – экспрессия в 21-50% клеток, +2 – экспрессия в 51-75% клеток, +3 – экспрессия в 21-50% клеток, 1 — слабое (бледное) окрашивание клеток, 2 — умеренное окрашивание клеток, 3 — интенсивное (яркое) окрашивание клеток.

При ИГХ-исследовании с маркером p53 определяли количество клеток с яркой ядерной экспрессией (гиперэкспрессией) p53. При ИГХ-исследовании с маркерами Ki67 и cyclin D1 определяли количество эпителиальных клеток с ядерной экспрессией Ki67 и cyclin D1. При ИГХ-исследовании с маркером βcatenin оценивали паттерн экспрессии в эпителиальных клетках слизистой оболочки ДОП: мембранная, цитоплазматическая, ядерная. При ИГХ-исследовании с маркером АМАСR оценивали число клеток с гранулярным окрашиванием цитоплазмы.

2.4 Морфометрический подсчет бокаловидных клеток

Морфометрический подсчет БК осуществляли по методике, описанной Srivastava et al. [285]. Определяли общее число БК, число крипт, в которых есть хотя бы 1 БК, и общее число крипт вне дисплазии и в участках дисплазии.

Плотность БК рассчитывали как среднее число БК на 1 крипту, то есть отношение общего числа БК к общему числу крипт. Выделяли пациентов с единичными БК (ЕдБК: плотность БК <0,25 БК в 1 крипте), низкой плотностью БК (НПБК: плотность БК 0,25-2 БК в 1 крипте) и высокой плотностью БК (ВПБК: плотность БК >2 БК в 1 крипте). Кроме того, считали плотность БК только в криптах, где есть БК (общее число БК/число крипт, содержащих хотя бы 1 БК). Также рассчитывали относительное число крипт, содержащих хотя бы 1 БК (число крипт, содержащих хотя бы 1 БК (число крипт, содержащих ≥1 БК/общее число крипт). Криптой считалась железа с индивидуальным просветом, не достигающая поверхности, либо железа, открывающаяся на поверхности.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA, v.10.

Данные представляли в виде M ± m, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность среднего, а также в виде Ме (L-H), где Ме – медиана, L – 25 нижний квартиль, Н – 75 верхний квартиль. Достоверность различий средних величин рассчитывали при помощи дисперсионного анализа с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Связь между изучаемыми параметрами оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмана (r). Количественно корреляционная связь оценивались следующим образом: прямая связь: сильная (0,99-0,70), умеренная (0,69-0,30), слабая (0,29-0,01) и обратная связь: сильная (-0,99- -0,70), умеренная (-0,69- -0,30), слабая (-0,29- -0,01). При сравнении частоты переменных использовали метод четырехпольных качественных (2x2) и многопольных (3x2, 3x3, 3x4) таблиц сопряжения с вычислением точного критерия Фишера. Для выявления связи между фактором риска и исходом вычисляли отношение шансов.

Различия считались статистически значимыми при p <0,05.

Глава 3. Результаты собственного исследования

Разделение пациентов осуществляли на группы на основании патоморфологической картины (ПБ и ЦМДОП) и длины сегмента метаплазии ДОП (метаплазия < 1 см, короткий и длинный сегмент метаплазии ДОП). В ряде ΠБ ЦМДОП случаев дифференциальная диагностика между И на морфологическом уровне вызвала трудности и потребовала проведения ИГХ исследования с маркером MUC2. Окончательное распределение пациентов по группам проводилось после учета результатов ИГХ исследования.

3.1 Дифференциальная диагностика пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода при малом числе бокаловидных/наличии псевдобокаловидных клеток

Дифференциальная диагностика между ПБ и ЦМДОП проводилась на основании выявления разных типов метаплазии в биоптатах слизистой оболочки ДОП. При ЦМДОП определяется кардиальная или фундальная метаплазия слизистой ДОП (Рис. 3), в то время как при ПБ выявляется кишечная метаплазия с наличием БК (Рис. 4).



Рисунок 3. ЦМДОП: а) кардиальная и б) фундальная метаплазия слизистой оболочки ДОП, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x50.



Рисунок 4. ПБ: кишечная метаплазия слизистой оболочки ДОП: а) окраска гематоксилином и эозином, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x50.

При ИГХ исследовании у всех пациентов с ЦМДОП наблюдалась выраженная положительная экспрессия маркеров желудочной дифференцировки: диффузная цитоплазматическая экспрессия MUC5AC в поверхностном эпителии и в железах и выраженная цитоплазматическая экспрессия MUC6 в железах (Рис 5). Экспрессия MUC2 во всех случаях была отрицательна.



Рисунок 5. а,б)Выраженная положительная экспрессия ИГХ маркеров MUC5AC и MUC6, в) негативная экспрессия маркера MUC2 при ЦМДОП, увеличение x200.

При ИГХ исследовании у всех пациентов с ПБ в поверхностном эпителии и в железах наблюдалась положительная экспрессия MUC2 (Рис. 6) разной степени выраженности в зависимости от морфометрических параметров БК: от 5 до 70%. Экспрессия маркеров желудочной дифференцировки также выявлялась у всех пациентов: очаговая экспрессия MUC5AC в поверхностном эпителии и в железах, а также очаговая экспрессия экспрессия MUC6 в железах.



Рисунок 6. Положительная экспрессия ИГХ маркеров: а) MUC5AC, б) MUC6, в) MUC2 при ПБ, увеличение x100.

Псевдо-БК обнаружены всего у 96 пациентов (69,06%): у 33 пациентов с ПБ (49,25%), 40 пациентов с ЦМДОП (90,91%), а также у 23 (82,14%) пациентов с метаплазией < 1 см от ГЭП. В большинстве случаев цитоплазма псевдо-БК окрашивалась в фиолетовый цвет, таким образом дифференциальная диагностика между БК и псевдо-БК не вызывала затруднений.

У 17 из 111 пациентов (15,31%) дифференциальная диагностика между ПБ и ЦМДОП вызвала затруднения в связи с малым количеством клеток, напоминающих БК при окраске гематоксилином и эозином и при ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим. Эти клетки были расположены одиночно или группами в железах и на поверхности фрагментов, часто по краю фрагментов. Они характеризовались растянутой за счет вакуолей цитоплазмой и оттесненным к периферии мелким ядром. Цитоплазма этих клеток при ШИК-реакции в

сочетании с альциановым синим окрашивалась в синий или сине-фиолетовый цвет. Таким образом, в этих наблюдениях необходимо было дифференцировать БК от псевдо-БК. Псевдо-БК по морфологическим характеристикам напоминают истинные БК [284], однако имеют другое происхождение И иммуногистохимические свойства. По происхождению псевдо-БК являются клетками поверхностного цилиндрического эпителия кардиального типа, перерастянутыми за счет скопления муцина в условиях хронического воспаления. В этих клетках муцин располагается апикально и клетки имеет более вытянутую форму, чем БК (Рис. 7).

Кроме того, клетки типа псевдо-БК, окращивающиеся в сине-фиолетовый цвет при ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим, могут присутствовать в многорядном эпителии на поверхности фрагментов (Рис. 8), в железах собственной пластинки слизистой оболочки пищевода и их выводных протоков. В железах слизистой оболочки пищевода клетки кубической формы, расширены в апикальной части, просвет части желез может быть несколько расширен (Рис. 9). Выстилка выводных протоков представлена многорядным эпителием, что визуально отличает его от прилежащих желез (Рис. 10). Псевдо-БК обычно располагаются в виде групп прилегающих друг к другу клеток, иногда по периметру железы или протока, в то время как истинные БК всегда вставлены между цилиндрическими клетками (Рис. 11 и 12).





Рисунок 7. Псевдобокаловидные клетки на поверхности метаплазированного фрагмента слизистой оболочки пищевода: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, в) ИГХ исследование с MUC2, увеличение x200.



Рисунок 8. Псевдобокаловидные клетки в многорядном эпителии при ЦМДОП: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, в) ИГХ исследование с MUC2, увеличение x200.



Рисунок 9. Псевдобокаловидные клетки в железах собственной пластинки слизистой оболочки пищевода: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, в) ИГХ исследование с MUC2, увеличение x400.





Рисунок 10. Псевдобокаловидные клетки в протоке желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, в) ИГХ исследование с MUC2, увеличение x200.



Рисунок 11. Единичные бокаловидные клетки на поверхности слизистой при ПБ: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, в) ИГХ исследование с MUC2, а,б,в – увеличение x100, г – увеличение x200.



Рисунок 12. Единичные БК в одной из желез при ПБ: а,в) ГЭ, б,г) ШИКреакция в сочетании с альциановым синим, д) ИГХ исследование с MUC2; а,б – увеличение x100, в,г,д – увеличение x400.

Для дифференциальной диагностики БК и псевдо-БК использовали ИГХ исследование с маркером MUC2, экспрессия которого положительна в БК и отрицательна в псевдо-БК. После иммуногистохимического исследования у 6 из

17 пациентов (35,29%) выявлены истинные БК и эти пациенты отнесены в группу пациентов с ПБ, у 11 пациентов (64,71%) найдены псевдо-БК и эти пациенты вошли в группу пациентов с ЦМДОП. У 4 из 6 пациентов с ПБ БК располагались в поверхностном эпителии и только у 2 – в железах. Псевдо-БК чаще всего располагались в железах собственной пластинки слизистой оболочки пищевода – в 7 наблюдениях, у 6 пациентов – на поверхности фрагментов и у 4 – в эпителии протоков желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода.

3.2 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода без дисплазии

В исследование вошли 43 пациента с ЦМДОП без дисплазии, средним возрастом 49±19,92 лет, медиана 46 лет (32,5-62 года), 21 мужчина и 22 женщины. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на Рисунке 13. Соотношение мужчин и женщин составило ≈1:1. Длина сегмента метаплазии составила от СОМ1 до С2М5. Медиана циркулярного сегмента метаплазии составила 0 см (0-0,5 см). Медиана максимального участка метаплазии – 1,5 см (1-2 см).

От каждого пациента было исследовано от 1 до 4 фрагментов, всего – 113 фрагментов слизистой оболочки пищевода, в среднем 2,57±0,95 тканевых фрагмента, медиана 3 (2-3). Пищеводное происхождение фрагментов было подтверждено наличием в биопсийном материале дериватов слизистой оболочки пищевода [287]: многослойного плоского эпителия над криптами у 35 пациентов (81,4%), желез собственной пластинки слизистой пищевода у 36 пациентов (83,72%), выводных протоков желез у 12 пациентов (27,91%).



Рисунок 13. Распределение по полу и возрасту пациентов с ЦМДОП без дисплазии.

Гистологически цилиндроклеточная метаплазия представляет собой два подтипа желудочной метаплазии – кардиальный и фундальный. Изменения в биопсийных фрагментах слизистой оболочки пищевода при кардиальной метаплазии напоминают слизистую оболочку кардиального отдела желудка (Рис. 14). При кардиальной метаплазии слизистая оболочка пищевода выстлана фовеолярного базально высоким цилиндрическим эпителием типа с расположенными мелкими ядрами и слабо-эозинофильной цитоплазмой, местами с мелкими апикально расположенными вакуолями. В толще слизистой оболочки выявляются железы тубулярной формы, выстланные цилиндрическим или кубическим эпителием с мелкими ядрами и слабо-эозинофильной цитоплазмой. Гистологические изменения в биопсированных фрагментах слизистой оболочки пищевода при фундальной метаплазии напоминают гистологическое строение тела желудка. При фундальной метаплазии (Рис. 15) слизистая оболочка пищевода также выстлана фовеолярным эпителием, однако в толще слизистой оболочки присутствуют железы фундального типа с наличием главных и париетальных клеток. Среди 43 пациентов с ЦМДОП у 25 пациентов обнаружена кардиальная метаплазия (58,14%), у 18 – фундальная (41,86%).

В строме наблюдалась в различной степени выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофилов. Выраженное хроническое воспаление выявлено у 20 пациентов, умеренновыраженное – у 21 пациента, слабо выраженное – у 2 пациентов. Поверхность фрагментов у 21 пациентов была эрозирована, а у 5 пациентов выявлены участки изъязвления с грануляционной тканью. Реактивные изменения эпителия найдены у 12 пациентов.



Рисунок 14. Кардиальная метаплазия слизистой оболочки ДОП: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x100.



Рисунок 15. Фундальная метаплазия слизистой оболочки ДОП: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x200.

3.3 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии

В исследование вошло 50 пациентов с ПБ без дисплазии средним возрастом 62±15,4 года, медиана 63 года (51,25-70 лет), 32 мужчины и 18 женщин (Рис. 16). Соотношение мужчин и женщин составило 1,78:1). Длина сегмента метаплазии варьировала от C0M1 до C15M15. Медиана циркулярного сегмента метаплазии составила 1 см (0-2 см). Медиана максимального участка метаплазии – 2,25 см (2-4 см).

От каждого пациента было исследовано от 1 до 9 тканевых фрагментов, всего – 157 фрагментов слизистой оболочки пищевода, в среднем 3,14±1,5 фрагмента, медиана 3 (2-3,75). Пищеводное происхождение фрагментов было подтверждено наличием в биопсийном материале дериватов слизистой оболочки пищевода: многослойного плоского эпителия у 38 пациентов (76%), желез собственной пластинки слизистой пищевода у 40 пациентов (80%), выводных протоков желез у 12 пациентов (24%).



Рисунок 16. Распределение по полу и возрасту пациентов с ПБ без дисплазии.

При ПБ биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода были частично покрыты цилиндрическим эпителием с базально расположенными ядрами и бледно-эозинофильной цитоплазмой. Поверхность фрагментов имела рельеф ворсинок или крипт, характерный для слизистой оболочки тонкой или толстой кишки, с наличием в поверхностном эпителии и в толще слизистой оболочки вариабельного числа БК, цитоплазма которых окрашивалась в яркосиний цвет при ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим.

Эрозии найдены у 23 пациентов (46%), участки изъязвления – у 3 пациентов (6%). Выраженное хроническое воспаление – у 23 пациентов (46%), умеренновыраженное – у 25 пациентов (50%), слабо выраженное – у 2 пациентов (4%). Реактивные изменения эпителия найдены у 23 пациентов (46%).

У 12 пациентов (24%) была диагностирована неполная толстокишечная метаплазия, у 18 пациентов (36%) неполная тонкокишечная метаплазия, у 11 пациентов (22%), у 9 пациентов (18%) определить тип кишечной метаплазии не представлялось возможным.

Плотность БК в биоптатах слизистой оболочки пищевода при ПБ без дисплазии варьировала от 0,11 до 5,4 БК в 1 крипте. Относительное число крипт с БК составляло от 4% до 100%.



Рисунок 17. Биопсированный фрагмент слизистой оболочки пищевода с ПБ и единичными БК (5%): а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x100.

При единичных БК в биоптатах обнаруживалось всего несколько желез с редко расположенными БК (Рис. 17), либо единичные БК были расположены в поверхностном эпителии. Плотность БК была <0,25 БК на 1 крипту, в среднем 0,18±0,05, медиана 0,16 (0,14-0,23). Относительное число крипт с БК составляло от 4,12% до 14,29%, в среднем 7,84±3,23%, медиана 6,67% (5,71-9,43%).

При низкой плотности БК (Рис. 18) на 1 крипту приходилось от 0,25 до 2 БК, в среднем 1,04±0,53, медиана 0,86 (0,62-1,52). При этом БК в 77,73% случаев занимали менее 50% крипт, среднее относительное число крипт с БК составило 34,18±17,31%, медиана 31,58% (19,05-47,28%).



Рисунок 18. Биопсированный фрагмент слизистой оболочки пищевода с ПБ и низкой плотностью БК (48% желез): а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x50.

При высокой плотности число БК на 1 крипту превышало 2. Средняя плотность БК составила $3,3\pm1,06$ БК на 1 железу, медиана 3 (2,5-4,44). Во всех случаях БК обнаруживались в > 50% от всех крипт, иногда в каждой крипте (Рис. 19). Среднее относительное число крипт с БК составило $69,79\pm17,18\%$, медиана 66,67% (58,33-77,59%).

Среди 50 пациентов с ПБ без дисплазии плотность БК была распределена следующим образом: единичные БК – 9 наблюдений, низкая плотность БК – 19 наблюдений, высокая плотность БК – 22 наблюдения (Рис. 20).



Рисунок 19. Биопсированный фрагмент слизистой оболочки пищевода с ПБ и высокой плотностью БК (100%): а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x50.





Все морфометрические параметры (плотность БК, плотность БК в криптах, где есть хотя бы 1 БК, общее число БК и относительное число крипт, где есть хотя бы 1 БК) были связаны между собой положительной корреляционной связью (Табл. 3, Рис. 21). То есть, чем больше было общее число БК, тем больше крипт они занимали, тем больше была их плотность в криптах с наличием БК и в криптах вообще.

Все морфометрические параметры также имели положительную корреляционную связь с длиной сегмента ПБ (параметры С и М). Наиболее

сильная корреляционная связь выявлена между общим числом БК и длиной сегмента метаплазии (параметры С и М), а потом, в порядке убывания: между длиной сегмента метаплазии и плотностью БК, между длиной сегмента метаплазии и плотностью БК только в железах, где есть хотя бы 1 БК, и между длиной сегмента метаплазии и относительным числом крипт с наличием БК. Результаты морфометрического анализа представлены в Таблице 6 и на Рисунках 22 и 23.

Таблица 3. Результат корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена для установления связи между длиной сегмента ПБ и морфометрическими показателями БК.

	Общее	Плотность	Плотность	Относительное	Длина
	число БК	БК только	БК	число крипт с	циркулярного
		в железах с		БК	сегмента (С)
		БК			
Плотность БК	0,67*				
только в					
железах с БК					
Плотность БК	0,84*	0,79*			
Относительное	0,78*	0,56*	0,92*		
число крипт с					
БК					
Длина	0,67*	0,58*	0,62*	0,50*	
циркулярного					
сегмента (С)					
Длина	0,64*	0,56*	0,60*	0,48*	0,80*
максимального					
участка					
метаплазии (М)					

*p<0,0001









Рисунок 21. Взаимосвязь между морфометрическими показателями БК у пациентов с ПБ без дисплазии.





Рисунок 22. Взаимосвязь между длиной циркулярного сегмента метаплазии и морфометрическими показателями БК при ПБ без дисплазии.





Рисунок 23. Взаимосвязь между длиной максимального участка метаплазии и морфометрическими показателями БК при ПБ без дисплазии.

3.4 Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных клеток у пациентов с метаплазией пищевода <1 см над ГЭП, с коротким и длинным сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

В эту часть исследования вошло 3 группы сравнения (Рис. 24):

- группа 1: 28 пациентов с метаплазией пищевода протяженностью < 1 см над ГЭП,

- группа 2: 36 пациентов с длинным сегментом метаплазии,

- группа 3: 75 пациентов с коротким сегментом метаплазии пищевода

Клинико-морфологические особенности пациентов этих групп представлены в Таблице 4.



Рисунок 24. Распределение пациентов по группам в зависимости от длины сегмента метаплазии и состав пациентов в группах по типу метаплазии и плотности БК.

3.4.1 Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных клеток у пациентов с метаплазией пищевода <1 см от ГЭП

В группу пациентов с метаплазией < 1 см от ГЭП вошли пациенты со средним возрастом $51,18\pm17,06$ лет, медиана 50,5 лет (40,75-65,25), распределение пациентов по возрасту представлено на Рисунке 25. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,33, тенденциозно у мужчин метаплазия пищевода < 1 см выявлялась в более раннем возрасте, чем у женщин. Длина сегмента метаплазии находилась в пределах СОМ0,5-0,9 (Рис. 26). Медиана максимальной длины метаплазии составила 0,5 см. В этой группе от каждого пациента было исследовано от 1 до 5 биопсированных фрагмента слизистой оболочки пищевода, всего 65 тканевых фрагментов, среднее количество исследованных фрагментов на одного пациента – 2,32±1,02, медиана 2 (2-3).



Рисунок 25. Распределение по полу и возрасту пациентов с метаплазией пищевода <1 см от ГЭП.

При патоморфологическом исследовании биоптатов особое внимание уделялось обнаружению дериватов слизистой оболочки пищевода для подтверждения того, что местом взятия биопсийного материала являлась слизистая оболочка пищевода [287]. При этом многослойный плоский эпителий над метаплазированными железами выявили у 22 пациентов (78,57%), железы собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 21 пациента (75%) и выводные протоки желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 7 пациентов (25%). У каждого пациента в биоптатах был выявлен хотя бы один дериват слизистой оболочки пищевода, а чаще – их сочетание. У 23 пациентов выявлены псевдо-БК (82,14%).



Рисунок 26. Длина сегмента метаплазии у пациентов с метаплазией пищевода <1 см от ГЭП.

Желудочная метаплазия обнаружена у 20 пациентов (71,43%), а кишечная у 8 пациентов (28,57%), таким образом, желудочную метаплазию в этой группе находили в 2,11 раза чаще, чем кишечную. При этом у 13 пациентов обнаружена кардиальная метаплазия (46,42%), а у 7 пациентов – фундальная (25%). В биоптатах у 5 пациентов (17,86) обнаружены все 3 типа метаплазии: кардиальная, фундальная и кишечная. Диаграмма распространенности типов метаплазии в группе 1 представлена на Рисунке 27.


Рисунок 27. Распространенность типов метаплазии у пациентов с длиной метаплазии < 1 см от ГЭП.

При КМ у пациентов с длиной метаплазии < 1 см от ГЭП единичные БК встречались у 4 пациентов (50%), в 4 случаях (50%) выявлена НПБК, ВПБК не выявлено ни в одном из наблюдений. Диаграмма плотности БК у пациентов с метаплазией < 1 см от ГЭП представлена на Рисунке 28. У 2 пациентов выявлена неполная толстокишечная метаплазия, у 3 – неполная тонкокишечная метаплазия, у 2 пациентов определить тип КМ не представлялось возможным. Дисплазия метаплазированного эпителия в этой группе пациентов не обнаружена.



Рисунок 28. Распределение плотности БК у пациентов с метаплазией пищевода <1 см от ГЭП.

3.4.2 Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных клеток у пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

В группу пациентов с коротким (длиной ≤3 см) сегментом ПБ и ЦМДОП вошли пациенты средним возрастом 53,3±18,27 лет, медиана 60,5 лет (49-69 лет). Тенденциозно возраст у мужчин в этой группе были моложе, чем у женщин (Рис. 29). Соотношение мужчин и женщин составило 1,14:1.

Длина сегмента метаплазии находилась в пределах от C0M1 до C2M3 (Рис. 30). Медиана протяженности циркулярного сегмента метаплазии составила 0 см (0-1 см); медиана максимальной длины метаплазии - 2 см (1,5-2).



Рисунок 29. Распределение по полу и возрасту пациентов с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП.

От каждого пациента было исследовано от 1 до 6 биопсированных фрагментов слизистой оболочки пищевода, всего 200 тканевых фрагментов, среднее количество исследованных фрагментов на одного пациента составило 2,7±1,06, медиана 3 (2-3).



Рисунок 30. Длина сегмента метаплазии в группе с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП.

ЦМДОП (желудочная метаплазия) выявлена у 40 пациентов (53,33%): у 22 пациентов обнаружена кардиальная метаплазия (29,33%), а у 18 пациентов – фундальная (24%). ПБ диагностирован у 35 пациентов (46,67%) (Рис. 31). В биоптатах у 6 пациентов (8%) обнаружены все 3 типа метаплазии: кардиальная, фундальная и кишечная. При ПБ с коротким сегментом метаплазии плотность БК у пациентов была распределена следующим образом: ЕдБК – 10 пациентов (28,57%), НПБК – 16 пациентов (45,72%), ВПБК – 9 пациентов (25,71%), см. Таблицу 4 и Рисунок 32.

У 10 пациентов (28,57%) выявлена неполная толстокишечная метаплазия, у 14 пациентов (40%) неполная тонкокишечная метаплазия, у 4 пациентов (11,43%) – как толсто-, так и тонкокишечная метаплазия, у 7 пациентов (20%) определить тип КМ не представлялось возможным.

В группе пациентов с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП обнаружено 5 случаев LGD при ПБ (7,14%). Частота выявления LGD при коротком сегменте представлена на Рисунке 33.



Рисунок 31. Распространенность типов метаплазии у пациентов с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 32. Распределение плотности БК у пациентов с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 33. Частота выявления LGD при коротком сегменте ПБ и ЦМДОП.

3.4.3 Морфологические особенности и морфометрический подсчет бокаловидных клеток у пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

Средний возраст пациентов в группе с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП составил 64,92±14,46 лет, медиана 67,5 лет (61-79,25 лет). Преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин 2,6:1). У женщин длинный сегмент метаплазии диагностировали, как правило, в более позднем возрасте (Рис. 34).



Рисунок 34. Распределение по полу и возрасту пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП.

Длина сегмента метаплазии находилась в диапазоне от COM4 до C15M15 (Рис. 35). Медиана длины циркулярного сегмента метаплазии составила 3 см (2-5 см); медиана максимальной длины метаплазии – 5 см (4-6 см). В этой группе от каждого пациента было исследовано от 2 до 12 биопсированных фрагментов слизистой оболочки пищевода, всего 179 тканевых фрагментов, среднее количество исследованных фрагментов на одного пациента – 4,16±2,98, медиана 3 (2-4). В группе пациентов с длинным сегментом метаплазии в подавляющем большинстве случаев выявлен ПБ – у 32 пациентов (88,89%), Рисунок 36. Кроме того, у большинства пациентов с ПБ (71,88%) наблюдалась ВПБК (Табл. 4, Рис. 37). Только желудочная (кардиальная) метаплазия обнаружена у 4 пациентов (11,11%). Все три типа метаплазии одновременно найдены у 10 пациентов (28,57%).



Рисунок 35. Длина сегмента метаплазии у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП.

У 7 пациентов (21,88%) обнаружена неполная толстокишечная метаплазия, у 9 (28,125%) – неполная тонкокишечная метаплазия, у 15 (46,88%) – сочетание неполной толсто- и тонкокишечной метаплазии и у 1 (3,125%) пациента определить тип КМ не представлялось возможным.

Среди пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП выявлено 13 (36,11%) случаев дисплазии, из них 11 LGD и 2 HGD (Рис. 38): 11 LGD и 1 HGD при ПБ (37,5% всех случаев ПБ) и 1 HGD при ЦМДОП (25% всех случаев ЦМДОП).



Рисунок 36. Распространенность типов метаплазии у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 37. Распределение плотности БК у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 38. Относительное число случаев с дисплазией у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП.

3.4.4 Сравнительная клинико-морфологическая характеристика пациентов с разной длиной сегмента метаплазии

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метаплазией пищевода длиной < 1 см от ГЭП, с коротким и длинным сегментом ПБ и ЦМДОП представлена в Таблице 4.

Средний возраст у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП превышал средний возраст в группе пациентов с метаплазией < 1 см от ГЭП и в

группе с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП на 13 и 11 лет. Возраст пациентов \geq 60 лет встречался значительно чаще у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП по сравнению с коротким сегментом (точный критерий Фишера, р = 0,009155) и метаплазией < 1 см от ГЭП (точный критерий Фишера, р = 0,002218). Между группами метаплазии < 1 см от ГЭП и коротким сегментом ПБ и ЦМДОП статистической разницы не обнаружено (точный критерий Фишера, р = 0,256859).

Соотношение мужчин и женщин с увеличением длины сегмента метаплазии меняется от легкого преобладания женщин (1:1,33) при метаплазии < 1 см от ГЭП до выраженного преобладания мужчин при длинном сегменте ПБ и ЦМДОП (2,6:1).

В ряду метаплазия пищевода <1 см от ГЭП – короткий сегмент метаплазии – длинный сегмент метаплазии уменьшалась частота желудочной метаплазии и возрастала частота КМ. КМ выявлялась значительно чаще при длинном сегменте метаплазии по сравнению с коротким (точный критерий Фишера, p = 0,0093) и метаплазией пищевода < 1 см от ГЭП (точный критерий Фишера, p = 0,0006). ОШ обнаружения КМ в длинном сегменте метаплазии по сравнению с коротким составило 9,143 (95%ДИ 2,94-28,42, p<0,05). Тенденциозно КМ наблюдалась несколько чаще при коротком сегменте ПБ и ЦМДОП по сравнению с метаплазией пищевода < 1 см, однако это различие не достигло уровня статистической значимости (точный критерий Фишера, p = 0,0748).

Аналогичным образом менялась плотность БК: при метаплазии пищевода < 1 см от ГЭП наиболее часто обнаруживались ЕдБК, при коротком сегменте ПБ чаще выявлялась НПБК, а при длинном сегменте ПБ и ЦМДОП резко преобладала ВПБК. При применении многопольной таблицы 3х3 и точного критерия Фишера р <0,0001, таким образом, изменение плотности БК при разной длине сегмента метаплазии обладает высоким уровнем статистической значимости. При объединении случаев ЕдБК и НПБК ОШ обнаружения ВПБК в длинном сегменте ПБ по сравнению с коротким составило 5,52 (95% ДИ 1,93-15,79, р < 0,05).

Таблица 4. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика пациентов с разной длиной сегмента метаплазии.

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	(<1 см от ГЭП)	(Короткий сегмент)	(Длинный сегмент)
Всего пациентов, n	28	75	36
Возраст, лет	50,5 (40,75-65,25)	60,5 (49-69)	67,5 (61-79,25)
Возраст	20	13	11
<60 лет	20 0	22	25
≥60 лет	0	52	23
Пол:			
М	12	40	26
ж	16	35	10
М:Ж	1:1,33	1,14:1	2,6:1
Тип метаплазии:			
желудочная	20 (71,43%)	40 (53,33%)	4 (11,11%)
кишечная	8 (28,57%)	35 (46,67%)	32 (88,89%)
Плотность БК:			
ЕдБК	4 (50%)	10 (28,57%)	2 (6,25%)
НПБК	4 (50%)	16 (45,72%)	9 (28,13%)
ВПБК	0	9 (25,71%)	21 (65,63%)
Тип КМ			
Неполная толстокишечная	2 (25%)	10 (28,57%)	7 (21,88%)
Неполная тонкокишечная	3 (37,5%)	14 (40%)	9 (28,125%)
Их сочетание	0	4 (11,43%)	15 (46,88%)
Определить невозможно	3 (37,5%)	7 (20%)	1 (3,125%)
Наличие дисплазии	0	5 (7,14%)	13 (36,11%)

При анализе частоты выявления разных типов кишечной метаплазии между KM < 1 см и коротким сегментом ПБ статистически значимых различий не обнаружено (точный критерий Фишера, p = 0,189). Различия выявлены между KM < 1 см и длинным сегментом ПБ (точный критерий Фишера, p = 0,02), а также между коротким и длинным сегментом ПБ (точный критерий Фишера, p = 0,02). При длинном сегменте ПБ значительно чаще выявляли сочетание

неполной толсто- и тонкокишечной метаплазии, чем в других группах. ОШ обнаружения сочетания неполной толсто- и тонкокишечной метаплазии в длинном сегменте по сравнению с коротким составило 5,625 (95% ДИ 1,577-20,060).

При метаплазии < 1 см над ГЭП случаев дисплазии не обнаружено. В группе пациентов с коротким сегментом обнаружено 5 наблюдений LGD. При длинном сегменте ПБ и ЦМДОП обнаружено наибольшее число случаев дисплазии пищевода – 13, из них 11 LGD и 2 HGD. При статистическом анализе при длинном сегменте ПБ и ЦМДОП значительно чаще выявляли дисплазию по сравнению с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП (точный критерий Фишера, p = 0,0002) и метаплазией пищевода < 1 см над ГЭП (точный критерий Фишера, p = 0,0002). ОШ выявления дисплазии при длинном сегменте ПБ и ЦМДОП по сравнению с коротким составило 7,91 (95% ДИ 2,55-24,59, p<0,05). При сравнении групп с метаплазией ДОП < 1 см и коротким сегментом ПБ и ЦМДОП статистических различий по частоте дисплазии не получено (точный критерий Фишера, р = 0,2).

3.5 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с дисплазией при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

В группу пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП вошло 18 пациентов, из них при гистологическом и ИГХ исследовании у 16 пациентов выявлена LGD (88,89%), а у 2 – HGD (11,11%). В морфологической диагностике дисплазии участвовали как минимум 2 патоморфолога с большим опытом работы в области гастроэнтерологии (от 2 до 4), диагнозы LGD и HGD были установлены при согласии всех патоморфологов в отношении каждого случая. Пациенты с дисплазией составили 16,22% (LGD – 14,41,%, HGD – 1,8%) от всех пациентов с ПБ и ЦМДОП: 34% (LGD – 32%, HGD – 2%) от пациентов с ПБ и 2,3% от пациентов с ЦМДОП (Рис. 39-41).



Рисунок 39. Распространенность дисплазии у пациентов с ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 40. Распространенность дисплазии у пациентов с ПБ.



Рисунок 41. Распространенность дисплазии у пациентов с ЦМДОП.

Таблица 5. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП.

№ пациента	№ биопсии (год)	Пол	Возраст	Длина сегмента метаплазии	Кол-во биоптатов	Тип метаплазии	Плотность БК	Степень дисплазии
1	1 (2018)	м	70	C7M8	3	кишечный	ВПБК (4,2)	LGD
-	2 (2019)	111	71	0,1110	3	кишечный	ВПБК (2,8)	LGD
2	1 (2018)	м	56	C7M8	12	кардиальная	0	HGD
2	2 (2020)	1/1	58	C/1110	5	кишечный	ЕдБК (0,06)	LGD
3	1 (2018)	м	69	C1M4	4	кишечный	ВПБК (2,27)	LGD
5	2 (2019)	11/1	70		3	кишечный	ВПБК (2,81)	LGD
4	1 (2019)	М	69	C13M14	6	кишечный	НПБК (1,21)	LGD
5	1 (2019)	М	67	C2M4	12	кишечный	ВПБК (2,38)	LGD
6	1 (2019)	ж	68	C10M12	5	кишечный	ЕдБК (0,13%)	LGD
7	1 (2019)	М	76	C0M3	4	кишечный	ЕдБК (0,015%)	LGD
8	1 (2019)	М	40	C0M3	3	кишечный	ВПБК (3,23)	LGD
0	1 (2019)	м	70	C6M7	2	кишечный	НПБК (0,53)	LGD
	2 (2019)	11/1	70	CONT	12	кишечный	ВПБК (3,16)	LGD
	1 (2019)		18		5	кишечный	ВПБК (2,81)	HGD
10	2 (2019)	М	40	C11M11	13	кишечный	ВПБК (4,49)	HGD
	3 (2020)		49		1	кишечный	НПБК (1,28)	LGD
11	1 (2019)	ж	68	C2M5	2	кишечный	ЕдБК (0,13)	LGD
12	1 (2019)	М	63	C0M3	5	кишечный	ВПБК (2,17)	LGD
13	1 (2019)	ж	80	C5M6	4	кишечный	НПБК (1,76)	LGD
14	1 (2020)	М	56	C2M5	4	кишечный	НПБК (1,24)	LGD
15	1 (2020)	ж	73	C0M3	2	кишечный	НПБК (1,38)	LGD
16	1 (2020)	М	39	C2M4	12	кишечный	ВПБК (3,87)	LGD
17	1 (2020)	ж	75	C2M2	2	кишечный	НПБК (1,11)	LGD
18	1 (2020)	М	45	C8M9	3	кишечный	ВПБК (2,78)	LGD

Исходные клинические и морфологические данные пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП представлены в Таблице 5. Средний возраст пациентов с впервые диагностированной дисплазией метаплазированного сегмента пищевода составил 62,88±12,58 лет, медиана 68 лет (56-70 лет). Преобладали пациенты 6-7 декады жизни. Распределение по полу и возрасту пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП представлено на Рисунке 42. Соотношение мужчин и женщин составило 2,6:1. Большинство случаев дисплазии диагностировано в длинном сегменте ПБ и ЦМДОП – 13 из 18 (72,22%).



Рисунок 42. Распределение по возрасту пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП

ЭГДС с взятием биопсии в динамике выполнена у 5 пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП, у остальных пациентов ЭГДС с биопсией проведена однократно. При первом исследовании у двух пациентов диагностирована неопределенная степень дисплазии, однако при повторном исследовании у одного из пациентов спустя месяц диагностирована HGD, а у второго пациента спустя 3 месяца диагностирована LGD. Малый объем материала, наличие изъязвления в первом случае и выраженного воспаления во втором случае затрудняли диагностику дисплазии при первом исследовании. Однако из-за того, что у этих пациентов в дальнейшем диагностирована HGD и LGD, мы не выделяли случаи неопределенной степени дисплазии в отдельную группу сравнения. При первом исследовании у 1 пациента диагностирована кардиальная метаплазия, у 17 пациентов – кишечная. Плотность БК у пациентов с дисплазией при ПБ и ЦМДОП была распределена следующим образом (Рис. 43): ВПБК – 8 пациентов (44,44%), НПБК – 6 пациентов (33,33%), ЕдБК – 3 пациента (16,67%), отсутствие БК (кардиальная метаплазия) – 1 (5,56%).

При патоморфологическом исследовании материала, взятого при повторной ЭГДС, у 5 пациентов выявлена следующая динамика: у одного пациента с ВПБК при повторном исследовании выявлена НПБК (вероятно, это было связано с тем, что весь материал был представлен дисплазированной слизистой, а в участках дисплазии число БК обычно уменьшается), у другого пациента, наоборот, при первом исследовании выявлена НПБК, а при повторном ВПБК, у 2 пациентов при повторном исследовании сохранилась ВПБК, у пациента с кардиальной метаплазией при первом исследовании появились единичные БК (плотность БК – БК наблюдалась 0,06 1 крипту). Таким образом, на y пациентов разнонаправленная динамика изменения плотности БК. Диаграмма плотности БК с учетом изменений после повторного исследования у 5 пациентов представлена на Рисунке 44.



Рисунок 43. Диаграмма распределения плотности БК у пациентов с впервые установленной дисплазией при ПБ и ЦМДОП.



Рисунок 44. Распределение плотности БК после учета случаев гистологического исследования в динамике.

У 4 пациентов с дисплазией на фоне ПБ (23,53%) выявлена неполная толстокишечная метаплазия, у 5 (29,41%) - неполная тонкокишечная метаплазия, у 7 (41,18%) – сочетание толсто- и тонкокишечной метаплазии, у 1 пациента (5,88%) определить тип КМ не представлялось возможным. У пациентов с ПБ с наличием дисплазии распределение типов КМ отличалось от распределения при ПБ без дисплазии (точный критерий Фишера, р = 0,0337): при ПБ с дисплазией чаще выявлялось сочетание тонко- и толстокишечной метаплазии, чем при ПБ без дисплазии.

При анализе влияния известных факторов риска развития дисплазии и малигнизации при ПБ и ЦМДОП получены следующие результаты (исходные данные приведены в Табл. 6): пол и возраст не были связаны с развитием дисплазии в нашем исследовании (точный критерий Фишера, p > 0,05), длинный сегмент метаплазии (точный критерий Фишера, p = 0,0002), наличие видимых изменений при ЭГДС (точный критерий Фишера, p = 0,0295) и КМ (точный критерий Фишера, p = 0,0295) и СМ (точный критерий Фишера, p = 0,0007) связаны с развитием дисплазии. ОШ развития дисплазии на фоне КМ по сравнению с желудочной метаплазией составило 14,62 (95% ДИ 1,868-114,434).

	Поннонти с	Пациенты с ПБ и	Точный
Фактор риска	пациенты с	ЦМДОП без	критерий
	дисплазиеи	дисплазии	Фишера
Пол			
М	13	53	p = 0,1735
ж	5	40	
Возраст			
<60 лет	6	47	p = 0,14
≥60 лет	12	46	
Длина сегмента			
метаплазии	13	23	
Длинный	5	70	p = 0,0002
Короткий	5	70	
Наличие визуальных			
изменений при ЭГДС			
Присутствуют	3	2	p = 0,0295
Отсутствуют	15	91	
Тип метаплазии			
Кишечная	17	50	p = 0,0007
Желудочная	1	43	

Таблица 6. Анализ влияния известных факторов риска на развитие дисплазии при ПБ и ЦМДОП.

Всего у 18 пациентов с дисплазией исследовано 127 биопсированных фрагмента метаплазированной слизистой оболочки ДОП, в среднем 5,35±3,79 фрагментов, медиана 4 (3-5,5), из них дисплазия обнаружена в 71 тканевом фрагменте.

LGD диагностировали при наличии участков со сближенностью и слабым нарушением архитектоники желез, с наличием укрупнения ядер не более чем на ¹/₂

объема цитоплазмы, гиперхроматоза и небольшой стратификации ядер, в том числе в клетках на поверхности фрагментов (Рис. 45). Митозы в участках LGD определялись единичные. Воспалительная инфильтрация была слабая. БК в области дисплазии и вне дисплазии присутствовали в различном количестве: от ЕдБК до ВПБК. Что интересно, в случаях дисплазии при ВПБК плотность БК в участках дисплазии была даже несколько выше, чем на других участках.

НGD диагностировали при выраженном изменении архитектоники желез, с выраженной скученностью желез, наличием единичных криброзных структур. При HGD наблюдались выраженные признаки цитологической атипии: резкое укрупнение ядер (> ½ цитоплазмы клетки), гиперхроматоз, анизокариоз, выраженная стратификация ядер, многочисленные митозы (Рис. 46). В области HGD выявлялись единичные БК, в прилежащих участках от единичных БК до высокой плотности БК. В строме присутствовала слабая воспалительная инфильтрация, в части фрагментов присутствовали эрозии.

В большинстве случаев (16 из 18, 88,89%) дисплазия носила мультифокальный характер: фокусы дисплазии находили сразу в нескольких фрагментах слизистой ДОП. Участки LGD занимали от 15 до 110 крипт, суммарно до 220 крипт, в среднем 92,4±59,4 крипт. HGD у обоих пациентов была диффузной, с вовлечением > 100 крипт и > 80% площади фрагментов. HGD сочеталась с фокусами LGD в других фрагментах слизистой ДОП.



Рисунок 45. Участок LGD: а) окраска ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение х200.



Рисунок 46. Участок HGD: а) окраска ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x200.

3.5.1 Результаты иммуногистохимического определения фенотипа дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При патоморфологическом исследовании у 3 (16,67%) пациентов обнаружен фовеолярный тип дисплазии, у 15 (83,33%) – кишечный тип дисплазии. При ИГХ исследовании с маркерами желудочной и кишечной дифференцировки у 3 пациентов подтверждена дисплазия фовеолярного типа (с экспрессией только желудочных маркеров, Muc5AC и Muc6 при негативной экспрессии Muc2), а у 15 пациентов с кишечным гистологическим типом дисплазии выявлен смешанный иммунофенотип (с экспрессией как желудочных маркеров Muc5AC и Muc6, так и кишечного маркера Muc2).

У 3 пациентов с фовеолярной дисплазией в 1 случае (33,33%) обнаружена HGD, в 2 других – LGD. У 15 пациентов с кишечной дисплазией в 1 (6,67%) случае выявлена HGD, в остальных – LGD.

HGD фовеолярного типа характеризовалась тесным расположением желез тубулярной формы, выстланных кубическим эпителием с апикально расположенными вакуолями муцина, как в фовеолярном эпителии, с укрупнением и резко выраженной гиперхромией, но отсутствием стратификации ядер,

наличием большого числа фигур митоза (Рис. 47). При ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим цитоплазма клеток окрашивалась в фиолетовый цвет. В остальных фрагментах слизистой оболочки метаплазированного ДОП у этого пациента обнаружена метаплазия только кардиального типа. Ни в одном из исследованных 12 фрагментов не найдено БК. Таким образом, у пациента диагностирована HGD фовеолярного типа на фоне ЦМДОП.



Рисунок 47. HGD фовеолярного типа, а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение х200.

При ИГХ исследовании с маркерами желудочной и кишечной дифференцировки получены следующие результаты: яркая цитоплазматическая экспрессия Muc5AC во всех клетках поверхностного эпителия и в 90% эпителиальных клеток в железах, яркая цитоплазматическая экспрессия Muc6 в 95% эпителиальных клеток в железах и негативная экспрессия Muc2 во всех эпителиальных клетках (Puc. 48).



Рисунок 48. HGD фовеолярного типа, ИГХ реакция с маркерами: а) MUC5AC, б) MUC6, в) MUC2, увеличение х400.

Пациенту с HGD фовеолярного типа выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода. В материале резекции поверхностный эпителий на большем протяжении отсутствовал, в толще слизистой оболочки определялись рассеянные железы кардиального типа с очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, кровоизлияниями и участками фиброза. Спустя 2 года пациенту повторно проведена ЭГДС с биопсией. При патоморфологическом исследовании вновь обнаружена дисплазия – LGD фовеолярного типа (Рис. 49, 50) на фоне метаплазии ДОП преимущественно кардиального типа с наличием псевдо-БК и лишь единичных БК. Таким образом, в ходе динамического наблюдения у этого

пациента с ЦМДОП развился ПБ. В двух других наблюдениях фовеолярная дисплазия выявлена у пациентов с ПБ с ЕдБК в биоптатах ДОП.

При патоморфологическом исследовании в области LGD фовеолярного типа (Рис. 49, 51) располагались несколько сближенные между собой железы тубулярной формы, выстланные кубическим эпителием с апикально расположенными вакуолями муцина, с некоторым укрупнением, выраженной гиперхромией, а также очаговой стратификацией ядер, с наличием вариабельного числа фигур митоза.



Рисунок 49. LGD фовеолярного типа спустя 2 года у того же пациента, а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим (на рисунке показаны псевдо-БК), увеличение х400.

При ИГХ исследовании с маркерами желудочной и кишечной дифференцировки при фовеолярной дисплазии (Рис. 50, 52) экспрессия Muc5AC была выраженной и занимала поверхностный цилиндрический эпителий и 70-90% эпителиальных клеток в железах, экспрессия Muc6 была выраженной и определялась в 80-90% клеток в железах. Экспрессия Muc2 отмечена лишь в единичных клетках (<1%), что значительно меньше порога 5%, который используют при анализе иммунофенотипа.



Рисунок 50. LGD фовеолярного типа, ИГХ реакция с маркерами: а) выраженная положительная экспрессия MUC5AC, б,в) экспрессия MUC2 в единичных клетках, увеличение х400.



Рисунок 51. LGD фовеолярного типа, а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение х400.



Рисунок 52. LGD фовеолярного типа, ИГХ реакция с маркерами: а) MUC5AC, б) MUC6, в) MUC2, увеличение x400.

Дисплазия кишечного типа выявлялась у пациентов с ПБ с НПБК (у 6 пациентов, 40%) и ВПБК (у 8 пациентов, 53,33%) плотностью БК, лишь у 1 пациента обнаружены ЕдБК (6,67%). У 5 пациентов плотность БК была выше в участках LGD, чем в других фрагментах слизистой ДОП.

LGD кишечного типа характеризовалась наличием сближенных желез округлой и угловатой формы, выстланных цилиндрическим эпителием с наличием легко определяемых БК (Рис. 53). При этом между сближенными железами всегда определялись тонкие тяжи соединительнотканной стромы, а в части случаев мелкие группы сближенных желез и даже отдельные железы были разделены выраженными прослойками соединительной ткани, как на Рисунке 45. Ядра эпителиальных клеток в области LGD были несколько укрупнены, вытянутой формы, гиперхромны, с легкой стратификацией и единичными фигурами митоза. В поверхностном эпителии также определялось укрупнение и стратификация ядер.



Рисунок 53. LGD кишечного типа: а) ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение х400.

При HGD кишечного типа (Рис. 54) наблюдали выраженное нарушение архитектоники желез, с наличием желез неправильной формы, выстланных стратифицированным эпителием с резко увеличенными вытянутыми гиперхромными ядрами с наличием фигур митоза. Поверхностный эпителий был с выраженной стратификацией и укрупнением ядер, на части протяжения поверхность была эрозирована. В участках HGD число БК было уменьшено по сравнению с прилежащей слизистой ДОП.



Рисунок 54. HGD кишечного типа: а) окраска ГЭ, б) ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, увеличение x400.

Интересно, что в 7 из 15 случаев дисплазии кишечного типа (46,67%), во всех случаях в участках LGD, обнаружены клетки Панета (Рис. 55), в то время как при ПБ без дисплазии клетки Панета обнаружены всего в 4 наблюдениях (7,84%). В большинстве случаев клетки Панета были единичные, лишь в 2 случаях с LGD клетки Панета были довольно многочисленны и располагались группами в части дисплазированных желез (Рис. 55 в,г). Таким образом, клетки Панета значительно чаще встречаются при ПБ с наличием дисплазии кишечного типа, чем при ПБ без дисплазии (при статистическом анализе с использованием точного критерия Φ ишера р = 0,0011).



Рисунок 55. Клетки Панета а-г) в участках LGD кишечного типа, д) при ПБ без дисплазии, окраска гематоксилином и эозином, увеличение х400.

При ИГХ исследовании в участках дисплазии кишечного типа определяли смешанный иммунофенотип с экспрессией Muc5AC в 20-80% эпителиальных клеток, Muc6 – в 30-80% эпителиальных клеток и Muc2 – в 10-70% эпителиальных клеток (Puc. 56,57). Смешанный иммунофенотип с преобладанием фовеолярного обнаружили у 8 пациентов, с одинаковой выраженностью экспрессии маркеров как желудочной, так и кишечной дифференцировки у 4 пациентов, смешанный иммунофенотип с преобладанием кишечного у 3 пациентов. Никакой зависимости иммунофенотипа от длины сегмента метаплазии не выявлено.



Рисунок 56. LGD кишечного типа, ИГХ реакция с маркерами: а) MUC5AC, б) MUC6, в) MUC2, увеличение x400.



Рисунок 57. HGD кишечного типа со смешанным иммунофенотипом дисплазии, ИГХ реакция с маркерами: а) MUC5AC, б) MUC6, в) MUC2, увеличение x400.

3.5.2 Результаты применения иммуногистохимических маркеров для уточнения наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

ИГХ-исследование с маркерами p53, p16, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR проведено в группе пациентов с LGD и HGD (всего 18 пациентов) и у 22 пациентов с ПБ и ЦМДОП без дисплазии (10 пациентов с ПБ и 12 пациентов с ЦМДОП). С каждым ИГХ-маркером было исследовано по 22 биопсированных фрагмента слизистой оболочки ДОП в группе пациентов ПБ и ЦМДОП без дисплазии, по 24 биопсированных фрагмента слизистой оболочки ДОП при LGD и по 18 биопсированных фрагментов слизистой оболочки ДОП при HGD.

3.5.2.1 Значение характера экспрессии p53 для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ПБ и ЦМДОП без дисплазии и в свободных от дисплазии участках у пациентов с дисплазией слабая ядерная экспрессия p53 наблюдалась в 0-5% клеток, медиана 0,5% (0-5%), лишь в 2 случаях ядерная экспрессия p53 составила 10% и 12%. При LGD ядерная экспрессия p53 определялась в 14 из 16 наблюдениях (87,5%), при HGD – во всех случаях. В участках LGD умеренная и интенсивная ядерная экспрессия p53 наблюдалась в диапазоне от 30 до 50% клеток, медиана 40 (35-50). В участках HGD интенсивная ядерная экспрессия p53 была проявлена в 70-100% клеток, медиана 82,5 (76,25-88,75%). Экспрессия p53 при HGD носила характер p53 (mut).

В ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии p53 (точный критерий Фишера, p<0,0001). Экспрессия маркера p53 при ИГХ исследовании биоптатов с ЦМДОП и ПБ без дисплазии, с LGD и HGD продемонстрирована на Рисунке 58. Также экспрессия p53 в группах сравнения представлена в Таблице 7.

Выраженность/	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего
интенсивность	без дисплазии			
экспрессии				
0/0-1	20	2	0	22
+1/+2-3	2	13	0	15
+2/+3	0	1	0	1
+3/+3	0	0	2	2
Всего	22	16	2	40
При анализе числа пациентов p < 0,0001				

Таблица7. Экспрессия p53 при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

0/0-1	20	2	0	22
+1/+2-3	2	20	0	22
+2/+3	0	2	3	5
+3/+3	0	0	15	15
Всего	22	24	18	64
При анализе числа биоптатов p < 0,0001				



Рисунок 58. Слабая ядерная экспрессия p53 a) при ЦМДОП без дисплазии и б) ПБ без дисплазии. Выраженная кластерная ядерная экспрессия маркера p53 в) при LGD, г) при HGD, увеличение x400.

3.5.2.2 Значение характера экспрессии p16 для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ЦМДОП и ПБ без дисплазии в 11 случаях (50%) наблюдалась ядерная экспрессия p16 в единичных клетках (<5% всех эпителиальных клеток), цитоплазматическое окрашивание p16 отсутствовало, в остальных случаях экспрессия p16 полностью отсутствовала. При LGD ядерная экспрессия p16 нарастала и составила от 5 до 40%, медиана 17,5% (10-25%), а также появлялась цитоплазматическая экспрессия в 15-40% эпителиальных клеток, медиана 15% (10-21,25%). В 7 из 16 наблюдений LGD (43,75%) экспрессия p16 отсутствовала. При HGD ядерная экспрессия p16 выявлялась лишь в 0-15% клеток, медиана 7% (5-10%), при этом наблюдалась диффузная цитоплазматическая экспрессия p16 в 70-95% эпителиальных клеток, медиана 85% (80-90%). Экспрессия p16 в группах сравнения представлена в Таблице 8. Выраженность как ядерной, так и цитоплазматической экспрессии p16 различалась между группами (точный критерий Фишера, p < 0,0001).

Выраженность	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего	
экспрессии	без дисплазии				
	Я	Ідерная экспрессия			
0	20	7	0	27	
+1	2	9	2	13	
+2	0	0	0	0	
+3	0	0	0	0	
Всего	22	16	0	40	
При анализе числа пациентов p < 0,0001					
0	21	9	5	35	
+1	1	15	13	29	
+2	0	0	0	0	

Таблица 8. Экспрессия p16 при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

+3	0	0	0	0	
Всего	22	24	18	64	
	При анализ	зе числа биоптатов р	< 0,0001	•	
	Цитопл	азматическая экспре	ессия		
0	22	7	0	29	
+1	0	9	0	9	
+2	0	0	0	0	
+3	0	0	2	2	
Всего	22	24	18	64	
При анализе числа пациентов p < 0,0001					
0	20	7	0	27	
+1	2	17	0	19	
+2	0	0	5	5	
+3	0	0	13	13	
Всего	22	24	18	64	
При анализе числа биоптатов p < 0,0001					

Экспрессия маркера p16 при ИГХ исследовании биоптатов с ЦМДОП и ПБ без дисплазии, с LGD и HGD показана на Рисунке 59.





Рисунок 59. Цитоплазматическая и ядерная экспрессия маркера p16: a) при ЦМДОП без дисплазии, б) при ПБ без дисплазии, в) при LGD, г) при HGD, увеличение x400.

3.5.2.3 Значение уровня экспрессии Кі67 для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ПБ и ЦМДОП без дисплазии ядерная экспрессия Кі67 определялась в диапазоне от 10 до 30% эпителиальных клеток, медиана 25% (11,25-30%), в основном в средней трети толщины слизистой оболочки, экспрессия Кі67 на поверхности отсутствовала во всех случаях. В участках LGD ядерная экспрессия Кі67 составляла более 50 и менее 70% эпителиальных клеток, медиана 60% (50-65%), включая 5-15% эпителиальных клеток на поверхности, медиана 9,5% (7-10%). В участках HGD ядерная экспрессия Кі67 наблюдалась в 70-95% эпителиальных клеток, медиана 85% (81,25-90%), включая экспрессию на поверхности, которая по выраженности не отличалась от экспрессии в железах. Вне участков дисплазии экспрессия Кі67 не отличалась от экспрессии при ПБ и ЦМДОП без дисплазии и составляла от 10 до 30% эпителиальных клеток, медиана 25% (20-30%). Экспрессия Кі67 в группах сравнения представлена в Таблице 9.

Таблица 9. Экспрессия Кіб7 при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

Выраженность	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего		
экспрессии	без дисплазии					
Общая экспрессия Кі67						
0	10	0	0	10		
+1	12	0	0	12		
+2	0	16	0	16		
+3	0	0	2	2		
Всего	22	16	2	40		
	При анализе	числа пациентов р	< 0,0001	•		
0	10	0	0	10		
+1	12	0	0	12		
+2	0	22	0	22		
+3	0	2	18	20		
Всего	22	24	18	64		
При анализе числа биоптатов p < 0,0001						
Экспрессия Кі67 на поверхности						
<5%	22	0	0	22		
5-15%	0	16	0	16		
16-75%	0	0	0	0		
>75%	0	0	2	2		
Всего	22	16	2	40		
	При анализе	числа пациентов р	< 0,0001	I		
<5%	22	3	0	25		
5-15%	0	21	0	21		
16-75%	0	0	0	0		
>75%	0	0	18	18		
Всего	22	16	2	40		
	При анализе	числа биоптатов р	< 0,0001	l		

Таким образом, экспрессия Кіб7 увеличивалась в ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD (Рис. 60). Характерным признаком LGD и HGD являлась экспрессия Кіб7 на поверхности фрагментов.



Рисунок 60. Ядерная экспрессия маркера Кі67 на поверхности фрагментов и в железах: а) при ЦМДОП без дисплазии, б) при ПБ без дисплазии, в) при LGD, г) при HGD, увеличение x400.

3.5.2.4 Значение уровня экспрессии cyclin D1 для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ПБ и ЦМДОП без дисплазии ядерная экспрессия cyclin D1 наблюдалась в диапазоне от 10 до 30% эпителиальных клеток, медиана 25% (15-30%), в

основном в основании крипт. В участках LGD ядерная экспрессия cyclin D1 усиливалась и составляла более 50 и менее 70% эпителиальных клеток, медиана 52,5% (50-60%), при этом зона экспрессии расширялась к поверхности. В очагах HGD ядерная экспрессия cyclin D1 была проявлена в 70-95% эпителиальных клеток, медиана 85% (80-90%), и захватывала всю толщу слизистой оболочки. Вне участков дисплазии ядерная экспрессия cyclin D1 не отличалась от экспрессии при ПБ и ЦМДОП без дисплазии и составляла от 10 до 30% эпителиальных клеток, медиана 25% (20-30%). В Таблице 10 представлены данные полуколичественной оценки экспрессии cyclin D1 в группах сравнения.

Таблица 10. Экспрессия cyclin D1 при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

Выраженность	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего	
экспрессии	без дисплазии				
0	0	0	0	0	
+1	22	2	0	22	
+2	0	14	0	14	
+3	0	0	2	2	
Всего	22	16	2	40	
При анализе числа пациентов p < 0,0001					
0	0	0	0	0	
+1	22	2	0	24	
+2	0	22	0	22	
+3	0	0	18	18	
Всего	22	24	18	64	
При анализе числа биоптатов p < 0,0001					

Таким образом, ядерная экспрессия cyclin D1 нарастала в ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD (Рис. 61).



Рисунок 61. Ядерная экспрессия циклина D1 в эпителиальных клетках: a) при ЦМДОП без дисплазии, б) при ПБ без дисплазии, в) при LGD, г) при HGD, увеличение x400.

3.5.2.5 Значение типа экспрессии β-catenin для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ПБ и ЦМДОП без дисплазии, а также при LGD во всех исследованных случаях, кроме одного, определялась яркая диффузная мембранная экспрессия маркера β-catenin (Рис. 62), цитоплазматическая и ядерная экспрессия отсутствовали. В 1 из 16 случаев LGD (6,25%) в области дисплазии наблюдалось неравномерно выраженное бледное мембранное окрашивание в сочетании с цитоплазматическим окрашиванием. При HGD мембранная экспрессия β-catenin
была бледной, прерывистой, на участках полностью отсутствовала, преобладала цитоплазматическая экспрессия β-catenin различной интенсивности: от слабой до интенсивной. В 10-15% эпителиальных клеток при HGD определялась ядерная экспрессия β-catenin. Результаты качественного анализа экспрессии маркера β- catenin приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Экспрессия β-catenin при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD (качественный анализ).

Паттерн	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего
экспрессии	без дисплазии			
Мембранная	22	15	0	37
Аберрантная	0	1	2	3
(Слабая				
мембранная,				
цитоплазматическая,				
ядерная)				
Всего	22	16	2	40
При анализе числа пациентов р = 0,00162				





Рисунок 62. а) Мембранная экспрессия β-catenin в эпителиальных клетках при ПБ без дисплазии, б) мембранная экспрессия β-catenin npu LGD, в) бледное мембранное и слабое цитоплазматическое окрашивание β-catenin в участке LGD, г) цитоплазматическая и ядерная экспрессии β-катенина в эпителиальных клетках при HGD, увеличение х400.

3.5.2.6 Значение уровня экспрессии AMACR для диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода

При ПБ и ЦМДОП без дисплазии при иммуногистохимическом исследовании с AMACR в 41% случаев наблюдалось фоновое окрашивание цитоплазмы эпителиальных клеток, при этом гранулярная экспрессия AMACR выявлялась в единичных клетках и составляла не более 10% эпителиальных клеток, медиана 0,5% (0-2%). При LGD гранулярная экспрессия AMACR определялась в диапазоне от 15 до 35% эпителиальных клеток, медиана 20% (18,75-25%). При HGD гранулярная экспрессия AMACR составляла от 50 до 80% эпителиальных клеток, медиана 70% (51,25-77,5%). Интересно, что в биоптатах пациентов с LGD и HGD гранулярная экспрессия AMACR наблюдалась не только в участках дисплазии, но и в 10-25% эпителиальных клеток прилежащей метаплазированной слизистой ДОП, медиана 15% (10-15%).

Результаты сравнительного анализа экспрессии AMACR в группах ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Экспрессия AMACR при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

Выраженность	ПБ и ЦМДОП	LGD	HGD	Всего
экспрессии	без дисплазии			
0	21	0	0	21
+1	1	16	0	17
+2	0	0	0	0
+3	0	0	2	2
Всего	22	16	2	40
При анализе числа пациентов p < 0,0001				
0	21	0	0	21
+1	1	24	0	25
+2	0	0	6	6
+3	0	0	12	12
Всего	22	24	18	64
При анализе числа биоптатов р < 0,0001				

Таким образом, диагностическое значение имеет гранулярная экспрессия при ПБ и ЦМДОП, которая при ПБ и ЦМДОП без дисплазии не обнаруживается или минимальна и нарастает от LGD к HGD (Рис. 63). Повышенная экспрессия AMACR наблюдается не только в участках дисплазии, но и в прилежащей метаплазированной слизистой оболочке ДОП.



Рисунок 63. Гранулярная экспрессия маркера AMACR в эпителиальных клетках: а) при ЦМДОП без дисплазии, б) при ПБ без дисплазии, в) при LGD, г) при HGD, увеличение х400.

Глава 4. Обсуждение результатов исследования

В настоящее время во всем мире отмечен рост заболеваемости аденокарциномой пищевода (АКП) [69,88,113,180,239,240,321]. В России рак пищевода по распространенности находится на 14 месте среди злокачественных новообразований [9,19] и за 10 лет частота диагностики увеличилась более чем на 10% [26,54]. Вплоть до 2030 года в мире ожидается дальнейшее увеличение заболеваемости АКП [70]. Более 70% случаев рака пищевода диагностируются на III и IV стадиях заболевания [25,53]. Этим объясняется неблагоприятный прогноз АКП: 5-летняя выживаемость пациентов составляет всего 9,2-20% [15,66,179,262]. Диагностика АКП на ранних стадиях позволяет проводить эндоскопическое лечение и приводит к росту выживаемости пациентов [233,246].

ПБ является факультативным предраковым заболеванием пищевода. Риск развития АКП у пациентов с ПБ увеличен в 30-125 раз [281]. Диагностика и эндоскопическое наблюдение за пациентами с ПБ является мерой первичной профилактики АКП [20,21,22,27,29,43,44,45,52,78,120,264,295,311,317].

Исследование посвящено актуальной проблеме патоморфологической диагностики дисплазии при ПБ и ЦМДОП. Актуальность исследования обусловлена низким уровнем согласия между патоморфологами в отношении наличия и степени дисплазии [160,161,164,204,206,256,278], в то время как именно от этой информации зависит выбор тактики лечения пациентов [1,25,51,78,120,264,295,311]. При ПБ без дисплазии показана медикаментозная терапия ингибиторами протоновой помпы и динамическое эндоскопическое наблюдение 1 раз в 3-5 лет, при LGD показана медикаментозная терапия ингибиторами протоновой помпы и выполнение повторной ЭГДС с взятием биопсии через 6 месяцев, a при HGD рекомендовано применение эндоскопических методов лечения (радиочастотной абляции слизистой оболочки пищевода).

В исследование вошли пациенты с разной длиной сегмента ПБ и ЦМДОП, а также с метаплазией ДОП < 1 см от ГЭП. Поскольку диагностика ПБ и ЦМДОП

требует клинико-морфологического подхода, патоморфологическое исследование биоптатов начинали с подтверждения того, что биопсированные фрагменты действительно взяты из слизистой оболочки пищевода, а не из желудка. Известно, что при патоморфологическом исследовании биоптатов при коротком сегменте метаплазии и при метаплазии < 1 см над ГЭП требуется проводить диагностику между метаплазией дифференциальную ДОП И гастритом кардиального отдела желудка с наличием КМ. Srivastava et al. [287] описывают следующие признаки, характерные для метаплазии ДОП: тяжелая атрофия и дезорганизация крипт (нерегулярное расположение крипт, их дилатация или ветвление), неполная кишечная метаплазия, диффузная кишечная метаплазия, многорядный эпителий на поверхности фрагментов, многослойный плоский эпителий над криптами, гибридные железы (железы кардиального типа в основании крипт с кишечной метаплазией), наличие эзофагеальных желез и/или Из них наличие многослойного плоского ИХ протоков. эпителия нал метаплазированными криптами, желез слизистой оболочки пищевода и их протоков обладает 100% специфичностью для метаплазии ДОП, поэтому именно эти 3 признака выбраны для подтверждения взятия биопсийного материала из метаплазированного сегмента ДОП. метаплазии < 1 см от ГЭП При многослойный плоский эпителий над метаплазированными криптами выявили у 78,57% пациентов, железы собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 75% пациентов ии выводные протоки желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 25% пациентов. При ЦМДОП многослойный плоский эпителий над криптами присутствовал у 81,4% пациентов, железы собственной пластинки слизистой пищевода у 83,72% пациентов, выводные протоки желез у 27,91% пациентов. При ПБ многослойный плоский эпителий над криптами обнаружили у 76% пациентов, железы собственной пластинки слизистой пищевода у 80% пациентов, выводные протоки желез у 24% пациентов. Таким образом, во всех группах пациентов частота выявления различных дериватов пищевода была сопоставима.

114

В большинстве случаев патоморфологическая диагностика ПБ и ЦМДОП не вызывала затруднений. Дифференциально-диагностические трудности возникли в 17 (15,31%) случаях и были связаны с интерпретацией единичных клеток, напоминающих БК. После ИГХ исследования с высокоспецифичным маркером бокаловидных клеток MUC2 в 6 наблюдениях был диагностирован ПБ с ЕдБК, а в 11 случаях – ЦМДОП с наличием псевдо-БК. Истинные БК в 4 из 6 наблюдений только поверхности фрагментов, в 2 определялись на случаях – в метаплазированных железах. Псевдо-БК располагались в железах собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 7 пациентов, на поверхности фрагментов у 6 пациентов и в эпителии протоков желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у 4 пациентов. Таким образом, ИГХ исследование с маркером MUC2 позволило повысить точность диагностики ПБ в наиболее сложных диагностических случаях - с наличием лишь ЕдБК, а также точность диагностики ЦМДОП.

Трудности диагностики возникли в 12% наблюдений ПБ без дисплазии и 27,5% случаев ЦМДОП без дисплазии. Таким образом, диагностика ЦМДОП была более затруднительна в виду сложностей в интерпретации БК/псевдо-БК. По литературным данным, коэффициент согласия между патоморфологами в отношении ЦМДОП очень низкий 0,05-0,29 [193], в то время как при ПБ он составляет 0,6 и выше по разным данным [193,204,305]. Таким образом, ЦМДОП вызывает бо́льшие трудности в патоморфологической диагностике, чем ПБ, в виду наличия псевдо-БК. Иммуногистохимическое исследование с Мис2 в биоптатах с псевдо-БК в трудных случаях полезно для правильной трактовки матоморфологических изменений в ДОП.



Рисунок 64. Распределение типов метаплазии при разной длине сегмента метаплазии ДОП.

В настоящем исследовании сравнивали распространенность разных типов метаплазии и распределение плотности БК при КМ у пациентов с разной длиной сегмента метаплазии: <1 см от ГЭП, при коротком и длинном сегменте ЦМДОП и ПБ. С увеличением длины сегмента нарастало относительное число случаев с КМ: с 28,57% при метаплазии <1 см от ГЭП, до 46,67% при коротком сегменте метаплазии ДОП и до 88,89% при длинном сегменте метаплазии ДОП (Рис. 64). При длинном сегменте метаплазии КМ выявлялась значительно чаще, чем при коротком и ультра-коротком сегменте (точный критерий Фишера, р < 0,0001), ОШ (длинный/короткий сегмент) составило 9,143 (95%ДИ 2,94-28,42, p<0,05). Распределение пациентов по длине сегмента метаплазии представлено на Рисунках 65 и 66.



Рисунок 65. Распределение пациентов с ЦМДОП, ПБ и дисплазией по длине циркулярного сегмента метаплазии.



Рисунок 66. Распределение пациентов с ЦМДОП, ПБ и дисплазией по максимальной длине сегмента метаплазии.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. В крупном исследовании Chandrasoma et al. [91] на биопсийном материале 959 пациентов при длине участка метаплазии <1 см от ГЭП БК обнаруживались в 14,8% случаев, при длине сегмента 1-2 см – в 70,4% случаев, при длине сегмента 3-4 см – в 89,5% случаев и в 100% случаев при длине сегмента ≥ 5 см. Таким образом, желудочная метаплазия в этом исследовании выявлялась в основном при длине сегмента <2 см, а частота выявления КМ увеличивалась с

увеличением длины сегмента метаплазии. Oberg et al. [220] показали, что частота случаев с КМ возрастает с увеличением длины сегмента метаплазии ДОП и числа повторных ЭГДС с взятием биопсии. По данным Gatenby et al. [125], КМ впервые диагностируются у 54,8% пациентов с метаплазией ДОП при повторной биопсии через 5 лет и у 90,8% пациентов – через 10 лет наблюдения. О субморфологической интестинализации, т.е. об изменении фенотипа метаплазии от кардиального к кишечному в эпителии кардиального типа свидетельствуют данные ИГХ исследования с виллином, CDX2, DAS-1 [136,286] и даже MUC2 [196]. Таким образом, наиболее вероятно, что ЦМДОП и ПБ представляют собой не разные нозологические формы, а скорее разные стадии одного патологического процесса, объединенные общим патогенезом.

Harrison [138] и Gatenby [125] показали, что частота выявления КМ возрастает с увеличением длины сегмента и числа взятых биопсированных фрагментов слизистой оболочки метаплазированного ДОП. По данным Gatenby et al. [125] частота выявления КМ возрастает на 10,3% с увеличением длины сегмента метаплазии на 1 см и на 24% при увеличении числа исследованных биоптатов слизистой оболочки ДОП на 1 кусочек. В нашем исследовании медиана числа фрагментов у пациентов с ЦМ ДОП составила 3 (2-3), а у пациентов с ПБ 3 (2-3,75), таким образом, число фрагментов от одного пациента статистически не различается между группами (p>0,05, U-критерий Манна-Уитни), что сводит к влияние фактора на точность минимуму ЭТОГО диагностики В нашем исследовании.

Также частота выявления ПБ повышается с возрастом [85,112]. В нашем исследовании при ПБ число пациентов в возрасте ≥ 60 лет значительно превышало данный показатель у пациентов с ЦМДОП (точный критерий Фишера, р = 0,006681). Также возраст пациентов ≥ 60 лет встречался значительно чаще у пациентов с длинным сегментом ПБ и ЦМДОП по сравнению с коротким сегментом (точный критерий Фишера, р = 0,009155) и метаплазией < 1 см от ГЭП (точный критерий Фишера, р = 0,002218). Между группами метаплазии < 1 см от

ГЭП и коротким сегментом ПБ и ЦМДОП статистической разницы не обнаружено (точный критерий Фишера, p = 0,256859).

Единичные исследования были посвящены изучению распределения плотности БК у пациентов с ПБ с использованием разных морфометрических параметров оценки БК. Так, в исследованиях Chandrasoma et al. [90] и Theodorou et al. [297] под плотностью БК понимали относительное число крипт, содержащих БК, которое измеряли полуколичественно в баллах, где 1 < 1/3 крипт с БК, 2 – от 1/3 до 2/3 крипт с БК, 3 – при наличии БК в >2/3 крипт. В исследовании Chandrasoma et al. [90] БК обнаруживались у 100%, а высокая плотность БК (наличие БК в >2/3 всех крипт), у 65,625% пациентов с ПБ в биопсированных фрагментах, взятых из наиболее проксимального участка сегмента метаплазии ДОП, в то время как в биопсиях из дистального участка сегмента БК выявлялись только у 69% пациентов, а их высокая плотность лишь у 3,125% пациентов. В исследовании Theodorou et al. [297] бо́льшая плотность БК была связана с бо́льшей длиной сегмента ПБ и меньшим значением внутрилюминального рН в пищеводе. Таким образом, авторы показали, что плотность БК зависит от градиента растворимости желчных кислот вдоль сегмента ПБ и является отражением адаптации слизистой оболочки пищевода к агрессивному действию рефлюксного содержимого. В то же время в исследовании Bansal et al. [76] между длиной сегмента ПБ и количеством БК в п.з. выявлена лишь слабая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена r = 0, 1, p = 0, 01).

В нашем исследовании впервые глубоко изучена связь между длиной сегмента метаплазии и морфометрическими параметрами, количественно характеризующими БК при ПБ. Так, с увеличением длины сегмента метаплазии в нашем исследовании нарастало не только относительное число случаев с КМ, но и плотность БК в биопсированных фрагментах слизистой оболочки ДОП: при длине метаплазии < 1 см ЕдБК и НПБК встречались одинаково часто, при коротком сегменте ПБ чаще выявлялась НПБК, в то время как в длинном сегменте ПБ преобладала ВПБК (Рис. 67). При использовании метода



многопольных сопряженных таблиц с вычислением точного критерия Фишера p < 0.0001.

Рисунок 67. Распределение плотности БК при разной длине сегмента метаплазии ДОП.

При корреляционном анализе получена прямая корреляционная связь между морфометрическими параметрами БК (общее число БК, плотность БК, плотность БК в железах, содержащих БК, относительное число желез с наличием БК) и длиной сегмента метаплазии (эндоскопические параметры С и М) у пациентов с ПБ без дисплазии (Табл. 13, ряд значений 1). При этом наиболее сильная корреляционная связь получена между общим числом БК и параметрами длины сегмента ПБ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,67 и 0,64 для параметров С и М, р < 0,0001). Лишь немного слабее была связь между плотностью БК и эндоскопическими параметрами С и М (0,62 и 0,60, соответственно, р < 0,0001). Плотность БК в железах, содержащих БК, имела более слабую связь с параметрами С и М (0,58 и 0,56, соответственно, р<0,0001). И самая слабая связь с параметрами С и М выявлена для относительного числа крипт с наличием БК (0,50 и 0,47, соответственно, р < 0,0001). Вероятно, это объясняется тем, что относительное число крипт с БК больше зависит от случайного выбора места взятия материала, от объема материала, а также от

ориентации биопсированных фрагментов в блоке. Так, при поверхностно взятых мелких фрагментах слизистой оболочки ДОП и при тангенциальных срезах относительное число крипт, содержащих БК, было выше. При правильной ориентации фрагментов в блоке и более крупных биопсированных фрагментах, захватывающих всю толщу слизистой оболочки, в глубоких отделах слизистой ДОП обязательно находились железы, лишенные БК, что приводило к снижению относительного числа крипт, содержащих БК. Таким образом, общее число БК и плотность БК – это наиболее информативные морфометрические параметры, отражающие степень адаптации слизистой оболочки к воздействию рефлюкса.

При добавлении в корреляционный анализ случаев КМ при метаплазии <1 см от ГЭП, корреляционная связь большинства морфометрических параметров с длиной сегмента метаплазии становилась немного сильнее (Табл. 13, ряд значений 2). Это связано с небольшим увеличением количества случаев, подчиняющихся общей закономерности: БК у пациентов с КМ < 1 см выявлялись либо единичные, либо плотность их была довольно низкой. Вероятно, необходимо увеличить число пациентов с ПБ без дисплазии (особенно с длинным сегментом ПБ), чтобы более точно рассчитать коэффициент корреляции между морфометрическими параметрами, отражающими количество БК, и длиной сегмента ПБ.

При добавлении в корреляционный анализ случаев ПБ с дисплазией, наоборот, связь всех морфометрических параметров с длиной сегмента метаплазии становилась слабее (Табл. 13, ряд значений 3). В отдельном анализе только случаев ПБ с дисплазией связь морфологических параметров БК с длиной сегмента отсутствовала. Это объясняется тем, что при ПБ с дисплазией и АКП плотность БК меньше не только в самих участках дисплазии, но и в сегменте ДОП на протяжении. Srivastava et al. [285] показали, что чем больше морфометрические показатели БК (общее число БК, число крипт с БК, плотность БК и относительное число крипт с БК), тем меньше риск развития АКП. Schellnegger et al. [259] показали, что низкое относительное число крипт с БК в сочетании с низкой экспрессией TFF2 и выраженной экспрессией маркеров стволовых клеток LGR5 и DCLK1 характеризуют ПБ с дисплазией и АКП.

Таблица 13. Результат корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена для установления связи между длиной сегмента ПБ и морфометрическими показателями БК.

	Общее	Плотность	Плотность	Относительное	Длина
	число БК	БК только в	БК	число крипт с	циркулярного
		железах с		БК	сегмента (С)
		БК			
Плотность БК	1) 0,67**				
только в	2) 0,65**				
железах с БК	3) 0,64**				
Плотность БК	1) 0,84**	1) 0,79**			
	2) 0,86**	2) 0,75**			
	3) 0,86**	3) 0,76**			
Относительное	1) 0,78**	1) 0,56**	1) 0,92**		
число крипт с	2) 0,83**	2) 0,52**	2) 0,94**		
БК	3) 0,81**	3) 0,53**	3) 0,94**		
Длина	1) 0,67**	1) 0,58**	1) 0,62**	1) 0,50**	
циркулярного	2) 0,67**	2) 0,57**	2) 0,63**	2) 0,52**	
сегмента (С)	3) 0,50**	3) 0,40**	3) 0,44**	3) 0,35*	
Длина	1) 0,64**	1) 0,56**	1) 0,60**	1) 0,47**	1) 0,80**
максимального	2) 0,66**	2) 0,54**	2) 0,62**	2) 0,51**	2) 0,81**
участка	3) 0,51**	3) 0,41**	3) 0,42**	3) 0,33*	3) 0,83**
метаплазии					
(M)					

1) анализ только случаев ПБ без дисплазии

2) анализ случаев ПБ без дисплазии и КМ при метаплазии < 1 см

3) анализ случаев ПБ без дисплазии и с дисплазией, КМ < 1 см

*p<0,01, **p<0,0001

Для того чтобы подтвердить снижение плотности БК у пациентов с дисплазией по сравнению с пациентами с ПБ без дисплазии при коротком и длинном сегменте ПБ, проведен анализ с использованием точного критерия Фишера (Табл. 14). При коротком сегменте ПБ плотность БК при наличии и отсутствии дисплазии статистически не отличалась (p = 0,1331). При длинном сегменте ПБ плотность БК была меньше у пациентов с дисплазией по сравнению с пациентами без дисплазии (p = 0,0119).

Таблица 14. Распределение пациентов с коротким и длинным сегментом ПБ при наличии и отсутствии дисплазии по плотности БК.

	Короткий сегмент метаплазии		Длинный сегмент метаплазии	
	ПБ без	ПБ с	ПБ без дисплазии	ПБ с дисплазией
	дисплазии	дисплазией		
ЕдБК	9	1	0	3
НПБК	14	2	5	4
ВПБК	7	2	15	6
	p = 0,1331		* p = 0),0119

В длинном сегменте метаплазии дисплазию находили значительно чаще, чем в коротком сегменте (13 vs 5 случаев дисплазии соответственно, точный критерий Фишера, p = 0,0004), ОШ 7,91 (95% ДИ 2,55-24,59, p<0,05). При сравнении групп с метаплазией ДОП < 1 см и коротким сегментом ПБ и ЦМДОП статистических различий по частоте дисплазии не получено (точный критерий Фишера, p = 0,2).

Отсутствие статистически значимых различий между коротким сегментом ПБ и ЦМДОП и метаплазией < 1 см по соотношению гистологических типов метаплазии (точный критерий Фишера, p = 0,0748) и по распространенности дисплазии говорит о том, что сегмент метаплазии ДОП < 1 см от ГЭП не отличается по своему биологическому поведению от короткого сегмента ПБ и ЦМДОП. Действительно, очень мало работ посвящены изучению метаплазии

ДОП < 1 см и ее участию в канцерогенезе [153,266,269]. В то же время, введение длины сегмента метаплазии > 1 см в качестве обязательного условия для диагностики ПБ и ЦМДОП связано с тем, что сегмент метаплазии < 1 см вызывает большие трудности в интерпретации как среди эндоскопистов (коэффициент согласия $\kappa = 0,21$) [268], так и среди патоморфологов (дифференциальная диагностика между метаплазией ДОП и КМ кардии на фоне хронического H. pylori гастрита) [129,135,201,226,231,287].

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика дисплазии при ПБ и ЦМДОП

Всего выявлено 18 случаев дисплазии при ПБ и ЦМДОП (16,22%): 16 случаев LGD и 2 HGD. При этом подавляющее большинство случаев дисплазии развились на фоне ПБ (17 из 18 случаев дисплазии на фоне ПБ при первом гистологическом исследовании, 94,44%). При исследовании материала повторной ЭГДС у пациента с дисплазией на фоне ЦМДОП спустя 2 года от первого исследования также выявили ПБ. Однако из-за того, что при первом исследовании при достаточном объеме материала (количество биопсированных фрагментов ДОП 12) диагностирована дисплазия лишь на фоне ЦМДОП, пациент отнесен в группу ЦМДОП. Таким образом, дисплазия развилась у этого пациента раньше, чем появилась КМ.

Наличие ПБ в нашем исследовании было связано с развитием дисплазии (точный критерий Фишера, p = 0,0007). Кишечная метаплазия является хорошо известным фактором риска развития дисплазии и аденокарциномы при ПБ и ЦМДОП [79]. При кардиальной метаплазии риск развития дисплазии и малигнизации также выше, чем в общей популяции, но более слабый, чем при кишечной метаплазии. Более того, в исследованиях Gatenby et al. [125] и Kelty et al. [162] частота развития дисплазии и АПК не различалась у пациентов с ПБ и ЦМДОП. Показано, что при дисплазии на фоне кардиальной метаплазии возникают те же мутации, которые запускают процесс канцерогенеза [185]. Существует и противоположное устоявшейся парадигме мнение, что большинство аденокарцином пищевода исходно развиваются фоне на кардиальной метаплазии [294,312]. Кроме того, показано, что у пациентов с дисплазией и АКП общее число и плотность БК ниже, чем у пациентов с ПБ без дисплазии [174,259,285]. А при комплексном гистологическом, ИГХ и генетическом анализе обнаружено, что даже при наличии КМ АКП развивается из клеток с кардиальным фенотипом, а не кишечным [176]. По мнению Watanabe [312], КМ и БК как её проявление является эпифеноменом, связанным с длиной сегмента метаплазии, а не источником происхождения АКП.

При помощи ИГХ исследования с маркерами желудочной и кишечной дифференцировки можно оценить иммунофенотип дисплазии [166,312]. В нашем исследовании в 3 случаях (16,67%) выявлена фовеолярная дисплазия с характерными гистологическими особенностями и экспрессией маркеров только желудочной дифференцировки, в 15 наблюдениях (83,33%) выявлен кишечный гистологический тип дисплазии co смешанным имммунофенотипом (c экспрессией маркеров как желудочной, так и кишечной дифференцировки). гистологические дисплазии при ПБ (зубчатая, Другие редкие типы с дифференцировкой пилорических желез) в нашей работе не встретились.

Из 3 случаев фовеолярной дисплазии выявлена 1 HGD и 2 LGD. HGD диагностирована на фоне ЦМДОП, 2 наблюдения LGD – на фоне ПБ с ЕдБК. По литературным данным, БК обнаруживаются у 53-100% пациентов с дисплазией фовеолярного типа [84,189]. В исследовании Rucker-Schmidt et al. [253] фовеолярная дисплазия в материале биоптатов ДОП в 94% случаев сочеталась с классической аденоматозной. В нашем исследовании фовеолярная дисплазия во всех 3 случаях присутствовала в чистом виде.

Диагностика дисплазии фовеолярного типа была основана на обнаружении сближенных диспластичных желез, выстланных цилиндрическим эпителием с апикально расположенными вакуолями муцина, заметными при окраске гематоксилином и эозином и окрашивающимися в фиолетовый цвет при ШИКреакции в сочетании с альциановым синим. Архитектоника желез слабо нарушена даже при HGD фовеолярного типа, поэтому на первое место при диагностике фовеолярной дисплазии выходили признаки цитологической атипии [200] с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения и выраженной гиперхромией ядер (при LGD и HGD), а также большим числом митозов при HGD.

Из 15 наблюдений дисплазии кишечного типа 14 случаев (93,33%) были представлены LGD и 1 HGD (6,67%). При LGD дисплазии кишечного типа были диспластичные железы выстланы цилиндрическим эпителием с увеличенными вытянутыми ядрами с гиперхроматозом и стратификацией, в области дисплазии и прилежащей слизистой ДОП были хорошо различимы БК. При HGD архитектоника желез была сильно нарушена, с наличием желез неправильной формы, с микрососочковыми структурами И единичными криброзными структурами, железы были резко сближены между собой. Наблюдались выраженные признаки ядерной атипии с резким увеличением соотношения, ядерно-цитоплазматического гиперхроматозом И ядерным плеоморфизмом, наличием большого числа фигур митоза, в том числе атипичных.

При дисплазии кишечного гистологического типа смешанный иммунофенотип с преобладанием фовеолярного обнаружили у 8 пациентов, с одинаковой выраженностью экспрессии маркеров как желудочной, так и кишечной дифференцировки у 4 пациентов, смешанный иммунофенотип с преобладанием кишечного у 3 пациентов. Выраженность экспрессии Muc2 в области дисплазии, как правило, была больше у пациентов с более высокой плотностью БК вне участков дисплазии (Табл. 15), однако данная тенденция не достигает статистической значимости (точный критерий Фишера, р > 0,05).

Таблица 15. Распределение плотности БК у пациентов со смешанным иммунофенотипом дисплазии при ПБ.

	ЕдБК	НПБК	ВПБК
Смешанный			
иммунофенотип с	1	3	4
преобладанием			

кардиального			
Смешанный			
иммунофенотип с			
одинаковой	0	2	2
выраженностью			
экспрессии			
Смешанный			
иммунофенотип с	0	1	2
преобладанием	U	1	Σ
кишечного			

В биоптатах у 7 из 15 (46,67%) пациентов с дисплазией кишечного типа обнаружены клетки Панета. Они располагались в участках LGD в основном в виде единичных клеток в дисплазированных железах, хотя в 2 наблюдениях клетки Панета присутствовали в виде хорошо заметных групп в части дисплазированных желез. Клетки Панета обнаруживались значительно чаще при дисплазии, чем при ПБ без дисплазии (46,67% vs 7,84%), при статистическом анализе с использованием точного критерия Фишера р = 0,0011. Роль клеток Панета в развитии дисплазии и прогрессировании до АКП не ясна. Лишь одно крупное исследование посвящено морфологическому определению клеток Панета в биоптатах пациентов с ПБ без дисплазии, с дисплазией и АКП [92]. В этом исследовании клетки Панета обнаруживались более часто в биоптатах пациентов с длинным сегментом ПБ. Авторы предполагают, что клетки Панета появляются в ответ на более частое и агрессивное воздействие рефлюкса, которое вызывает более выраженный воспалительный ответ при длинном сегменте ПБ. При ПБ без дисплазии клетки Панета встречались чаще, чем при АПК, при IND и LGD чаще, чем при HGD и АПК (p<0,05). Различий в частоте обнаружения клеток Панета между группами ПБ без дисплазии (31% случаев) и LGD (38% случаев) авторами не получено (р = 0,4764). В этом исследовании также показано, что наличие клеток Панета не влияло на частоту прогрессирования до большей степени дисплазии или АКП, однако при наличии клеток Панета реже происходил регресс

к меньшей степени дисплазии или отсутствию дисплазии. В нашем исследовании клетки Панета при LGD обнаруживались несколько чаще (46,67 vs 38%), чем в исследовании Chen et al. [92], однако статистически значимых различий при использовании точного критерия Фишера не выявлено (p = 0,4278). В исследовании Chen et al. клетки Панета при ПБ встречались одинаково часто у мужчин и у женщин. В нашем исследовании клетки Панета выявлены у 6 мужчин (85,7%) и 1 женщины с LGD, однако при использовании точного критерия Фишера статистически значимых различий между наличием/отсутствием клеток Панета и полом при LGD не обнаружено (p = 0,3385), вероятно, из-за небольшого общего числа случаев с LGD.

Клетки Панета являются нормальным компонентом слизистой оболочки тонкой кишки и участвуют в реализации естественного иммунитета толстой кишки [123,213,255]. Также в норме клетки Панета можно обнаружить в слепой и восходящей ободочной кишке. Метаплазия клеток Панета в дистальных отделах толстой кишки наблюдается при язвенном колите и болезни Крона [5,274,276, 296], а также в тубулярных аденомах толстой кишки [228]. Однако метаплазия клеток Панета – это не просто следствие хронического воспаления, а уже признак генетических изменений, лежащих в основе канцерогенеза. Так, при метаплазии клеток Панета в 28,9% случаев встречаются мутации гена K-ras и в 40,4% случаев выявляется микросателлитная нестабильность, следовательно, метаплазия клеток Панета в толстой кишке является пренеопластическим состоянием [307,308]. Раі et al. [228] показали, что клетки Панета обнаруживаются в 17,1% аденом толстой кишки, преимущественно у мужчин (88,5%). Наличие клеток Панета в аденомах толстой кишки связано с выявлением синхронной аденомы толстой кишки, таким образом, клетки Панета могут быть маркером повышенного риска развития колоректальной неоплазии. Раі et al. выявили 3 морфологических признака, указывающих на то, что клетки Панета являются неопластическим компонентом аденомы: 1) расположение клеток Панета не только в базальных отделах крипт, как в неизмененной толстой кишке, но по всей длине крипты 2) наличие кластеров клеток Панета в аденоме, 3) ядерные изменения в клетках Панета,

характерные для дисплазии. При LGD в сегменте ПБ определялись все эти признаки неопластической природы клеток Панета.



Рисунок 68. Схема активации Wnt-сигнального пути в ходе канцерогенеза при ПБ.

Функция клеток Панета регулируется через сигнальный путь Wnt/ β -катенин [68,94,255,304]. Активация сигнального пути Wnt/ β -катенин – ключевое событие в развитии колоректального рака [59,61,132]. Активация сигнального пути Wnt/ β катенин (Puc.68) также наблюдается в ходе развития дисплазии и АКП при ПБ [96,97,130,209]. Однако, в отличие от колоректального рака, при котором в 90% случаев выявляются мутации генов *APC* и *CTNNB1*, активация сигнального пути в АКП связана с повышенным синтезом WNT1, отсутствием WIF1 (WNT inhibitory factor 1) и гиперметилированием промотеров *sFRP1* (secreted Frizzled-related protein) и APC [86,96]. Таким образом, наличие клеток Панета является маркером активации сигнального пути Wnt/ β -катенин как в аденомах толстой кишки [152,228], так и при дисплазии на фоне ПБ. При иммуногистохимическом исследовании с маркерами p53, p16, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR наблюдались различия в выраженности экспрессии всех перечисленных маркеров между группами ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD (Табл. 17). При полуколичественной оценке в баллах экспрессии каждого маркера и использовании точного критерия Фишера получено p < 0,0001 для всех маркеров.

Маркер апоптоза p53 при ПБ позволяет не только уточнить наличие и степень дисплазии [160,161,186,305], но и является маркером прогрессии [102,108,142,156,160,163,211,279,280,313,323]. В нашей работе повышенная экспрессия p53 выявлена в 14 из 16 случаев LGD (87,5%) и во всех наблюдениях HGD. Выраженность и интенсивность экспрессии p53 различалась как между группами ПБ и ЦМДОП без дисплазии и LGD, так и между LGD и HGD. Только в случаях HGD экспрессия p53 соответствовала p53 (mut).

Маркер p16 в ряду ПБ без дисплазии – LGD – HGD меняет паттерн экспрессии с ядерного на цитоплазматический. Кроме того, в части случаев наблюдается полное отсутствие экспрессии p16, которое тоже считается аберрантным типом экспрессии. Аберрантная экспрессия p16 наблюдается в 68% случаев при ПБ без дисплазии [270], что снижает диагностическую и прогностическую значимость этого маркера. В нашем исследовании экспрессия р16 полностью отсутствовала в 50% случаев ПБ и ЦМДОП без дисплазии и 43,75% случаев LGD. В остальных случаях LGD наблюдалась как ядерная, так и p16, HGD цитоплазматическая экспрессия a при резко преобладала Таким цитоплазматическая экспрессия p16. образом, ядерное И цитоплазматическое окрашивание p16 при ПБ с дисплазией может быть информативно, однако обладает низкой чувствительностью, по крайней мере для LGD, что уменьшает ценность этого маркера.

Маркер пролиферации Кіб7 экспрессируется преимущественно в нижней и иногда в средней 1/3 крипт при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, однако зона экспрессии Кіб7 расширяется при LGD, включая среднюю и иногда верхнюю 1/3 крипт, а при HGD зона экспрессии Кіб7, как правило, включает поверхность

[270]. При количественной оценке экспрессия Кі67 помогает в дифференциальной диагностике между LGD и HGD [224,241,163]. Экспрессия Кі67 на поверхности фрагментов при дисплазии служит хорошим диагностическим признаком для дифференциальной диагностики между ПБ без дисплазии, IND, LGD и HGD, а также связана с прогрессией [325]. В нашем исследовании экспрессия Кі67 нарастала в ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD (p < 0,0001). В том числе, экспрессия Кі67 на поверхности отсутствовала при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, наблюдалась в 5-15% эпителиальных клеток на поверхности при LGD и B 70-95% эпителиальных клеток при HGD.

Ядерная экспрессия cyclin D1 в нашем исследовании нарастала в ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD, что соответствует литературным данным [168,270,303]. При полуколичественной оценке экспрессия cyclin D1 отличалась как между группами ПБ и ЦМДОП без дисплазии и LGD, так и между группами LGD и HGD. Это ценно при дифференциальной диагностике между этими группами. Данные о связи повышенной экспрессии cyclin D1 с прогрессией до HGD/AKП противоречивы: в то время как Bani-Hani et al. [75] показали более высокий уровень экспрессии cyclin D1 у прогрессоров, в двух других исследованиях [142,147,211] выявить такую связь не удалось.

Экспрессия маркера β-catenin, компонента Wnt-сигнального пути, также исследовалась при ПБ [74,80,96,97,168,188,209,211,303]. Вian et al. [80] показали, что в ряду LGD — HGD — АКП нарастает ядерная экспрессия β-catenin и уменьшается мембранная экспрессия β-catenin. В исследовании van Dekken [303] ядерная экспрессия β-catenin значительно различается между группами ПБ без дисплазии и LGD, однако ядерная экспрессия β-catenin наблюдается лишь в части случев LGD, что ограничивает применение этого маркера. По данным Murray et al. [211], прогностического значения экспрессия β-catenin не имеет. В нашем исследовании экспрессия β-catenin не различалась между ПБ и ЦМДОП без дисплазии и LGD. Во всех случаях LGD наблюдалось только мембранное окрашивание β-catenin, при этом лишь в 1 случае LGD мембранное окрашивание

было слабее, чем при ПБ и ЦМДОП без дисплазии и в остальных случаях LGD. При HGD наблюдалось слабое и прерывистое мембранное окрашивание β-catenin при наличии цитоплазматического и очагового ядерного окрашивания β-catenin. Различия в окрашивании при LGD в нашем исследовании и в других исследованиях, возможно, связаны с тем, что в нашем исследовании использован β-catenin клон 17C2, в то время как Bian et al. [80], Moyes et al. [209] и van Dekken [303] применяли клон 14, а в исследованиях Bailey [74], Clement [96,97], Lyros [188] и Kinra et al. [168] применяемый клон не уточнен. Таким образом, в нашей работе паттерн экспрессии β-catenin менялся только между группами ПБ и ЦМДОП без дисплазии и HGD и между группами LGD и HGD. Полученные данные указывают, что этот маркер можно применять для дифференциальной диагностики между LGD и HGD.

В ряде исследований [106,184,258] показано, что экспрессия AMACR отсутствует при ПБ без дисплазии, а частота выявления положительной экспрессии AMACR, а также протяженность экспрессии нарастает в ряду: LGD — HGD — AKП. В то же время Strater et al. [291] выявили слабую экспрессию AMACR в 83% случаев ПБ без дисплазии. Kastelein et al. [157] выявили, что выраженная экспрессия AMACR связана с прогрессией до AKП (относительный риск 4,8, 95% ДИ 1,9-12,6). Однако прогностическая ценность AMACR слишком низкая, чтобы использовать его в качестве единственного маркера прогрессии до HGD/AKП. В нашей работе гранулярная экспрессия AMACR нарастала в ряду ПБ и ЦМДОП без дисплазии – LGD – HGD (p < 0,0001). Интересно, что повышенная экспрессия AMACR наблюдалась не только в участках дисплазии, но и в прилежащей метаплазированной слизистой оболочке ДОП. При ПБ и ЦМДОП без дисплазии в 41% случаев наблюдалось фоновое окрашивание цитоплазмы AMACR. Чтобы избежать ложной интерпретации фонового окрашивания, лучше применять этот маркер только для дифференциальной диагностики LGD и HGD.

Полученные данные по выраженности экспрессии различных маркеров в группах ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD суммированы в Таблице 16.

Таблица 16. Уровни экспрессии маркеров при ПБ и ЦМДОП без дисплазии, LGD и HGD.

Маркер	Экспрессия при ПБ и ЦМДОП без дисплазии	Экспрессия при LGD	Экспрессия при HGD
p53	0-15%	30-50%	70-100%
	Ядерная: 0-5%	Ядерная: 10-40%	Ядерная: 0-15%
p16	Цитоплазматическая:	Цитоплазматическая	Цитоплазматическая:
	0%	5-40%	70-95%
Ki67	10-30%	50-69%	70-95%
Cyclin D1	10-30%	50-69%	70-95%
β-catenin	Мембранная	Мембранная	Цитоплазматическая
	1	1	и ядерная
AMACR	0-10%	15-35%	50-80%

Подводя итоги, следует отметить, что патоморфологическое исследование биоптатов метаплазированного сегмента ДОП вызывает трудности в следующих обстоятельствах:

1) Дифференциальная диагностика между метаплазией слизистой оболочки ДОП и хроническим гастритом (кардитом) в биоптатах с коротким сегментом ПБ и ЦМДОП и при оценке метаплазии <1 см от ГЭП.

2) Дифференциальная диагностика между ПБ и ЦМДОП при малом количестве клеток, напоминающих БК, которые могут быть как истинными БК, так и псевдо-БК, в поверхностном эпителии (перерастянутые слизью фовеолярные клетки), в многорядном эпителии, в том числе в протоках желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, и в самих железах.

3) Диагностика наличия и степени дисплазии при ПБ и ЦМДОП.

Дифференциальная диагностика между метаплазией слизистой оболочки ДОП и хроническим гастритом сводится к поиску морфологических признаков, которые позволяют определить место взятия биопсийного материла (слизистая оболочка кардиального отдела желудка или метаплазированная слизистая пищевода). В биоптатах необходимо обращать внимание на наличие дериватов пищевода: многослойного плоского эпителия над метаплазированными криптами, желез собственной пластинки слизистой оболочки пищевода и их выводных протоков.

В дифференциальной диагностике между БК и псевдо-БК в большинстве случаев помогает ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, однако в ряде случаев цитоплазма псевдо-БК окрашивается в синий цвет (ложно-положительный результат). В этих случаях необходимо применять ИГХ исследование с MUC2 – высокоспецифичным маркером БК.

В патоморфологической диагностике наличия и степени дисплазии должны участвовать минимум 2 патоморфолога. Уточнить степень дисплазии помогает ИГХ исследование с маркерами p53, Ki67, cyclin D1, AMACR и β-catenin.

Алгоритм патоморфологического и ИГХ исследования при ПБ и ЦМДОП представлен на Рисунке 69.



иммуногистохимического исследования при ПБ и ЦМДОП.

135

выводы

1. Желудочная метаплазия обнаруживается преимущественно в коротком сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода, в то время как кишечная метаплазия встречается в 9 раз чаще при длинном сегменте метаплазии дистального отдела пищевода [отношение шансов 9,143 (95% доверительный интервал 2,94-28,42, p<0,05)].

У пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии с увеличением 2. длины сегмента нарастает общее число и плотность бокаловидных клеток (коэффициент ранговой корреляции Спирмена общим между числом бокаловидных клеток и длиной циркулярного сегмента составил 0,67, а между общим числом бокаловидных клеток и длиной максимального участка метаплазии 0,64, p<0,0001; коэффициент ранговой корреляции Спирмена между плотностью бокаловидных клеток и длиной циркулярного сегмента составил 0,62, а между плотностью бокаловидных клеток и длиной максимального участка метаплазии 0,60, p<0,0001).

3. У пациентов с пищеводом Барретта и наличием дисплазии корреляционная связь между морфометрическими параметрами бокаловидных клеток и длиной сегмента метаплазии отсутствуют. Единичные бокаловидные клетки и низкая их плотность в длинном сегменте пищевода Барретта связаны с развитием дисплазии (точный критерий Фишера, p = 0,0119).

4. Фенотип дисплазии зависит от наличия и плотности бокаловидных наблюдается клеток. Фовеолярный фенотип дисплазии пациентов y С цилиндрической метаплазией дистального отдела пищевода и при пищеводе Барретта с единичными бокаловидными Кишечный фенотип клетками. выявляется при низкой и высокой плотности бокаловидных клеток.

5. При low-grade дисплазии кишечного типа значительно чаще встречаются клетки Панета, чем при пищеводе Барретта без дисплазии (точный критерий Фишера, p = 0,0011). 6. Иммуногистохимическое исследование с маркерами p53, Ki67 и cyclin D1 помогает уточнить наличие и степень дисплазии. Экспрессия этих маркеров градуально повышается в ряду: отсутствие дисплазии – low grade дисплазия – high-grade дисплазия. А для дифференциальной диагностики между low-grade и high-grade дисплазией, кроме перечисленных маркеров, имеет значение экспрессия β-catenin и AMACR.

Практические рекомендации

1. При исследовании биоптатов пищевода, особенно при коротком сегменте метаплазии и нерегулярной Z-линии, необходимо обращать внимание на наличие дериватов пищевода для подтверждения места взятия материала в пищеводе и дифференциальной диагностики с хроническим гастритом.

2. При наличии в биоптатах метаплазированной слизистой дистального отдела пищевода единичных клеток, напоминающих бокаловидные клетки, требуется проведение иммуногистохимического исследования с MUC2 для уточнения патоморфологического диагноза.

3. Для дисплазии биоптатах уточнения наличия И степени В метаплазированного дистального отдела пищевода целесообразно проведение иммуногистохимического исследования с маркерами p53, Ki67, cyclin D1, AMACR ß-catenin (см. Алгоритм патоморфологического И И Барретта иммуногистохимического исследования при пищеводе И цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода).

Список сокращений

АКП – аденокарцинома пищевода

БК – бокаловидные клетки:

- ЕдБК единичные БК
- НПБК низкая плотность БК
- ВПБК высокая плотность БК

ГЭП – гастро-эзофагеальный переход

ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

ДОП – дистальный отдел пищевода

ДИ – доверительный интервал

ИГХ исследование – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОШ – отношение шансов

ПБ – пищевод Барретта

Псевдо-БК – псевдобокаловидные клетки

СК – стволовая клетка

ЦМДОП – цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

АМАСК – а-метил-КоА-рацемаза

APC – белок APC, продукт гена APC (adenomatous polyposis coli), связанного с аденоматозным полипозом толстой кишки

ATON1 – ген, кодирующий белок ATOH1, фактор транскрипции, компонент сигнального пути Notch

 β -catenin – ИГХ маркер β -катенин

BCAT1 (branched chain aminoacid transaminase 1) – ген, кодирующий трансаминазу разветвленных аминокислот 1

BFB (breakage-fusion-bridge) – цикл «разрыв-слияние-мост»

CCND1 – ген, кодирующий циклин D1

CDKN2А – ген, кодирующий циклин-зависимую киназу 2А

CDX2 – белок CDX2, транскрипционный фактор эпителиальных клеток толстой кишки

СК1α – казеинкиназа 1α

СК7/20, 8/18, 19 – цитокератины 7/20, 8/18, 19

СТNNB1 – ген, кодирующий белок β-катенин

cyclin D1 – циклин D1

EGFR – рецептор эпителиального фактора роста

GATA – ген, кодирующий фактор транскрипции GATA

GSK3β – гликогенсинтазы киназа 3β

IL-1β, IL6, IL8 – интерлейкин 1β, интерлейкин 6, интерлейкин 8

IND (indefinite for dysplasia) – неопределенная дисплазия

HGD – high-grade дисплазия (дисплазия тяжелой степени)

Кі67 – маркер пролиферации Кі67

KRAS – ген, кодирующий белок K-ras, является протоонкогеном

LGD – low-grade дисплазия (дисплазия легкой степени)

LGR5 – маркер стволовых клеток LGR5

LEF (lymphoid enhancer-binding factor) – фактор связывания лимфоидного энхансера 1

MDM2 (Mouse double minute 2 homolog) – ген, кодирующий убиквитин-протеинлигазу E3

MUC2, 5AC, 6 – муцин 2, 5AC, 6

МҮС – протоонкоген МҮС

p16 – белок p16

р53 – белок р53

pS2 – пресенилин 2

RCF3 – онкоген

sFRP1 (secreted Frizzled-related protein) – секретируемый Frizzled-подобный белок

SMAD4 – ген опухолевой супрессии

SNAI1 – ген, кодирующий фактор транскрипции SNAI1, подавляющий синтез Екадгерина

SOX9 – транскрипционный фактор SOX9

TCF (T cell factor) – Т-клеточный транскрипционный фактор, ядерный рецептор β-катенина

TFF1,2,3 – маркеры дифференцировки TFF1,2,3

TGF α – фактор роста опухоли α

ТР53 – ген *ТР53*, кодирующий белок р53

VEGFA – фактор роста сосудов А

WIF1 (WNT inhibitory factor 1) – WNT-ингибирующий фактор 1

Villin – виллин, маркер кишечной дифференцировки

Список литературы

1. Аллахвердян А.С., Праздников Э.Н. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга) // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – № 8. – с. 55–61.

 Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Москвина Л.В., Франк Г.А. FASN в диагностике новообразований предстательной железы // Архив патологии. – 2017. – Т. 79. – № 2. – с. 10-14.

3. Ахметов Т.Р., Петров С.В., Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Иванов А.И., Муравьев В.Ю. Современная морфологическая оценка пищевода Барретта и рака пищевода // Практическая медицина. – 2008. – № 26. – с. 6-9.

4. Ахметов Т.Р. Морфогенез метаплазий, дисплазий и аденокарцином в пищеводе Барретта (иммуногистохимическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.,2007. – 21 с.

5. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 23. – № 3. – с. 4-15.

 Бабиченко И.И., Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Шерстнев А.А.,
 Сёмкин В.А. Роль Wnt/β-катенинсигнального пути в формировании амелобластомы // Стоматология. – 2018. – Т. 97. - № 2. – с. 22-24.

7. Бакулин И.Г., Белоусова Л.Н. Пищевод Барретта с дисплазией низкой степени: новый взгляд на проблему // Фарматека. – 2017. – № S5. – с. 44-46.

8. Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лямина С.В., Маев И.В. Оценка показателей рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищеводом Барретта // Фарматека. – 2017. – № 20. – с. 50-56.

 Белова Г.В., Гуденко О.С. Пищевод Барретта: 20 лет спустя (современный взгляд на проблему) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Вып. 140. – №. 4. – с. 83–91.

Бердников С. И., Салмина А.Б., Салмин В.В., Рудая Н.С., Семичев
 Е.В. Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом
 Барретта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Вып.
 175. – № 3. – с. 102-107.

11. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. – 2006. – № 1. – с. 1-5

Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 1. – с. 62-65.

13. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Васютин А.В., Солоденова М.Е., Онучина Е.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Вып. 115. – № 3. – с. 17–20.

Василевский Д.И., Баландов С.Г., Давлетбаева Л.И., Тарбаев И.С.
 Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Существует ли проблема? //
 Российские биомедицинские исследования. – 2018. – Т. 3. – № 2. – с. 28-35.

Гладилина И.А., Трякин А.А., Захидова Ф.О., Малихова О.А., Иванов
 С.М., Кравец О.А., Шабанов М.А. Рак пищевода: эпидемиология, факторы риска
 и методы диагностики // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 3. – № 1. – с. 69–76.

16. Демура Т.А. Пищевод Барретта как предраковое состояние,
 особенности экспрессии опухолевых маркеров: автореф. дис. канд. мед. наук.
 – М., 2008. – 24 с.

17. Дерижанова И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления (на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода) // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 3. – с. 23-30.

Зайратьянц О.В., Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р. Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Барретта // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 2. – с. 9-16.

19. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. – М.,3-46 2019. – 170 с.

20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Зайратьянц Г.О., Кайбышева В.О. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. – М., 2014.– 31 с.

21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 4. – с. 75-95.

22. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Карасев А.В., Меркулова А.О., Крайнова Е.А., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Пищевод Баррета: современное состояние проблемы // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Вып. 9. – № 4. – с. 33-54.

23. Кардашева С.С., Трухманов А.С., Демура Т.А., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Баррета // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 3. – с. 15-24.

24. Кармакова Т.А., Пирогов С.С., Каприн А.Д. Биологические маркеры риска малигнизации пищевода Барретта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Вып. 177. – № 5. – с. 91–98.

25. Кашин С.В., Иваников И.О. Пищевод Баррета: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – с. 90-98.

26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Колесников Е.Н., Снежко А.В., Мягков
Р.Е. Факторы риска и гендерные различия при раке пищевода (обзор литературы)
// Поволжский онкологический вестник. – 2018. – Т. 9. – № 5(37). – с. 62-69.

27. Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Максимова Е.В., Шелихова Е.О.
 Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта
 // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 4. – с. 23-31.

28. Куваев Р. О., Никонов Е. Л., Видяева Н. С., Кашин С. В., Жарова М. Е. Анализ положений рекомендаций Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии по скринингу и наблюдению пациентов с пищеводом Барретта // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Вып. 9. – № 2. – с. 30-41.

29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 2. – с. 4-12.

30. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // 2018. – Т. 28. – № 4. – с. 23–35.

31. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 2. – с. 96-105.

32. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И., Овсепян М.А. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта. Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Вып. 9 – № 1. – с. 41-49.

33. Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеенко М.Е. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные

представления. Вестник Витебского государственного медицинского университета // 2010. – Т. 9. – № 4. – с. 65-74.

34. Мельченко Д.С. Белова Г.В. Пищевод Барретта: клиникоморфологические сопоставления // Мед. визуализация. – 2006. – № 5. – с. 74-82.

35. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Гущин М.Ю. Иммуногистохимическое исследование при оценке риска опухолевой прогрессии пищевода Барретта // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97. – № 4. – с. 252-259.

36. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Шидии-Закруа А.В., Гущин М.Ю. Цилиндроклеточная метаплазия и пищевод Барретта: морфологическая неоднородность и иммуногистохимический фенотип // Вестник РГМУ. – 2019. – № 6. – с. 83-89.

37. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Щеголева Н.Н., Чиграй Л.В., Шидии-Закруа А.В. Клиникоморфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 2. – с. 94-101.

38. Мнихович М. В., Вернигородский С. В., Буньков К. В., Мишина Е. С. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метаплазия: современный взгляд на проблему // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 2. – с. 145-152.

39. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Дряева Л.Г., Могильная В.Л. Сравнительная гистохимическая характеристика различных морфологических зон пищевода Барретта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 5. – с. 76-79.

40. Могильная Г.М., Дряева Л.Г., Дурлештер В.М., Могильная В.Л. Особенности эпителия пищевода позвоночных в филогенезе пищевода Барретта // Морфология. – 2010. – Т. 137. – № 3. – с. 41-45.

41. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Дряева Л.Г. К вопросу о желудочной метаплазии и дисплазии пищевода Барретта // Вестник МУЗ ГБ № 2. – 2012. – Вып. 19. – № 1. – с. 1-11.
42. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Игнатенко В.В. Муцины в оценке биологического потенциала опухоли // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – с. 88-92.

43. Морошек А.А., Бурмистров М.В. Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. Состояние проблемы к началу XXI века: профилактика и прогноз // Поволжский онкологический вестник. – 2020. – Т. 11. – № 4. – с. 63-74.

44. Муравьев В.Ю., Иванов А.И., Сигал Е.И., Бурмистров М.В. Комплексный лечебно-диагностический алгоритму больных пищеводом Барретта как метод снижения заболеваемости аденокарциномой пищевода // Злокачественные опухоли. – 2014. – Вып. 10 – № 3. – с. 141-44.

45. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А., Скалинская М.А. Пищевод Баррета – современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 4. – с. 11-19.

46. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации / Зайратьянц О.В., Кононов А.В. // Российское общество патологоанатомов. 2016.

47. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов, под ред. В.С. Паукова. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.: ил.

48. Пирогов С.С. Эндоскопические методики в уточняющей диагностике и лечении больных с пищеводом Барретта: автореф. дис. ... канд.мед.наук. – М., 2008. – 31 с.

49. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком пищевода в Томской области // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1. – с. 33-36.

50. Саблин О.А., Алексанин С.С., Кондрашин А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: диагностика и лечение. – Учебнометодическое пособие. – СПб.,2009. – 48 с.

145

51. Старков Ю.Г., Соколов В.В., Абакумов М.М. и др. Проект национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение пищевода Барретта» // Мультидисциплинарная согласительная конференция «Современные методы диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта» и XVIII Съезд Общества Эндоскопических Хирургов России, 18.02.15. – М., 2015. URL: http://общество-хирургов.pd/upload/barret.doc

52. Старостин Б.Д. Пищевод Барретта. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 3-4. – с. 2-11.

53. Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Черемисина О.В. Современные аспекты лечения рака пищевода // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – № 4. – с. 78-84.

54. Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Родионов Е.О. Мультимодальный подход к лечению рака пищевода // Вестник Авиценны. – 2019. – № 2. – с. 263-68.

55. Филоненко Т.Г., Голубинская Е.П., Килесса А.В. Прогностические критерии морфологической диагностики при пищеводе Барретта // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – № 1-2 (5-6). – с. 136-139.

56. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Онучина Е.В., Тонких Ю.Л., Буторин Н.Н. Распространенность и принципы ведения пациентов с пищеводом Барретта // Фарматека. – 2016 – № 2. – с. 28-30.

57. Цуканов В.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л., Перетятько О.В., Пуликов А.С. Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта // Медицинский совет. – 2018. – № 14 – с. 24-27.

58. Abrams J.A., Fields S., Lightdale C.J., Neugut A.I. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy // Clin Gastroenterol Hepatol. -2008. - V. 6. - N. 1. - P. 30-34.

59. Aceto G.M., Catalano T., Curia M.C. Molecular Aspects of Colorectal Adenomas: The Interplay among Microenvironment, Oxidative Stress, and Predisposition // Biomed Res Int. – 2020. – Article N 1726309.

60. Adley B.P., Yang X.J. Application of alpha-methylacyl coenzyme A racemase immunohistochemistry in the diagnosis of prostate cancer: a review // Anal Quant Cytol Histol. -2006. -V. 28. -N. 1. -P. 1-13.

61. Aghabozorgi A.S., Ebrahimi R., Bahiraee A., Tehrani S.S., Nabizadeh F., Setayesh L., Jafarzadeh-Esfehani R., Ferns G.A., Avan A., Rashidi Z. The genetic factors associated with Wnt signaling pathway in colorectal cancer // Life Sci. – 2020. – V. 256. – Article N. 118006.

62. Alison M.R. The cellular origins of cancer with particular reference to the gastrointestinal tract // Int J Exp Pathol. -2020. - V. 101. - N. 5. - P. 132-51.

63. Alnasser S., Agnihotram R., Martel M., Mayrand S., Franco E., Ferri L.
Predictors of dysplastic and neoplastic progression of Barrett's esophagus // Can J Surg.
2019. – V. 62. – N. 2. – P. 93–99.

64. Altaf K., Xiong J.J., la Iglesia D., Hickey L., Kaul A. Meta-analysis of biomarkers predicting risk of malignant progression in Barrett's oesophagus // Br J Surg. – 2017. – V. 104. – N. 5. – P. 493-502.

65. Amano Y., Ishimura N., Ishihara S. Is Malignant Potential of Barrett's Esophagus Predictable by Endoscopy Findings? // Life (Basel). – 2020. – V. 10. – N. 10. – Article N. 244.

66. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. – Atlanta, 2021.

67. Anaparthy R., Gaddam S., Kanakadandi V., Alsop B.R., Gupta N., Higbee A.D., Wani S.B., Singh M., Rastogi A., Bansal A., Cash B.D., Young P.E., Lieberman D.A., Falk G.W., Vargo J.J., Thota P., Sampliner R.E., Sharma P. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – V. 11. – N. 11. – P. 1430–36.

68. Andreu P., Peignon G., Slomianny C., Taketo M.M., Colnot S., Robine S., Lamarque D., Laurent-Puig P., Perret C., Romagnolo B. A genetic study of the role of the Wnt/beta-catenin signalling in Paneth cell differentiation // Dev Biol. – 2008. – V. 324. – P. 288–96.

69. Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012 // Gut. – 2015. – V. 64. – N. 3. – P. 381-87.

70. Arnold M., Laversanne M., Brown L.M., Devesa S.S., Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030 // Am J Gastroenterol. – 2017. - V. 112. - N. 8. - P. 1247-55.

71. Autio K.J., Schmitz W., Nair R.R., Selkälä E.M., Sormunen R.T., Miinalainen I.J., Crick P.J., Wang Y., Griffiths W.J., Reddy J.K., Baes M., Hiltunen J.K. Role of AMACR (α -methylacyl-CoA racemase) and MFE-1 (peroxisomal multifunctional enzyme-1) in bile acid synthesis in mice // Biochem J. – 2014. – V. 461. – N. 1. – P. 125-35.

72. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G., Chejfec G., Metz A., Sontag S.J.
Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma // Am J Gastroenterol. – 2002. – V. 97. – N. 8. – P. 1930–36.

73. Baak J.P., ten Kate F.J., Offerhaus G.J., van Lanschot J.J., Meijer G.A. Routine morphometrical analysis can improve reproducibility of dysplasia grade in Barrett's oesophagus surveillance biopsies // J Clin Pathol. – 2002. – V. 55. – N. 12. – P. 910-16.

74. Bailey T., Biddlestone L., Shepherd N., Barr H., Warner P., Jankowski J. Altered cadherin and catenin complexes in the Barrett's esophagus-dysplasia-adenocarcinoma sequence: correlation with disease progression and dedifferentiation // Am J Pathol. -1998. - V. 152. - N. 1. - P. 135-44.

75. Bani-Hani K., Martin I.G., Hardie L.J., Mapstone N., Briggs J.A., Forman D., Wild C.P. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma // J Natl Cancer Inst. – 2000. – V. 92. – N. 16. – P. 1316-21.

76. Bansal A., McGregor D.H., Anand O., Singh M., Rao D., Cherian R., Wani S.B., Rastogi A., Singh V., House J., Jones P.G., Sharma P. Presence or absence of intestinal metaplasia but not its burden is associated with prevalent high-grade dysplasia

and cancer in Barrett's esophagus // Dis Esophagus. -2014. - V. 27. - N. 8. - P. 751-56.

77. Bechi P., Cianchi F., Mazzanti R., Fantappiè O., Fiorillo C., Nassi P. Reflux and pH: 'alkaline' components are not neutralized by gastric pH variations // Dis Esophagus. – 2000. – V. 13. – P. 51–55.

78. Bennett C., Moayyedi P., Corley D.A., DeCaestecker J., Falck-Ytter Y., Falk G., Vakil N., Sanders S., Vieth M., Inadomi J., Aldulaimi D., Ho K.Y., Odze R., Meltzer S.J., Quigley E., Gittens S., Watson P., Zaninotto G., Iyer P.G., Alexandre L., Ang Y., Callaghan J., Harrison R., Singh R., Bhandari P., Bisschops R., Geramizadeh B., Kaye P., Krishnadath S., Fennerty M.B., Manner H., Nason K.S., Pech O., Konda V., Ragunath K., Rahman I., Romero Y., Sampliner R., Siersema P.D., Tack J., Tham T.C., Trudgill N., Weinberg D.S., Wang J., Wang K., Wong J.Y., Attwood S., Malfertheiner P., MacDonald D., Barr H., Ferguson M.K., Jankowski J. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia // Am J Gastroenterol. – 2015. – V. 110. – P. 662–82.

79. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F., Johnston B.T., McManus D.T., Gavin A.T., Murray L.J. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study // J Natl Cancer Inst. – 2011. – V. 103. – N. 13. – P. 1049–57.

80. Bian Y.S., Osterheld M.C., Bosman F.T., Fontolliet C., Benhattar J. Nuclear accumulation of beta-catenin is a common and early event during neoplastic progression of Barrett esophagus // Am J Clin Pathol. – 2000. – V. 114. – N. 4. – P. 583-90.

81. Biswas S., Quante M., Leedham S., Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus // Virchows Archiv. – 2018. – V. 472. – P. 43–54.

82. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – V. 68. – N. 6. – P. 394-424.

83. Brown C.S., Lapin B., Goldstein J.L., Linn J.G., Talamonti M.S., Carbray J., Ujiki M.B. Predicting progression in Barrett's esophagus: development and validation of the Barrett's Esophagus Assessment of Risk Score (BEAR Score) // Ann Surg. – 2018. – V. 267. – P. 716–720.

84. Brown I.S., Whiteman D.C., Lauwers G.Y. Foveolar type dysplasia in Barrett Esophagus // Mod Pathol. – 2010. – V. 23. – P. 834–43.

85. Cameron A.J., Lomboy C.T. Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium // Gastroenterology. – 1992. – V. 103. – P. 1241–45.

86. Caspa Gokulan R., Garcia-Buitrago M.T., Zaika A.I. From genetics to signaling pathways: molecular pathogenesis of esophageal adenocarcinoma // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2019. – V. 1872. – N. 1. – P. 37-48.

87. Castillo D., Puig S., Iglesias M., Seoane A., de Bolós C., Munitiz V., Parrilla P., Comerma L., Poulsom R., Krishnadath K.K., Grande L., Pera M. Activation of the BMP4 pathway and early expression of CDX2 characterize non-specialized columnar metaplasia in a human model of Barrett's esophagus // J Gastrointest Surg. – 2012. – V. 16. – P. 227–237; discussion 237.

88. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F., Negri E., La Vecchia C., Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015 // Ann Oncol. – 2014. – V. 25. – N. 1. – P. 283-90.

89. Chandrasekar V.T., Hamade N., Desai M., Rai T., Gorrepati V.S., Jegadeesan R., Sathyamurthy A., Sharma P. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis // Endoscopy. – 2019. – V. 51. – N. 7. – P. 665-72.

90. Chandrasoma P.T., Der R., Dalton P., Kobayashi G., Ma Y., Peters J., DeMeester T. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus // Am J Surg Pathol. – 2001. – V. 25. – P. 1188–93.

91. Chandrasoma P.T., Der R., Ma Y., Peters J., DeMeester T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction // Am J Surg Pathol. -2003. - V. 27. - N. 7. - P. 929-36.

92. Chen W., Frankel W.L., Cronley K.M., Yu L., Zhou X., Yearsley M.M. Significance of paneth cell metaplasia in Barrett esophagus: a morphologic and clinicopathologic study // Am J Clin Pathol. – 2015. – V. 143. – N. 5. – P. 665-71.

93. Chen X., Ding Y.W., Yang Gy, Bondoc F., Lee M.J., Yang C.S. Oxidative damage in an esophageal adenocarcinoma model with rats // Carcinogenesis. – 2000. – V. 21. – P. 257–63.

94. Chen X., Ehrhardt W.M., Halberg R.B., Aronow B.J., Dove W.F. Cellular expression patterns of genes upregulated in murine and human colonic neoplasms // J Histochem Cytochem. – 2008. – V. 56. – P. 433–41.

95. Chu P.G., Jiang Z., Weiss L.M. Hepatocyte antigen as a marker of intestinal metaplasia // Am J Surg Pathol. – 2003. – V. 27. – P. 952–59.

96. Clément G., Braunschweig R., Pasquier N., Bosman F.T., Benhattar J. Alterations of the Wnt signaling pathway during the neoplastic progression of Barrett's esophagus // Oncogene. – 2006. – V. 25. – N. 21. – P. 3084-92.

97. Clément G., Guilleret I., He B., Yagui-Beltrán A., Lin Y.C., You L., Xu Z., Shi Y., Okamoto J., Benhattar J., Jablons D. Epigenetic alteration of the Wnt inhibitory factor-1 promoter occurs early in the carcinogenesis of Barrett's esophagus // Cancer Sci. -2008. - V. 99. - N. 1. - P. 46-53.

98. Clemons N.J., Wang D.H., Croagh D., Tikoo A., Fennell C.M., Murone C., Scott A.M., Watkins D.N., Phillips W.A. SOX9 drives columnar differentiation of esophageal squamous epithelium: a possible role in the pathogenesis of Barrett's esophagus // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2012. – V. 303. – N. 12. – P. G1335–46.

99. Cook M.B., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease // Am J Epidemiol. -2005. - V. 162. - N. 11. - P. 1050-61.

100. Cuebas D.A., Phillips C., Schmitz W., Conzelmann E., Novikov D.K. The role of alpha-methylacyl-CoA racemase in bile acid synthesis // Biochem J. – 2002. – V.
363. N. Pt 3. – P. 801-07.

101. Curvers W.L., Kate F.J. Ten, Krishnadath K.K., Visser M., Elzer B., Baak L.C., Bohmer C., Mallant-Hent R.C., van Oijen A., Naber A.H., Scholten P., Busch O.R., Blaauwgeers H.G., Meijer G.A., Bergman J.J. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated // Am J Gastroenterol. – 2010. – V. 105. – P. 1523–30.

102. Davelaar A.L., Calpe S., Lau L., Timmer M.R., Visser M., Ten Kate F.J., Parikh K.B., Meijer S.L., Bergman J.J., Fockens P., Krishnadath K.K. Aberrant TP53 detected by combining immunohistochemistry and DNA-FISH improves Barrett's esophagus progression prediction: a prospective follow-up study // Genes Chromosomes Cancer. -2015. - V. 54. - N. 2. - P. 82-90.

103. Dar M.S., Goldblum J.R., Rice T.W., Falk G.W. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? // Gut. -2003. - V.52. - P.486-89.

104. Demicco E.G., Farris A.B., Baba Y., Agbor-Etang B., Bergethon K., Mandal R., Daives D., Fukuoka J., Shimizu M., Dias-Santagata D., Ogino S., Iafrate A.J., Gaissert H.A., Mino-Kenudson M. The dichotomy in carcinogenesis of the distal esophagus and esophagogastric junction: intestinal-type vs cardiac-type mucosa-associated adenocarcinoma // Mod. Pathol. -2011. - V. 24. - P. 1177-90.

105. Desai T.K., Krishnan K., Samala N., Singh J., Cluley J., Perla S., Howden C.W. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis // Gut. -2012. -V. 61. -P. 970–76.

106. Dorer R., Odze R.D. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease // Am J Surg Pathol. -2006. - V. 30. - N. 7. - P. 871-77.

107. Downs-Kelly E., Mendelin J.E., Bennett A.E., Castilla E., Henricks W.H., Schoenfield L., Skacel M., Yerian L., Rice T.W., Rybicki L.A., Bronner M.P., Goldblum J.R. Poor Interobserver Agreement in the Distinction of High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma in Pretreatment Barrett's Esophagus Biopsies // Am J Gastroenterol. – 2008. – V. 103. – P. 2333-40.

108. Duits L.C., Lao-Sirieix P., Wolf W.A., O'Donovan M., Galeano-Dalmau N., Meijer S.L., Offerhaus G.J.A., Redman J., Crawte J., Zeki S., Pouw R.E., Chak A., Shaheen N.J., Bergman J.J.G.H.M., Fitzgerald R.C. A biomarker panel predicts progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma // Dis Esophagus. – 2019. – V. 32. – N. 1. – Article N. doy102.

109. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L., Ten Kate F.J., Meijer G.A., Seldenrijk C.A., Offerhaus G.J., Visser M., Meijer S.L., Krishnadath K.K., Tijssen J.G., Mallant-Hent R.C., Bergman J.J. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel // Gut. -2015. - V. 64. - N. 5. - P. 700-06.

110. Duits L.C., van der Wel M.J., Cotton C.C., Phoa K.N., Ten Kate F.J.W., Seldenrijk C.A., Offerhaus G.J.A., Visser M., Meijer S.L., Mallant-Hent R.C., Krishnadath K.K., Pouw R.E., Tijssen J.G.P., Shaheen N.J., Bergman J.J.G.H.M. Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Persistent Low-Grade Dysplasia Are at Increased Risk for Progression to Neoplasia // Gastroenterology. – 2017. – V. 152. – N. 5. – P. 993-1001.e1.

111. Dvorak K., Payne C.M., Chavarria M., Ramsey L., Dvorakova B., Bernstein H., Holubec H., Sampliner R.E., Guy N., Condon A., Bernstein C., Green S.B., Prasad A., Garewal H.S. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus // Gut. – 2007. – V. 56. – N. 6. – P. 763-71.

112. Edelstein Z.R., Bronner M.P., Rosen S.N., Vaughan T.L. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study // Am J Gastroenterol. – 2009. – V. 104. – N. 4. – P. 834–42.

113. Edgren G., Adami H.O., Weiderpass E., Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic // Gut. – 2013. – V. 62. – N. 10. – P. 1406-14.

114. El-Zimaity H.M.T., Graham D.Y. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens // Am J Gastroenterol. -2001. - V.96. - P.1378-82.

115. Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies // J Clin Pathol. -2003. - V.56. - N.12. - P.892-97.

116. Fan J., Liu Z., Mao X., Tong X., Zhang T., Suo C., Chen X. Global trends in the incidence and mortality of esophageal cancer from 1990 to 2017 // Cancer Med. – 2020. – V. 9. – N. 18. – P. 6875-87.

117. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F., Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // Int J Cancer. -2007. - V.121. - N. 11. - P. 2381-86.

118. Feith M., Stein H.J., Mueller J., Siewert J.R. Malignant degeneration of Barrett's esophagus: the role of the Ki-67 proliferation fraction, expression of E-cadherin and p53 // Dis Esophagus. -2004. - V. 17. - N. 4. - P. 322-27.

119. Feng C., Luo Y., Nian Y., Liu D., Yin X., Wu J., Di J., Zhang R., Zhang J. Diallyl disulfide suppresses the inflammation and apoptosis resistance induced by DCA through ROS and the NF-kappaB signaling pathway in human Barrett's epithelial cells // Inflammation. -2017. - V. 40. - P. 818-31.

120. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Kang J.Y., Watson P., Trudgill N., Patel P., Kaye P.V., Sanders S., O'Donovan M., Bird-Lieberman E., Bhandari P., Jankowski J.A., Attwood S., Parsons S.L., Loft D., Lagergren J., Moayyedi P., Lyratzopoulos G., de Caestecker J.; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. – 2014. – V. 63. – P. 7–42.

121. Ford A.C., Forman D., Reynolds P.D., Cooper B.T., Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus // Am J Epidemiol. – 2005. – V. 162. – N. 5. – P. 454–60.

122. Garman K.S., Kruger L., Thomas S., Swiderska-Syn M., Moser B.K., Diehl A.M., McCall S.J. Ductal metaplasia in oesophageal submucosal glands is associated

with inflammation and oesophageal adenocarcinoma // Histopathology. -2015. - V. 67. - N. 6. - P. 771-82.

123. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2017. – V. 8. – N. 4. – P. 150-60.

124. Gatenby P., Bhattacharjee S., Wall C., Caygill C., Watson A. Risk stratification for malignant progression in Barrett's esophagus: Gender, age, duration and year of surveillance // World J Gastroenterol. – 2016. – V. 22. – N. 48. – P. 10592–600.

125. Gatenby P.A., Ramus J.R., Caygill C.P., Shepherd N.A., Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus // Scand J Gastroenterol. – 2008. – V. 43. – N. 5. – P. 524-30.

126. Giroux V., Rustgi A.K. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence // Nat Rev Cancer. – 2017. – V. 17. – N. 10. – P. 594-604.

127. Glickman J.N., Chen Y.Y., Wang H.H., Antonioli D.A., Odze R.D. Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus // Am J Surg Pathol. -2001. - V.25. -P.569-78.

128. Glickman J.N., Ormsby A.H., Gramlich T.L., Goldblum J.R., Odze R.D.
Interinstitutional variability and effect of tissue fixative on the interpretation of a Barrett cytokeratin 7/20 immunoreactivity pattern in Barrett esophagus // Hum Pathol. – 2005.
V. 36. – P. 58–65.

129. Glickman J.N., Wang H., Das K.M., Goyal R.K., Spechler S.J., Antonioli D., Odze R.D. Phenotype of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the distal esophagus and gastroesophageal junction: an immunohistochemical study of cytokeratins 7 and 20, Das-1 and 45 MI // Am J Surg Pathol. – 2001. – V. 25. – P. 87–94.

130. Götzel K., Chemnitzer O., Maurer L., Dietrich A., Eichfeld U., Lyros O., Moulla Y., Niebisch S., Mehdorn M., Jansen-Winkeln B., Vieth M., Hoffmeister A., Gockel I., Thieme R. In-depth characterization of the Wnt-signaling/β-catenin pathway in an in vitro model of Barrett's sequence // BMC Gastroenterol. – 2019. – V. 19. – N. 1. – Article N. 38.

131. Grin A., Streutker C.J. Histopathology in barrett esophagus and barrett esophagus-related dysplasia // Clin Endosc. -2014. - V. 47. - N. 1. - P. 31-39.

132. Grinat J., Heuberger J., Vidal R.O., Goveas N., Kosel F., Berenguer-Llergo A., Kranz A., Wulf-Goldenberg A., Behrens D., Melcher B., Sauer S., Vieth M., Batlle E., Stewart A.F., Birchmeier W. The epigenetic regulator Mll1 is required for Wntdriven intestinal tumorigenesis and cancer stemness // Nat Commun. – 2020. – V. 11. – N. 1. – Article N. 6422.

133. Gulmann C., Shaqaqi O.A., Grace A., Leader M., Patchett S., Butler D., Kay E. Cytokeratin 7/20 and MUC1, 2, 5AC, and 6 expression patterns in Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the stomach: intestinal metaplasia of the cardia is related to Barrett's esophagus // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2004. – V. 12. – P. 142–47.

134. Gutschow C.A., Bludau M., Vallböhmer D., Schröder W., Bollschweiler E., Hölscher A.H. NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid reflux revisited with combined pH-impedance monitoring // Dig Dis Sci. – 2008. – V. 53. – N. 12. – P. 3076-81.

135. Hackelsberger A., Gunther T., Schultze V., Manes G., Dominguez-Muñoz J.E., Roessner A., Malfertheiner P. Intestinal metaplasia at the gastro-esophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastroesophageal reflux disease? // Gut. – 1998. - V. 43. - N. 1. - P. 17-21.

136. Hahn H.P., Blount P.L., Ayub K., Das K.M., Souza R., Spechler S., Odze R.D. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus // Am J Surg Pathol. – 2009. – V. 33. – P. 1006–15.

137. Hak N.G., Mostafa M., Salah T., El-Hemaly M., Haleem M., Abd El-Raouf A., Hamdy E. Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus // Hepatogastroenterology. – 2008. – V. 55. – N. 82-83. – P. 442-47.

138. Harrison R., Perry I., Haddadin W., McDonald S., Bryan R., Abrams K., Sampliner R., Talley N.J., Moayyedi P., Jankowski J.A. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies // Am J Gastroenterol. – 2007. – V. 102. – P. 1154–61.

139. Helman L., Biccas B.N., Lemme E.M., Novais P., Fittipaldi V. Esophageal manometry findings and degree of acid exposure in short and long Barrett's esophagus // Arq Gastroenterol. -2012. -V. 49. -N. 1. -P. 64-68.

140. Hong M.K., Laskin W.B., Herman B.E., Johnston M.H., Vargo J.J., Steinberg S.M., Allegra C.J., Johnston P.G. Expansion of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus // Cancer. – 1995. - V.75. - N.2. - P.423-29.

141. Hornick J.L., Odze R.D. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus // Gastroenterol Clin North Am. – 2007. – V. 36. – N. 4. – P. 775-96.

142. Horvath B., Singh P., Xie H., Thota P.N., Sun X., Liu X. Expression of p53 predicts risk of prevalent and incident advanced neoplasia in patients with Barrett's esophagus and epithelial changes indefinite for dysplasia // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2016. - V. 4. - N. 4. - P. 304-309.

143. Humphries A., Wright N.A. Colonic crypt organization and tumorigenesis// Nat Rev Cancer. – 2008. – V. 8. – N. 6. – P. 415–24.

144. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X., Zhang Q., Spechler S.J., Souza R.F. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38 // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2020. - V. 318. - N. 3. - P. G464-78.

145. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Sørensen H.T., Funch-Jensen
P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus // N Engl J
Med. – 2011. – V. 365. – P. 1375–83.

146. Inayama M., Hashimoto N., Tokoro T., Shiozaki H. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and esophageal cancer // Hepatogastroenterology. -2007. - V.54. - P.761-65.

147. Janmaat V.T., van Olphen S.H., Biermann K.E., Looijenga L.H.J., Bruno M.B., Spaander M.C.W. Use of immunohistochemical biomarkers as independent predictor of neoplastic progression in Barrett's oesophagus surveillance: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2017. – V. 12. – N. 10. – Article N. e0186305.

148. Jenkins G.J., D'Souza F.R., Suzen S.H., Eltahir Z.S., James S.A., Parry J.M., Griffiths P.A., Baxter J.N. Deoxycholic acid at neutral and acid pH, is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS: The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus // Carcinogenesis. -2007. - V. 28. - P. 136-42.

149. Jiang Z., Wu C.L., Woda B.A., Dresser K., Xu J., Fanger G.R., Yang X.J. P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy // Am J Surg Pathol. – 2002. – V. 26. – N. 9. – P. 1169-74.

150. Johansson J., Håkansson H.O., Mellblom L., Kempas A., Johansson K.E., Granath F., Nyrén O. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction // Scand J Gastroenterol. – 2005. – V. 40. – P. 893 – 902.

151. Jones T.F., Sharma P., Daaboul B., Cherian R., Mayo M., Topalovski M.,
Weston A.P. Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment
Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy // Dig Dis Sci. – 2002. – V. 47. – N. 9.
– P. 2108-11.

152. Joo M., Shahsafaei A., Odze R.D. Paneth cell differentiation in colonic epithelial neoplasms: evidence for the role of the Apc/betacatenin/Tcf pathway // Hum Pathol. -2009. - V. 40. - P. 872-80.

153. Jung K.W., Talley N.J., Romero Y., Katzka D.A., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Dunagan K.T., Lutzke L.S., Wu T.T., Wang K.K., Frederickson M., Geno D.M., Locke G.R., Prasad G.A. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study // Am J Gastroenterol. -2011. - V. 106. - N. 8. - P. 1447-55; quiz 1456.

154. Kandiah K., Chedgy F.J.Q., Subramaniam S., Longcroft-Wheaton G., Bassett P., Repici A., Sharma P., Pech O., Bhandari P. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT) // Gut. -2018. - V. 67. - N. 12. - P. 2085-91.

155. Karamchandani D.M., Zhang Q., Liao X.Y., Xu J.H., Liu X.L. Inflammatory bowel disease- and Barrett's esophagus-associated neoplasia: the old, the new, and the persistent struggles // Gastroenterol Rep (Oxf). -2019. - V. 7. - N. 6. - P. 379-95.

156. Kastelein F., Biermann K., Steyerberg E.W., Verheij J., Kalisvaart M., Looijenga L.H., Stoop H.A., Walter L., Kuipers E.J., Spaander M.C., Bruno M.J. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus // Gut. – 2013. – V. 62. – N. 12. – P. 1676–83.

157. Kastelein F., Biermann K., Steyerberg E.W., Verheij J., Kalisvaart M., Looijenga L.H., Stoop H.A., Walter L., Kuipers E.J., Spaander M.C., Bruno M.J.; ProBar study group. Value of α-methylacyl-CoA racemase immunochemistry for predicting neoplastic progression in Barrett's oesophagus // Histopathology. – 2013. – V. 63. – N. 5. – P. 630-39.

158. Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: Cellular heterogeneity, omics reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity (Review) // Int J Oncol. -2017. - V. 51. - N. 5. - P. 1357-69.

159. Kawanishi S., Ohnishi S., Ma N., Hiraku Y., Murata M. Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis // Int J Mol Sci. -2017. - V. 18. - N. 8. - Article N. 1808.

160. Kaye P.V., Haider S.A., Ilyas M., James P.D., Soomro I., Faisal W., Catton J., Parsons S.L., Ragunath K. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry // Histopathology. – 2009. – V. 54. – N. 6. – P. 699-712.

161. Kaye P.V., Ilyas M., Soomro I., Haider S.A., Atwal G., Menon S., Gill S., Richards C., Harrison R., West K., Ragunath K. Dysplasia in Barrett's oesophagus: p53 immunostaining is more reproducible than haematoxylin and eosin diagnosis and improves overall reliability, while grading is poorly reproducible // Histopathology. – 2016. - V. 69. - N. 3. - P. 431-40.

162. Kelty C.J., Gough M.D., Van Wyk Q., Stephenson T.J., Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk // Scand J Gastroenterol. – 2007. – V. 42. – N. 11. – P. 1271–74.

163. Kerkhof M., Steyerberg E.W., Kusters J.G., van Dekken H., van Vuuren A.J., Kuipers E.J., Siersema P.D. Aneuploidy and high expression of p53 and Ki67 is associated with neoplastic progression in Barrett esophagus // Cancer Biomark. – 2008. – V. 4. - N. 1. - P. 1-10.

164. Kerkhof M., van Dekken H., Steyerberg E.W., Meijer G.A., Mulder A.H., de Bruïne A., Driessen A., Ten Kate F.J., Kusters J.G., Kuipers E.J., Siersema P.D. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists // Histopathology. – 2007. – V. 50. – N. 7. – P. 920-27.

165. Khan S., Do K.A., Kuhnert P., Pillay S.P., Papadimos D., Conrad R., Jass J.R. Diagnostic value of p53 immunohistochemistry in Barrett's esophagus: an endoscopic study // Pathology. – 1998. – V. 30. – N. 2. – P. 136–40.

166. Khor T.S., Alfaro E.E., Ooi E.M., Li Y., Srivastava A., Fujita H., Park Y., Kumarasinghe M.P., Lauwers G.Y. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: Is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett esophagus? // Am J Surg Pathol. – 2012. – V. 36. – P. 331–42.

167. Kim S.L., Waring J.P., Spechler S.J., Sampliner R.E., Doos W.G., Krol W.F., Williford W.O. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group // Gastroenterology. – 1994. – V. 107. – N. 4. – P. 945-49.

168. Kinra P., Gahlot G.P.S., Yadav R. Histological Assessment and use of Immunohistochemical Markers for Detection of Dysplasia in Barrett's Esophageal Mucosa // Pathol Res Practice. – 2018. – V. 214. – N. 7. – P. 993-99.

169. Konda V.J., Ross A.S., Ferguson M.K., Hart J.A., Lin S., Naylor K., Noffsinger A., Posner M.C., Dye C., Cislo B., Stearns L., Waxman I. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – V. 6. – P. 159-64.

170. Kong G., Lee H., Tran Q., Kim C., Gong N., Park J., Kwon S.H., Kim S.H., Park J. Current Knowledge on the Function of α -Methyl Acyl-CoA Racemase in Human Diseases // Front Mol Biosci. – 2020. – V. 7. – Article N. 153.

171. Krishnamoorthi R., Singh S., Ragunathan K., Visrodia K., Wang K.K., Katzka D.A., Iyer P.G. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – V. 16. – N. 7. – P. 1046–55.

172. Kroep S., Lansdorp-Vogelaar I., Rubenstein J.H., de Koning H.J., Meester R., Inadomi J.M., van Ballegooijen M. An accurate cancer incidence in Barrett's esophagus: a best estimate using published data and modeling // Gastroenterology. – 2015. – V. 149. – N. 577–85.

173. Krüger L., Gonzalez L.M., Pridgen T.A., McCall S.J., von Furstenberg R.J., Harnden I., Carnighan G.E., Cox A.M., Blikslager A.T., Garman K.S. Ductular and proliferative response of esophageal submucosal glands in a porcine model of esophageal injury and repair // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2017. – V. 313. - N. 3. - P. G180-91.

174. Kunze B., Wein F., Fang H.Y., Anand A., Baumeister T., Strangmann J., Gerland S., Ingermann J., Münch N.S., Wiethaler M., Sahm V., Hidalgo-Sastre A., Lange S., Lightdale C.J., Bokhari A., Falk G.W., Friedman R.A., Ginsberg G.G., Iyer P.G., Jin Z., Nakagawa H., Shawber C.J., Nguyen T., Raab W.J., Dalerba P., Rustgi A.K., Sepulveda A.R., Wang K.K., Schmid R.M., Wang T.C., Abrams J.A., Quante M. Notch Signaling Mediates Differentiation in Barrett's Esophagus and Promotes Progression to Adenocarcinoma // Gastroenterology. – 2020. – V. 159. – N. 2. – P. 575-90. 175. Labenz J., Koop H., Tannapfel A., Kiesslich R., Hölscher A.H. The epidemiology, diagnosis and treatment of Barrett's carcinoma // Dtsch Arztebl Int. – 2015. – V. 112. – P. 224–34.

176. Lavery D.L., Martinez P., Gay L.J., Cereser B., Novelli M.R., Rodriguez-Justo M., Meijer S.L., Graham T.A., McDonald S.A., Wright N.A., Jansen M. Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus // Gut. – 2016. – V. 65. – N. 6. – P. 907–13.

177. Lavery D.L., Nicholson A.M., Poulsom R., Jeffery R., Hussain A., Gay L.J., Jankowski J.A., Zeki S.S., Barr H., Harrison R., Going J., Kadirkamanathan S., Davis P., Underwood T., Novelli M.R., Rodriguez-Justo M., Shepherd N., Jansen M., Wright N.A., McDonald S.A. The stem cell organisation, and the proliferative and gene expression profile of Barrett's epithelium, replicates pyloric-type gastric glands // Gut. – 2014. - V. 63. - N. 12. - P. 1854-63.

178. Leedham S.J., Preston S.L., McDonald S.A., Elia G., Bhandari P., Poller D., Harrison R., Novelli M.R., Jankowski J.A., Wright N.A. Individual crypt genetic heterogeneity and the origin of metaplastic glandular epithelium in human Barrett's oesophagus // Gut. -2008. - V. 57. - N. 8. - P. 1041-48.

179. Lepage C., Bouvier A.M., Manfredi S., Coatmeur O., Cheynel N., Faivre J. Trends in incidence and management of esophageal adenocarcinoma in a well-defined population // Gastroenterologie Clinique et Biologique. – 2005. – V. 29. – P. 1258–63.

180. Lepage C., Drouillard A., Jouve J.L., Faivre J. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma // Dig Liver Dis. – 2013. – V. 45. – N. 8. – P. 625–29.

181. Li X., Galipeau P.C., Paulson T.G., Sanchez C.A., Arnaudo J., Liu K., Sather C.L., Kostadinov R.L., Odze R.D., Kuhner M.K., Maley C.C., Self S.G., Vaughan T.L., Blount P.L., Reid B.J. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus // Cancer Prev Res (Phila). -2014. - V.7. - P. 114-27.

182. Li X., Paulson T.G., Galipeau P.C., Sanchez C.A., Liu K., Kuhner M.K., Maley C.C., Self S.G., Vaughan T.L., Reid B.J., Blount P.L. Assessment of esophageal adenocarcinoma risk using somatic chromosome alterations in longitudinal samples in Barrett's esophagus // Cancer Prev Res (Phila). -2015. - V. 8. - N. 9. - P. 845-56.

183. Lin A., Weiser M.R., Klimstra D.S., Paty P.B., Tang L.H., Al-Ahmadie H., Hoo Park S., Guillem J.G., Temple L., Wong W.D., Gerald W.L., Shia J. Differential expression of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in colorectal carcinoma bears clinical and pathologic significance // Hum Pathol. – 2007. – V. 38. – N. 6. – P. 850-56.

184. Lisovsky M., Falkowski O., Bhuiya T. Expression of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in dysplastic Barrett's epithelium // Hum Pathol. – 2006. – V. 37.
– N. 12. – P. 1601-06.

185. Liu W., Hahn H., Odze R.D., Goyal R.K. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium // Am J Gastroenterol. – 2009. – V. 104. – N. 4. – P. 816–24.

186. Lörinc E., Jakobsson B., Landberg G., Veress B. Ki67 and p53 immunohistochemistry reduces interobserver variation in assessment of Barrett's oesophagus // Histopathology. -2005. - V.46. - N.6. - P.642-48.

187. Loughney T., Maydonovitch C.L., Wong R.K. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus // Am J Gastroenterol. – 1998. – V. 93. – N. 6. – P. 916-19.

188. Lyros O., Rafiee P., Nie L., Medda R., Jovanovic N., Otterson M.F., Behmaram B., Gockel I., Mackinnon A., Shaker R. Wnt/β-Catenin Signaling Activation beyond Robust Nuclear β-Catenin Accumulation in Nondysplastic Barrett's Esophagus: Regulation via Dickkopf-1 // Neoplasia. – 2015. – V. 17. – N. 7. – P. 598-611.

189. Mahajan D., Bennett A.E., Liu X.B., Bena J., Bronner M.P. Grading of gastric foveolar-type dysplasia in Barrett's esophagus // Mod Pathol. – 2010. – V. 23. – P. 1–11.

190. Maley C.C., Galipeau P.C., Finley J.C., Wongsurawat V.J., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Blount P.L., Risques R.A., Rabinovitch P.S., Reid B.J. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma // Nat Genet. – 2006. – V. 38. – N. 4. – P. 468–73.

191. Maley C.C., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Reid B.J. Selectively advantageous mutations and hitchhikers in neoplasms: pl6 lesions are selected in Barrett's esophagus // Cancer Res. – 2004. – V. 64. – N. 10. – P. 3414–27.

192. Marques de Sá I., Marcos P., Sharma P., Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature // United European Gastroenterol J. -2020. - V. 8. - N. 9. - P. 1086-1105.

193. Mastracci L., Piol N., Molinaro L., Pitto F., Tinelli C., De Silvestri A., Fiocca R., Grillo F.; ABRAM Study Group. Interobserver reproducibility in pathologist interpretation of columnar-lined esophagus // Virchows Arch. – 2016. – V. 468. – N. 2. – P. 159-67.

194. McDonald S.A.C., Graham T.A., Lavery D.L., Wright N.A., Jansen M. The Barrett's gland in phenotype space // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. -2015. - V. 1. - N. 1. - P. 41-54.

195. McDonald S.A., Lavery D., Wright N.A., Jansen M. Barrett oesophagus: lessons on its origins from the lesion itself // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. -2015. - V. 12. - N. 1. - P. 50-60.

196. McIntire M.G., Soucy G., Vaughan T.L., Shahsafaei A., Odze R.D. MUC2 is a highly specific marker of goblet cell metaplasia in the distal esophagus and gastroesophageal junction // Am. J. Surg. Pathol. – 2011. – V. 35. — N. 7. — P. 1007-13.

197. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B., Souza R., Spechler S.J. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia // Aliment Pharmacol Ther. -2011. - V. 34. - N. 2. - P. 146-65.

198. Merola E., Mattioli E., Minimo C., Zuo W., Rabitti C., Cicala M., Caviglia R., Pollice L., Gabbrielli A, Giordano A, Claudio PP. Immunohistochemical evaluation of pRb2/p130, VEGF, EZH2, p53, p16, p21waf-1, p27, and PCNA in Barrett's esophagus // J Cell Physiol. – 2006. – V. 207. – N. 2. – P. 512–19.

199. Miao Q., Peng Y.S., Cai G.H., Chen X.Y. Comparison of intestinal metaplasia in gastric cardia and Barrett's esophagus // Journal of Digestive Diseases. – 2011. – V. 12. – N. 4. – P. 272–78.

200. Minacapelli C.D., Bajpai M., Geng X., Cheng C.L., Chouthai A.A., Souza R., Spechler S.J., Das K.M. Barrett's metaplasia develops from cellular reprograming of esophageal squamous epithelium due to gastroesophageal reflux // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2017. – V. 312. – N. 6. – P. G615-22.

201. Mohammed I.A., Streutker C.J., Riddell R.H. Utilization of cytokeratins 7 and 20 does not differentiate between Barrett's esophagus and gastric cardiac intestinal metaplasia // Mod Pathol. -2002. - V. 15. - N. 6. - P. 611-16.

202. Montgomery E. Update on Grading Dysplasia in Barrett's Esophagus // Pathology Case Reviews. – 2002. – V. 7. – N. 1. – P. 35–42.

203. Montgomery E., Arnold C.A., Lam-Himlin D., Salimian K., Waters K. Some observations on Barrett esophagus and associated dysplasia // Ann Diagn Pathol. – 2018. – V. 37. – P. 75-82.

204. Montgomery E., Bronner M.P., Goldblum J.R., Greenson J.K., Haber M.M., Hart J., Lamps L.W., Lauwers G.Y., Lazenby A.J., Lewin D.N., Robert M.E., Toledano A.Y., Shyr Y., Washington K. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation // Hum. Pathol. – 2001. – V. 32. – N. 4. – P. 368–378.

205. Montgomery E., Bronner M.P., Greenson J.K., Haber M.M., Hart J., Lamps L.W., Lauwers G.Y., Lazenby A.J., Lewin D.N., Robert M.E., Washington K., Goldblum J.R. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up // Am J Gastroenterol. - 2002. - V. 97. - N. 1. - P. 27–31.

206. Montgomery E., Goldblum J.R., Greenson J.K., Haber M.M., Lamps L.W., Lauwers G.Y., Lazenby A.J., Lewin D.N., Robert M.E., Washington K., Zahurak M.L., Hart J. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study // Hum Pathol. – 2001. - V. 32. - N. 4. - P. 379-88.

207. Montgomery E., Voltaggio L. Biopsy interpretation of thegastrointestinal tract mucosa. Third edition. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. – V. 2. – P. 12-34.

208. Morita S., Matsumoto Y., Okuyama S., Ono K., Kitamura Y., Tomori A., Oyama T., Amano Y., Kinoshita Y., Chiba T., Marusawa H. Bile acid-induced expression of activation-induced cytidine deaminase during the development of Barrett's oesophageal adenocarcinoma // Carcinogenesis. – 2011. – V. 32. – N. 11. – P. 1706-12.

209. Moyes L.H., McEwan H., Radulescu S., Pawlikowski J., Lamm C.G., Nixon C., Sansom O.J., Going J.J., Fullarton G.M., Adams P.D. Activation of Wnt signalling promotes development of dysplasia in Barrett's oesophagus // J Pathol. – 2012. - V. 228. - N. 1. - P. 99-112.

210. Moyes L.H., Oien K.A., Foulis A.K., Fullarton G.M., Going J.J. Prevalent low-grade dysplasia: the strongest predictor of malignant progression in Barrett's columnar-lined oesophagus // Gut. -2016. -V. 65. -N. 2. -P. 360-61.

211. Murray L., Sedo A., Scott M., McManus D., Sloan J.M., Hardie L.J., Forman D., Wild C.P. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort // Gut. – 2006. – V. 55. – N. 10. – P. 1390-97.

212. Naini B.V., Souza R.F., Odze R.D. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists // Am J Surg Pathol. – 2016. – V. 40. – N. 5. – P. 45–66.

213. Nakamura K., Sakuragi N., Takakuwa A., Ayabe T. Paneth cell α -defensins and enteric microbiota in health and disease // Biosci Microbiota Food Health. – 2016. – V. 35. – N. 2. – P. 57-67.

214. Newell F., Patel K., Gartside M., Krause L., Brosda S., Aoude L.G., Loffler K.A., Bonazzi V.F., Patch A.M., Kazakoff S.H., Holmes O., Xu Q., Wood S., Leonard C., Lampe G., Lord R.V., Whiteman D.C., Pearson J.V., Nones K., Waddell N., Barbour A.P. Complex structural rearrangements are present in high-grade dysplastic Barrett's oesophagus samples // BMC Med Genomics. – 2019. – V.12. – N. 1. – Article N. 31.

215. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signaling // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2012. – V. 13. – N. 12. – P. 767-79.

216. Nones K., Waddell N., Wayte N., Patch AM., Bailey P., Newell F., Holmes O., Fink J.L., Quinn M.C.J., Tang Y.H., Lampe G., Quek K., Loffler K.A., Manning S., Idrisoglu S., Miller D., Xu Q., Waddell N., Wilson P.J., Bruxner T.J.C., Christ A.N., Harliwong I., Nourse C., Nourbakhsh E., Anderson M., Kazakoff S., Leonard C., Wood S., Simpson P.T., Reid L.E., Krause L., Hussey D.J., Watson D.I., Lord R.V., Nancarrow D., Phillips W.A., Gotley D., Smithers B.M., Whiteman D.C., Hayward N.K., Campbell P.J., Pearson J.V., Grimmond S.M., Barbour A.P. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis // Nat Commun. – 2014. – V. 5. – Article N. 5224.

217. Noske A., Zimmermann A.K., Caduff R., Varga Z., Fink D., Moch H., Kristiansen G. Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) expression in epithelial ovarian cancer // Virchows Arch. – 2011. – V. 459. – N. 1. – P. 91-97.

218. Nozawa Y., Nishikura K., Ajioka Y., Aoyagi Y. Relationship between alpha-methylacyl-coenzyme A racemase expression and mucin phenotype in gastric cancer // Hum Pathol. -2012. -V. 43. -N. 6. -P. 878-87.

219. O'Byrne L.M., Witherspoon J., Verhage R.J.J., O'Brien M., Muldoon C., Ryan C., Buckley M., Murphy T., Reynolds R., Patchett S., Kay E., Azam H., Robb W., Arumugasamy M., Mathuna P.M., Leyden J., Gargan S., Doherty G., Sheahan K., Collins C., Nath A., O'Sullivan J., Donohoe C.L., Ravi N., O'Toole D., Reynolds J.V. Barrett's Registry Collaboration of academic centers in Ireland reveals high progression rate of low-grade dysplasia and low risk from nondysplastic Barrett's esophagus: report of the RIBBON network // Dis Esophagus. – 2020. – V. 33. – N. 10. – Article N. doaa009.

220. Oberg S., Johansson J., Wenner J., Johnsson F., Zilling T., von Holstein C.S., Nilsson J., Walther B. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery // Ann Surg. -2001. - V.234. - N.5. - P.619-26.

221. Odze R. Cytokeratin 7/20 immunostaining: Barrett's oesophagus or gastric intestinal metaplasia? // Lancet. – 2002. – V. 359. – Is. 9319. – P. 1711–13.

222. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus // J Clin Pathol. – 2006. – V. 59. – N. 10. – P. 1029–38.

223. Odze R. Histology of Barrett's Metaplasia: Do Goblet Cells Matter? // DigDis Sci. - 2018. - V. 63. - N. 8. - P. 2042-51.

224. Olvera M., Wickramasinghe K., Brynes R., Bu X., Ma Y., Chandrasoma P. Ki67 expression in different epithelial types in columnar lined oesophagus indicates varying levels of expanded and aberrant proliferative patterns // Histopathology. – 2005. – V. 47. – N. 2. – P. 132-40.

225. Ormsby A.H., Goldblum J.R., Rice T.W., Richter J.E., Falk G.W., Vaezi M.F., Gramlich T.L. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach // Hum Pathol. – 1999. – V. 30. – N. 3. – P. 288–294.

226. Ormsby A.H., Kilgore S.P., Goldblum J.R., Richter J.E., Rice T.W., Gramlich T.L. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus // Mod Pathol. – 2000. – V. 13. - N. 6. - P. 614-20.

227. Ormsby A.H., Petras R.E., Henricks W.H., Rice T.W., Rybicki L.A., Richter J.E., Goldblum J.R. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma // Gut. -2002. - V.51. - N.5. - P.671-76.

228. Pai R.K., Rybicki L.A., Goldblum J.R., Shen B., Xiao S.Y., Liu X. Paneth cells in colonic adenomas: association with male sex and adenoma burden // Am J Surg Pathol. -2013. - V. 37. - N. 1. - P. 98-103.

229. Pang C., LaLonde A., Godfrey T.E., Que J., Sun J., Wu T.T., Zhou Z. Bile salt receptor TGR5 is highly expressed in esophageal adenocarcinoma and precancerous lesions with significantly worse overall survival and gender differences // Clin Exp Gastroenterol. -2017. - V. 10. - P. 29-37.

230. Parasa S., Vennalaganti S., Gaddam S., Vennalaganti P., Young P., Gupta N., Thota P., Cash B., Mathur S., Sampliner R., Moawad F., Lieberman D., Bansal A., Kennedy K.F., Vargo J., Falk G., Spaander M., Bruno M., Sharma P. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia // Gastroenterology. – 2018. – V. 154. – N. 5. – P. 1282-89.e2.

231. Pascarenco O.D., Boeriu A., Mocan S., Pascarenco G., Drasoveanu S., Galeanu M., Dobru D. Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of gastric cardia: prevalence, clinical, endoscopic and histological features // J Gastrointestin Liver Dis. – 2014. – V. 23. – N. 1. – P. 19-25.

232. Patil D.T., Bennett A.E., Mahajan D., Bronner M.P. Distinguishing Barrett gastric foveolar dysplasia from reactive cardiac mucosa in gastroesophageal reflux disease // Hum Pathol. – 2013. – V. 44. – P. 1146–53.

233. Pech O., May A., Manner H., Behrens A., Pohl J., Weferling M., Hartmann U., Manner N., Huijsmans J., Gossner L., Rabenstein T., Vieth M., Stolte M., Ell C. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus // Gastroenterology. – 2014. – V. 146. – N. 3. – P. 652-660.e1.

234. Peng D., Zaika A., Que J., El-Rifai W. The antioxidant response in Barrett's tumorigenesis: A double-edged sword // Redox Biol. – 2021. – V. 41. – P. 101894.

235. Peters Y., Al-Kaabi A., Shaheen N.J., Chak A., Blum A., Souza R.F., Di Pietro M., Iyer P.G., Pech O., Fitzgerald R.C., Siersema P.D. Barrett oesophagus // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – V. 5. – N. 1. – P. 35.

236. Pfaffenbach B., Hullerum J., Orth K.H., Langer M., Stabenow-Lohbauer U., Lux G. Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease // Z Gastroenterol. -2000. - V. 38. - N. 7. - P. 565-70.

237. Phillips R.W., Frierson H.F., Moskaluk C.A. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus // Am J Surg Pathol. – 2003. – V. 27. – P. 1442–47.

238. Phoa K.N., Vilsteren F.G.I. van, Weusten B.L.A.M., Bisschops R., Schoon E.J., Ragunath K., Fullarton G., Di Pietro M., Ravi N., Visser M., Offerhaus G.J.,

Seldenrijk C.A., Meijer S.L., Ten Kate F.J., Tijssen J.G., Bergman J.J.. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial // JAMA. – 2014. – V. 311. – P. 1209–17.

239. Pohl H., Sirovich B., Welch H.G. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010. – V. 19. – N.
6. – P. 1468-70.

240. Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence // J Natl Cancer Inst. -2005. - V. 97. - N. 2. - P. 142-46.

241. Polkowski W., van Lanschot J.J., Ten Kate F.J., Baak J.P., Tytgat G.N., Obertop H., Voorn W.J., Offerhaus G.J. The value of p53 and Ki67 as markers for tumour progression in the Barrett's dysplasia-carcinoma sequence // Surg Oncol. – 1995. – V. 4. – N. 3. – P. 163-71.

242. Powell E.L., Leoni L.M., Canto M.I., Forastiere A.A., Iocobuzio-Donahue C.A., Wang J.S., Maitra A., Montgomery E. Concordant loss of MTAP and p16/CDKN2A expression in gastroesophageal carcinogenesis: evidence of homozygous deletion in esophageal noninvasive precursor lesions and therapeutic implications // Am J Surg Pathol. – 2005. – V. 29. – P. 1497–1504.

243. Quante M., Bhagat G., Abrams J.A., Marache F., Good P., Lee M.D., Lee Y., Friedman R., Asfaha S., Dubeykovskaya Z., Mahmood U., Figueiredo J.L., Kitajewski J., Shawber C., Lightdale C.J., Rustgi A.K., Wang T.C. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia // Cancer Cell. -2012. - V. 21. - N. 1. - P. 36-51.

244. Quante M., Graham T.A., Jansen M. Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma // Gastroenterology. – 2018. – V. 154. – N. 2. – P. 406-20.

245. Quinlan J.M., Colleypriest B.J., Farrant M., Tosh D. Epithelial metaplasia and the development of cancer // Biochim Biophys Acta. – 2007. – V. 1776. – N. 1. – P. 10-21.

246. Qumseya B.J., Panossian A.M., Rizk C., Cangemi D.J., Wolfsen C., Raimondo M., Woodward T.A., Wallace M.B., Wolfsen H.C. Survival in esophageal high-grade dysplasia/adenocarcinoma post endoscopic resection // Dig Liver Dis. – 2013. – V. 45. – N. 12. – P. 1028-33.

247. Rastogi A., Puli S., El-Serag H.B., Bansal A., Wani S., Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis // Gastrointest Endosc. – 2008. – V. 67. – N. 3. – P. 394–98.

248. Rathod S.G., Jaiswal D.G., Bindu R.S. Diagnostic utility of triple antibody (AMACR, HMWCK and P63) stain in prostate neoplasm // J Family Med Prim Care. – 2019. – V. 8. – N. 8. – P. 2651-55.

249. Reid B.J., Barrett M.T., Galipeau P.C., Sanchez C.A., Neshat K., Cowan D.S., Levine D.S. Barrett's esophagus: ordering the events that lead to cancer // Eur J Cancer Prev. – 1996. – V. 5. – Suppl. 2. – P. 57–65.

250. Reid B.J., Haggitt R.C., Rubin C.E., Roth G., Surawicz C.M., Van Belle G., Lewin K., Weinstein W.M., Antonioli D.A., Goldman H. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus // Hum Pathol. – 1988. – V. 19. – N. 2. – P. 166–78.

251. Reveiller M., Ghatak S., Toia L., Kalatskaya I., Stein L., D'Souza M., Zhou Z., Bandla S., Gooding W.E., Godfrey T.E., Peters J.H. Bile exposure inhibits expression of squamous differentiation genes in human esophageal epithelial cells // Ann Surg. -2012. -V. 255. -N. 6. -P. 1113–20.

252. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T., Johansson S.E., Lind T., Bolling-Sternevald E., Vieth M., Stolte M., Talley N.J., Agréus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study // Gastroenterology. – 2005. – V. 129. – N. 1825-31.

253. Rucker-Schmidt R.L., Sanchez C.A., Blount P.L., Ayub K., Li X., Rabinovitch P.S., Reid B.J., Odze R.D. Nonadenomatous dysplasia in Barrett esophagus: A clinical, pathologic, and DNA content flow cytometric study // Am J Surg Pathol. – 2009. – V. 33. – P. 886–93.

254. Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma // Gastroenterol Clin North Am. – 2015. – V. 44. – N. 2. – P. 203–31.

255. Salzman N.H., Underwood M.A., Bevins C.L. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa // Semin Immunol. -2007. - V. 19. - P. 70-83.

256. Sangle N.A., Taylor S.L., Emond M.J., Depot M., Overholt B.F., Bronner M.P. Overdiagnosis of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a multicenter, international study // Mod Pathol. – 2015. – V. 28. – N. 6. – P. 758–65.

257. Sarbia M., Donner A., Franke C., Gabbert H.E. Distinction between intestinal metaplasia in the cardia and in Barrett's esophagus: the role of histology and immunohistochemistry // Hum Pathol. -2004. - V. 35. - P. 371-76.

258. Scheil-Bertram S., Lorenz D., Ell C., Sheremet E., Fisseler-Eckhoff A. Expression of alpha-methylacyl coenzyme A racemase in the dysplasia carcinoma sequence associated with Barrett's esophagus // Mod Pathol. – 2008. – V. 21. – N. 8. – P. 961-67.

259. Schellnegger R., Quante A., Rospleszcz S., Schernhammer M., Höhl B., Tobiasch M., Pastula A., Brandtner A., Abrams J.A., Strauch K., Schmid R.M., Vieth M., Wang T.C., Quante M. Goblet cell ratio in combination with differentiation and stem cell markers in Barrett esophagus allow distinction of patients with and without esophageal adenocarcinoma // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2017. – V. 10. – N. 1. – P. 55–66.

260. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., Dixon M.F., Fenoglio-Preiser C.M., Fléjou J.F., Geboes K., Hattori T., Hirota T., Itabashi M., Iwafuchi M., Iwashita A., Kim Y.I., Kirchner T., Klimpfinger M., Koike M., Lauwers G.Y., Lewin K.J., Oberhuber G., Offner F., Price A.B., Rubio C.A., Shimizu M., Shimoda T., Sipponen P., Solcia E., Stolte M., Watanabe H., Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // Gut. – 2000. – V. 47. – N. 2. – P. 251-55.

261. Secrier M., Li X., de Silva N., Eldridge M.D., Contino G., Bornschein J., MacRae S., Grehan N., O'Donovan M., Miremadi A., Yang T.P., Bower L., Chettouh H., Crawte J., Galeano-Dalmau N., Grabowska A., Saunders J., Underwood T., Waddell N., Barbour A.P., Nutzinger B., Achilleos A., Edwards P.A., Lynch A.G., Tavaré S., Fitzgerald R.C.; Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) Consortium. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance // Nat Genet. – 2016. – V. 48. – N. 10. – P. 1131-41.

262. SEER Cancer Statistics Factsheets: Esophageal Cancer.National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available online: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html

263. Serra S., Ali R., Bateman A.C., Dasgupta K., Deshpande V., Driman D.K., Gibbons D., Grin A., Hafezi-Bakhtiari S., Sheahan K., Srivastava A., Szentgyorgyi E., Vajpeyi R., Walsh S., Wang L.M., Chetty R. Gastric foveolar dysplasia: a survey of reporting habits and diagnostic criteria // Pathology. – 2017. – V. 49. – P. 391–96.

264. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus // Am J Gastroenterol. -2016. - V. 111. - N. 1. - P. 30–50.

265. Shaheen N.J., Sharma P., Overholt B.F., Wolfsen H.C., Sampliner R.E., Wang K.K., Galanko J.A., Bronner M.P., Goldblum J.R., Bennett A.E., Jobe B.A., Eisen G.M., Fennerty M.B., Hunter J.G., Fleischer D.E., Sharma V.K., Hawes R.H., Hoffman B.J., Rothstein R.I., Gordon S.R., Mashimo H., Chang K.J., Muthusamy V.R., Edmundowicz S.A., Spechler S.J., Siddiqui A.A., Souza R.F., Infantolino A., Falk G.W., Kimmey M.B., Madanick R.D., Chak A., Lightdale C.J. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia // N Engl J Med. – 2009. – V. 360. – N. 22. – P. 2277–88.

266. Sharma P. Recent advances in Barrett's esophagus: short-segment Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia. // Semin Gastrointest Dis. – 1999. – V. 10. – P. 93–102.

267. Sharma P., Bergman J.J., Goda K., Kato M., Messmann H., Alsop B.R., Gupta N., Vennalaganti P., Hall M., Konda V., Koons A., Penner O., Goldblum J.R., Waxman I. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging // Gastroenterology. – 2016. – V. 150. – N. 3. – P. 591-98.

268. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.J., Gossner L., Hoshihara Y., Jankowski J.A., Junghard O., Lundell L., Tytgat G.N., Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // Gastroenterology. -2006. - V. 131. - N. 5. - P. 1392-99.

269. Sharma P., Weston A.P., Morales T., Topalovski M., Mayo M.S., Sampliner R.E. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia // Gut. -2000. - V.46. - P.9-13.

270. Shi X.Y., Bhagwandeen B., Leong A.S-Y. p16, Cyclin D1, Ki-67, and AMACR as Markers for Dysplasia in Barrett Esophagus // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2008. – V. 16. – N. 5. – P. 447–52.

271. Shukla N., Adhya A.K., Rath J. Expression of Alpha - Methylacyl - Coenzyme A Racemase (AMACR) in Colorectal Neoplasia // J Clin Diagn Res. – 2017. – V. 11. – N. 4. – P. EC35-38.

272. Sikkema M., Kerkhof M., Steyerberg E.W., Kusters J.G., van Strien P.M., Looman C.W., van Dekken H., Siersema P.D., Kuipers E.J. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study // Am J Gastroenterol. – 2009. – V. 104. – P. 2673–80.

273. Sikkema M., Looman C.W., Steyerberg E.W., Kerkhof M., Kastelein F., van Dekken H., van Vuuren A.J., Bode W.A., van der Valk H., Ouwendijk R.J., Giard R., Lesterhuis W., Heinhuis R., Klinkenberg E.C., Meijer G.A., ter Borg F., Arends J.W., Kolkman J.J., van Baarlen J., de Vries R.A., Mulder A.H., van Tilburg A.J., Offerhaus G.J., Ten Kate F.J., Kusters J.G., Kuipers E.J., Siersema P.D. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study // Am J Gastroenterol. – 2011. – V. 106. – N. 7. – P. 1231–38.

274. Simmonds N., Furman M., Karanika E., Phillips A., Bates A.W. Paneth cell metaplasia in newly diagnosed inflammatory bowel disease in children // BMC Gastroenterol. – 2014. – V. 14. – Article N. 93.

275. Singh S., Manickam P., Amin A.V., Samala N., Schouten L.J., Iyer P.G., Desai T.K. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis // Gastrointest Endosc. – 2014. – V. 79. – N. 897-909.e4.

276. Singh R., Balasubramanian I., Zhang L., Gao N. Metaplastic Paneth Cells in Extra-Intestinal Mucosal Niche Indicate a Link to Microbiome and Inflammation // Front Physiol. – 2020. – V. 11. – Article N. 280.

277. Sital R.R., Kusters J.G., De Rooij F.W., Kuipers E.J., Siersema P.D. Bile acids and Barrett's oesophagus: a sine qua non or coincidence? // Scand J Gastroenterol Suppl. – 2006. – N. 243. – P. 11-17.

278. Skacel M., Petras R.E., Gramlich T.L., Sigel J.E., Richter J.E., Goldblum J.R. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression // Am J Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – N. 12. – P. 3383–87.

279. Skacel M., Petras R.E., Rybicki L.A., Gramlich T.L., Richter J.E., Falk G.W., Goldblum J.R. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression // Am J Gastroenterol. -2002. - V. 97. - N. 10. - P. 2508-13.

280. Snyder P., Dunbar K., Cipher D.J., Souza R.F., Spechler S.J., Konda V.J.A. Aberrant p53 Immunostaining in Barrett's Esophagus Predicts Neoplastic Progression: Systematic Review and Meta-Analyses // Dig Dis Sci. – 2019. – V. 64. – N. 5. – P. 1089-97.

281. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F., West J., Card T., Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's esophagus and gastro-oesophageal reflux // Gut. – 2004. – V. 53. – P. 1070–74.

282. Song K.Y., Henn A.J., Gravely A.A., Mesa H., Sultan S., Shaheen N.J., Shaukat A., Hanson B.J. Persistent confirmed low-grade dysplasia in Barrett's esophagus is a risk factor for progression to high-grade dysplasia and adenocarcinoma in a US Veterans cohort // Diseases of the Esophagus. – 2020. – V. 33. – Issue 2. – Article N. doz061.

283. Song S., Guha S., Liu K., Buttar N.S., Bresalier R.S. COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma // Gut. – 2007. – V. 56. – P. 1512–21.

284. Srivastava A., Appelman H., Goldsmith J.D., Davison J.M., Hart J., Krasinskas A.M. The Use of Ancillary Stains in the Diagnosis of Barrett Esophagus and Barrett Esophagus–associated Dysplasia // Am J Surg Pathol. -2017. - V.41. - N.5. - P. e8-21.

285. Srivastava A., Golden K.L., Sanchez C.A., Liu K., Fong P.Y., Li X., Cowan D.S., Rabinovitch P.S., Reid B.J., Blount P.L., Odze R.D. High goblet cell count is inversely associated with ploidy abnormalities and risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus // PLoS One. – 2015. - V. 10. - N. 7. - Article N. e0133403.

286. Srivastava S., Liew M.S., McKeon F., Xian W., Yeoh K.G., Ho K.Y., Teh M. Immunohistochemical analysis of metaplastic non-goblet columnar lined oesophagus shows phenotypic similarities to Barrett's oesophagus: a study in an Asian population // Dig Liver Dis. -2014. - V. 46. - N. 2. - P. 170-75.

287. Srivastava A., Odze R.D., Lauwers G.Y., Redston M., Antonioli D.A., Glickman J.N. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett esophagus from carditis with intestinal metaplasia // Am J Surg Pathol. – 2007. – V. 31. – P. 1733–41.

288. Staal F.J., van Noort M., Strous G.J., Clevers H.C. Wnt signals are transmitted through N-terminally dephosphorylated beta-catenin // EMBO Rep. -2002. -V.3. - N.1. - P. 63-68.

289. Stachler M.D., Taylor-Weiner A., Peng S., McKenna A., Agoston A.T., Odze R.D., Davison J.M., Nason K.S., Loda M., Leshchiner I., Stewart C., Stojanov P., Seepo S., Lawrence M.S., Ferrer-Torres D., Lin J., Chang A.C., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Getz G., Carter S.L., Bass A.J. Paired exome analysis of Barrett's esophagus and adenocarcinoma // Nat Genet. – 2015. – V. 47. – P. 1047–55. 290. Stachler M.D., Camarda N.D., Deitrick C., Kim A., Agoston A.T., Odze R.D., Hornick J.L., Nag A., Thorner A.R., Ducar M., Noffsinger A., Lash R.H., Redston M., Carter S.L., Davison J.M., Bass A.J. Detection of mutations in Barrett's esophagus before progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma // Gastroenterology. – 2018. – V. 155. – N. 1. – P. 156–67.

291. Strater J., Wiesmuller C., Perner S., Kuefer R., Möller P. Alphamethylacyl-CoA racemase (AMACR) immunohistochemistry in Barrett's and colorectal mucosa: only significant overexpression favours a diagnosis of intraepithelial neoplasia // Histopathology. – 2008. – V. 52. – N. 3. – P. 399–402.

292. Takayama T., Shiozaki H., Shibamoto S., Oka H., Kimura Y., Tamura S., Inoue M., Monden T., Ito F., Monden M. Beta-catenin expression in human cancers // Am J Pathol. – 1996. – V. 148. – N. 1. – P. 39-46.

293. Takubo K., Nixon J.M., Jass J.R. Ducts of esophageal glands proper and paneth cells in Barrett's esophagus: frequency in biopsy specimens // Pathology. -1995. – V. 27. – N. 4. – P. 315-17.

294. Takubo K., Aida J., Naomoto Y., Sawabe M., Arai T., Shiraishi H., Matsuura M., Ell C., May A., Pech O., Stolte M., Vieth M. Cardiac rather than intestinal type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma // Hum Pathol. – 2009. – V. 40. – N. 1. – P. 65–74.

295. Tan W.K., di Pietro M., Fitzgerald R.C. Past, present and future of Barrett's oesophagus // Eur J Surg Oncol. – 2017. – V. 43. – N. 7. – P. 1148-60.

296. Tanaka M., Saito H., Kusumi T., Fukuda S., Shimoyama T., Sasaki Y., Suto K., Munakata A., Kudo H. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease // J Gastroenterol Hepatol. -2001. - V. 16. - N. 12. - P. 1353-59.

297. Theodorou D., Ayazi S., DeMeester S.R., Zehetner J., Peyre C.G., Grant K.S., Augustin F., Oh D.S., Lipham J.C., Chandrasoma P.T., Hagen J.A., DeMeester T.R. Intraluminal pH and goblet cell density in Barrett's esophagus // J Gastrointest Surg. – 2012. – V. 16. – P. 469–74.

298. Thota P.N., Lee H-J., Goldblum J.R., Liu X., Sanaka M.R., Gohel T., Kanadiya M., Lopez R. Risk Stratification of Patients With Barrett's Esophagus and Low-grade Dysplasia or Indefinite for Dysplasia // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014. – V. 13. – P. 459-65.e1.

299. Thurberg B.L., Duray P.H., Odze R.D. Polypoid dysplasia in Barrett's esophagus: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of five cases // Hum Pathol. – 1999. – V. 30. – N. 7. – P. 745–52.

300. Vahabzadeh B., Seetharam A.B., Cook M.B., Wani S., Rastogi A., Bansal A., Early D.S., Sharma P. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study // Gastrointest Endosc. -2012. -V. 75. -N. 2. -P. 236–41.

301. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am J Gastroenterol. – 2006. – V. 101. – N. 8. – P. 1900-20.

302. van Blankenstein M., Looman C.W., Johnston B.J., Caygill C.P. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center // Am J Gastroenterol. -2005. - V. 100. - N. 3. - P. 568-76.

303. van Dekken H., Hop W.C.J., Tilanus H.W., Haringsma J., van der Valk H.,
Wink J.C., Vissers K.J. Immunohistochemical Evaluation of a Panel of Tumor Cell
Markers During Malignant Progression in Barrett Esophagus // Am J Clin Pathol. 2008.
V. 130. – N. 5. – P. 745-53.

304. van Es J.H., Jay P., Gregorieff A., van Gijn M.E., Jonkheer S., Hatzis P., Thiele A., van den Born M., Begthel H., Brabletz T., Taketo M.M., Clevers H. Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts // Nat Cell Biol. - 2005. - V. 7. - N. 4. - P. 381-86.

305. van der Wel M.J., Coleman H.G., Bergman J.J.G.H.M., Jansen M., Meijer S.L.; BOLERO working group. Histopathologist features predictive of diagnostic concordance at expert level among a large international sample of pathologists

diagnosing Barrett's dysplasia using digital pathology // Gut. – 2020. – V. 69. – N. 5. – P. 811-22.

306. Vega M.E., Giroux V., Natsuizaka M., Liu M., Klein-Szanto A.J., Stairs D.B., Nakagawa H., Wang K.K., Wang T.C., Lynch J.P., Rustgi A.K. Inhibition of Notch signaling enhances transdifferentiation of the esophageal squamous epithelium towards a Barrett's-like metaplasia via KLF4 // Cell Cycle. – 2014. – V. 13. – N. 24. – P. 3857-66.

307. Wada R. Proposal of a new hypothesis on the development of colorectal epithelial neoplasia: nonspecific inflammation--colorectal Paneth cell metaplasia-- colorectal epithelial neoplasia // Digestion. – 2009. – V. 79. – Suppl 1. – P. 9-12.

308. Wada R., Yamaguchi T., Tadokoro K. Colonic Paneth cell metaplasia is pre-neoplastic condition of colonic cancer or not? // J Carcinog. – 2005. – V. 4. – N. 1. – Article N. 5.

309. Wang D.H., Souza R.F. Transcommitment: Paving the Way to Barrett's Metaplasia // Adv Exp Med Biol. – 2016. – V. 908. – P. 183-212.

310. Wani S., Falk G.W., Post J., Yerian L., Hall M., Wang A., Gupta N., Gaddam S., Singh M., Singh V., Chuang K.Y., Boolchand V., Gavini H., Kuczynski J., Sud P., Bansal A., Rastogi A., Mathur S.C., Young P., Cash B., Goldblum J., Lieberman D.A., Sampliner R.E., Sharma P. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2011. – V. 141. – N. 4. – P. 1179–86.

311. Wani S., Qumseya B., Sultan S., Agrawal D., Chandrasekhara V., Harnke B., Kothari S., McCarter M., Shaukat A., Wang A., Yang J., Dewitt J. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer // Gastrointestinal Endoscopy. 2018. – V. 87. – N. 4. – P. 907-31.

312. Watanabe G., Ajioka Y., Takeuchi M., Annenkov A., Kato T., Watanabe K., Tani Y., Ikegami K., Yokota Y., Fukuda M. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus may be an epiphenomenon rather than a preneoplastic condition, and CDX2-positive cardiac-type epithelium is associated with minute Barrett's tumour // Histopathology. -2015. - V. 66. - N. 2. - P. 201-14.

313. Weston A.P., Banerjee S.K., Sharma P., Tran T.M., Richards R., Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression // Am J Gastroenterol. – 2001. - V.96. - N.5. - P. 1355-62.

314. Weston A.P., Sharma P., Mathur S., Banerjee S., Jafri A.K., Cherian R., McGregor D., Hassanein R.S., Hall M. Risk stratification of Barrett's esophagus:
Updated prospective multivariate analysis // Am J Gastroenterol. – 2004. – V. 99. – N.
9. – P. 1657–66.

315. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Dinis-Ribeiro M., Dumonceau J.M., Esteban J.M., Hassan C., Pech O., Repici A., Bergman J., di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) position statement // Endoscopy. – 2017. – V. 49. – P. 191–98.

316. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th Edition. / Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. – Lyon, IARC. – 2019.

317. Wiethaler M., Slotta-Huspenina J., Brandtner A., Horstmann J., Wein F., Baumeister T., Radani N., Gerland S., Anand A., Lange S., Schmidt M., Janssen K.P., Conrad A., Johannes W., Strauch K., Quante A.S., Linkohr B., Kuhn K.A., Blaser R., Lehmann A., Kohlmayer F., Weichert W., Schmid R.M., Becker K.F., Quante M. BarrettNET-a prospective registry for risk estimation of patients with Barrett's esophagus to progress to adenocarcinoma // Dis Esophagus. – 2019. – V. 32. – N. 8. – P. 1-10.pii: doz024.

318. Wright N.A. Aspects of the biology of regeneration and repair in the human gastrointestinal tract // Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci. – 1998. – V. 353. – N. 1370. – P. 925–933.

319. Wong M.C.S., Hamilton W., Whiteman D.C., Jiang J.Y., Qiao Y., Fung F.D.H., Wang H.H.X., Chiu P.W.Y., Ng E.K.W., Wu J.C.Y., Yu J., Chan F.K.L., Sung J.J.Y. Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries // Sci Rep. - 2018. – V. 8. – N. 1. – Article N. 4522.
320. Wong D.J., Paulson T.G., Prevlo L.J., Galipeau P.C., Longton G., Blount P.L., Reid B.J. pl6 INK4a lesions are common early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium // Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 8284–89.

321. Xie S.H., Lagergren J. Time trends in the incidence of oesophageal cancer in Asia: Variations across populations and histological types // Cancer Epidemiol. - 2016. - V. 44. - P. 71-76.

322. Yacoub L., Goldman H., Odze R.D. Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and MiB-1 expression in Barrett's-associated neoplasia: correlation with prognosis // Mod Pathol. – 1997. – V. 10. – N. 2. – P. 105-12.

323. Younes M., Brown K., Lauwers G.Y., Ergun G., Meriano F., Schmulen A.C., Barroso A., Ertan A. p53 protein accumulation predicts malignant progression in Barrett's metaplasia: a prospective study of 275 patients // Histopathology. – 2017. - V.71. – N. 1. – P. 27–33.

324. Younes M., Ertan A., Ergun G., Verm R., Bridges M., Woods K., Meriano F., Schmulen A.C., Colman R., Johnson C., Barroso A., Schwartz J., McKechnie J., Lechago J. Goblet cell mimickers in esophageal biopsies are not associated with an increased risk for dysplasia // Arch Pathol Lab Med. – 2007. – V. 131. – P. 571–75.

325. Yousaf H., Hayat U., Manivel J., Iwamoto C., Peltola J., Hanson B., Larson W., Dachel S., Gravely A., Mesa H. Surface Ki-67 Expression Improves Reproducibility of Dysplasia Diagnosis in Barrett's Esophagus // Am J Clin Pathol. – 2020. – V. 153. – N. 5. – P. 695-704.

326. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., Johansson S., Fiocca R., Casanova S., Farahmand B.Y., Winchester C.C., Roda E., Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study // Gut. – 2008. – V. 57. – P. 1354–59.

327. Zhang W., Wang D.H. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? // Dig Dis Sci. – 2018. – V. 63. – N. 8. – P. 2005-12.

328. Zhou M., Chinnaiyan A.M., Kleer C.G., Lucas P.C., Rubin M.A. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions // Am J Surg Pathol. -2002. - V. 26. - N. 7. - P. 926-31.