

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Lekarski
Oddział Nauk Biomedycznych

Tomasz Klimczak

***"Ekspresja immunohistochemicznych markerów CDX-2 oraz p53 jako
użyteczne narzędzie w diagnostyce dysplazji
gruczołów w przebiegu przelyku Barretta".***

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n.med. Lech Pomorski.
Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej UM w Łodzi
Kierownik Kliniki prof. dr hab. n.med. Lech Pomorski

Łódź, 2020

10. Streszczenia

10.1 W języku polskim

Wstęp

Przełyk Barretta (BE), jest nierzadko traktowany jako stan przedrakowy. Rozwija się u około 15% osób cierpiących na refluks przełykowo-żołądkowy (GERD). Opisywane są również przypadki bez objawów klinicznych – częstość ich ocenia się na około 1-2%. W tym zespole chorobowym dochodzi do zamiany nabłonka wielowarstwowego płaskiego (typowego dla przełyku) na nabłonek gruczołowy (jelitowy). Transformacja ta zwana jest metaplazją jelitową. Złotym standardem diagnostyki przełyku Barretta jest badanie endoskopowe, które umożliwia zarówno ocenę makroskopową zmiany jak i pobranie wycinków z patologicznie zmienionego nabłonka i weryfikację histopatologiczną – ostatecznie potwierdzającą istnienie patologii. Zaproponowany przez światowe organizacje skupiające lekarzy gastroenterologów sposób postępowania w tej jednostce chorobowej polegał do tej pory przede wszystkim na opiece dyspanseryjnej, opartej głównie na powtarzalnych badaniach endoskopowych (niekiedy nawet przy istnieniu dysplazji niskiego stopnia), pozostawiając leczenie inwazyjne jedynie dla chorych z dysplazją poziomu wyższego. W ostatnim dwudziestoleciu obserwujemy stałe zwiększanie się częstości występowania raka o lokalizacji wpustowej. Niektóre dane światowe mówią o wzroście nawet 5 krotnym. Zatem czy na pewno robimy wszystko by temu zapobiec?

Założenia

Drobne ogniska zwyrodnienia nabłonka w przebiegu BE mogą zostać nie zauważone w standardowych badaniach.

Cel pracy

Badanie miało na celu stwierdzenie czy na podłożu przełyku Barretta może dojść do powstania mikroognisk dysplazji lub rakowacenia, które w warunkach zgodnych z określonymi w światowych standardach, mogą przejść niezauważone przez sito badań przesiewowych i doprowadzić do powstania pełnoobjawowego gruczolakoraka przełyku oraz sprawdzić przydatność nie stosowanych do tej pory rutynowo i łącznie badań immunohistochemicznych- pod postacią markerów p53 i CDX2 w diagnostyce ognisk zwyrodnienia w przebiegu BE.

Materialy i metodyka

Do badania zakwalifikowano 53 pacjentów z podejrzeniem BE w obrazie endoskopowym (grupa badana) oraz 10 pacjentów bez makroskopowych zmian w okolicy ujścia przełykowo-żołądkowego. Dodatkowo, grupę badaną podzielono na dwie części: I- pacjentów bez histopatologicznego potwierdzenia BE (n= 11); II- pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie BE (n= 42). U wszystkich pacjentów oznaczono ekspresję markerów CDX2 oraz p53 w materiale biopsyjnym pobranym w trakcie endoskopii (protokół Seattle). Wyniki skorelowano z obecnością ew. przepukliny rozworu przełykowego i/lub obecnością, wykrytej w standardowym badaniu histopatologicznym, dysplazji cew gruczołowych.

Wyniki

W grupie kontrolnej u żadnego pacjenta (0%) nie stwierdzono dodatnich odczynów markerów p53 lub CDX2. W grupie badanej u 24 pacjentów (45,28%) stwierdzono dodatni odczyn CDX2 zaś u 27 (50,94%) stwierdzono dodatni odczyn p53. Oba dodatnie markery stwierdzono w 21 przypadkach (39,62%).

Wnioski

- Rutynowe badanie histopatologiczne może dać wynik fałszywie dodatni jak i fałszywie ujemny w kwestii rozpoznania przełyku Barretta.
- Oznaczanie ekspresji markerów CDX2 i p53 w badaniu immunohistochemicznym, w przypadkach przełyku Barretta, może wykrywać przypadki „przeoczonej” w standardowym badaniu histopatologicznym metaplastji jelitowej i potencjalnej dysplazji gruczołów.
- Wyniki badań immunohistochemicznych materiałów pobranych od pacjentów z podejrzeniem przełyku Barretta, mogą prowadzić do dokładniejszej kwalifikacji chorych do leczenia.
- Skuteczne, minimalnie inwazyjne leczenie endoskopowe przełyku Barretta może w przyszłości przełożyć się na spadek zachorowalności na raka gruczołowego przełyku.

10.2 W języku angielskim

Introduction

Barret's Esophagus (BE), considered by some as a pre-malignant lesion, is a common state, concerning roughly about 15% of patients who suffer from GERD. The main pathomechanism of BE is replacement of typical squamous-cell mucosa by a layer of intestinal-type glandular mucosa (intestinal metplasia). In a number of cases the glands are prone to dysplasia which may lead to the occurrence of esophageal adenocarcinoma- a carcinoma which has seen a spectacular rise of occurrence rate.

The golden standard in diagnosis of BE is endoscopy combined with histopathological examination of biopsy material of the altered Z line(Seattle protocol). Unfortunately, many guidelines (e.g ESGE, AGA), do not recommend endoscopic treatment in most cases of BE in favor of long-term endoscopic screening (despite the high occurrence rate of esophageal adenocarcinoma) reserving the need for treatment only for dysplastic BE. Having mentioned the increasing incidence rate of esophageal adnocarcinoma, is this really a safe approach?

Hypothesis

Miniscule focal dysplasia in BE can be overlooked using only standard diagnostic tools.

Aim

In our study we wanted to find a new diagnostic method for BE which would also determine the risk of carcinogenesis and diagnose underlying glandular dysplasia on a cellular level. Immunohistological biomarkers CDX2 and p53 were chosen as the most accurate in pin-pointing glandular dysplasia, detecting early malignancy and confirming intestinal metaplasia in unsure cases of BE.

Materials & Methods

53 patients suspected of BE (study group) and 10 patients without any macroscopic signs of BE (control group) underwent upper GI endoscopy during which several biopsies were taken from the elevated Z line (standard algorithm). The study group was divided into 2 subgroups: I- without histopathological evidence of BE (n=11); II- histopathologically confirmed BE (n=42). In addition to the standard histopathological examination, the material was screened for the level of CDX2 and p53 biomarker expression. The results were correlated with the incidence of hiatal hernia or residual glandular dysplasia.

Results

In the control group, none of the patients presented elevated CDX2 or p53 expression (0%). In the study group, 24 patients were CDX2 positive (45,28%) and 27 were p53 positive (50,94%). Both markers were positive in 21 cases (39,62%).

Conclusion

- Standard histopathological examination can either not diagnose glandular dysplasia in BE or diagnose it falsely.
- Routine immunohistochemical examination can prove helpful in determining the indications for endoscopic treatment in patients with BE.
- Immunohistochemical examination can provide sufficient data needed to qualify patients for endoscopic treatment.
- Successful, minimally-invasive treatment of BE can, in the near future, decrease the morbidity of esophageal adenocarcinoma.