

Barrett's oesophagus

Dolina J, Hep A, Dite P, Munzova H, Kunovska M, Husova L, Vlckova F, Pilottova Z

Barrettův jícen

Abstract

Dolina J, Hep A, Dite P, Munzova H, Kunovska M, Husova L, Vlckova F, Pilottova Z:
Barrett's oesophagus
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (6): 321–323

Barrett's esophagus is a pre-malignant change in esophageal mucosa. Its relation to the reflux disease of the esophagus and the origin of adenocarcinoma (which currently has an increasing incidence) experiences its renaissance. The pathogenesis of this disease is based on the composite effect of reflux contents of hydrochloric acid and duodenal juices. In addition to endoscopy and histology, chromoendoscopy and fluorescent endoscopy are gradually starting to be put into diagnostic routine practice. The control of patients is a necessity which depends on the degree of pathohistological changes within the epithelium. The therapy of the Barrett's esophagus can be either conservative which is currently carried out by proton pump inhibitors or surgical. Ablation of epithelium in combination with a subsequent long-term antisecretory therapy appears to be a promising treatment. (*Ref. 23.*)

Key words: Barrett's oesophagus, reflux disease of the oesophagus.

Téma Barrettova jícnu (BJ) je velmi kontroverzní. Názorová nejednotnost je sledována již od samé definice BJ — přes diagnostiku až k samotné léčbě. Klasická definice BJ se zakládá pouze na průkazu cylindrického epitelu rozšířeného výše než-li 3 cm nad gastroesofageální junkci v tubulárním jícnu (2, 4, 20). Protože však endoskopická verifikace tohoto spojení je často složitá a diskutabilní, např. v terénu těžšího zánětu, vředu nebo dokonce hernie, je tato definice BJ z praktického pohledu mnohdy nevyužitelná (2, 8, 15, 20). Endoskopickým obrazem gastro-esofageálního přechodu je objevení se žaludečních slizničních řas (8, 21). Délka od G-E junkce ke konci makroskopického přechodu dvou epitelů je označována jako výška BJ (21). Makroskopicky je epitel jícnu lesklý, perlově narůžovělý, zatímco cylindrický epitel má lososovitě sametovou barvu. Právě tento ostrý přechod dává možnost diagnostikovat BJ při rutinním endo-

Abstrakt

Dolina J, Hep A., Dítě P., Munzová H., Kunovská M., Husová L., Vlčková P., Plottová Z.:
Barrettův jícen
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 6, s. 321–323

Barrettův jícen je premaligní metaplastická změna sliznice jícnu. Svým vztahem k refluxní chorobě jícnu a vzniku adenokarcinomu jícnu, který má v současnosti vzrůstající incidenci, zažívá Barrettův jícen renesanci. V patogeneze onemocnění se uplatňuje nejspíše kompozitní efekt refluxovaného obsahu HCl a duodenálních šťáv. V diagnostice se mimo endoskopie a histologie stále více prosazují chromoendoskopie a fluorescenční endoskopie. Nutností je dispenzarizace pacientů, která se řídí stupněm patohistologických změn epitelu. Terapii Barrettova jícnu je možno dělit na konzervativní, která je v současné době vedena inhibitory protonové pumpy, a chirurgickou. Slibnými se jeví ablace epitelu v kombinaci s následnou dlouhodobou antisekretorickou terapií. (*Lit. 23.*)

Klíčová slova: Barrettův jícen, refluxní choroba jícnu.

skopickém vyšetření (20). Stále častěji se však setkáváme s faktem, že asi u 18% endoskopicky negativních pacientů při biopsii z distální části jícnu nacházíme cylindrický epitel s intestinální metaplasii (9, 14, 18). Při známé skutečnosti, že právě intestinální metaplasie je považována za premaligní metaplastickou změnu, zodpovědnou za maligní zvrát BJ v adenokarcinom, se setkáváme s terminologií BJ i bez ohledu na délku segmentu (2, 8, 12, 14, 18, 21). Bez rutinního provádění bioptických odběrů z GE junkce, eventuálního vřazení chromoendoskopických metod do diagnostiky BJ, by právě toto procento pacientů nebylo dostatečně diagnostikováno a náležitě dispenzarizováno. Je tedy patrné, že samotná endoskopická definice BJ může být nepřesná, avšak, zda přejít k dalšímu extrému monokomponentní diagnózy-histologického průkazu specialisované intestinální metaplasie (SIM), zůstává nezodpovězeno. Lze souhlasit s názorem Spechlera,

IIIrd Department of Internal Medicine for Gastroenterology, Brno. bl@fmed.uniba.sk

Address for correspondence: J. Dolina, MD, IIIrd Dpt of Internal Medicine for Gastroenterology, FNB-Bohunice, Jihlavska 20, CZ-639 00 Brno, Czech Republic.
Phone: +420.5.4319 3387, Fax: +420.5.4319 3701

III. interní klinika gastroenterologická v Brně

Adresa: MUDr. J. Dolina, III. interní klinika gastroenterologická, FNB-Bohunice, Jihlavska 20, CZ-639 00 Brno, Česká republika.

že pokud se bude definovat BJ omezeně přítomností specialisované intestinální metaplasie, bez ohledu na rozšíření, bude se vyskytovat diagnosa BJ přibližně u jednoho z pěti endoskopovaných pacientů. Možná se bude tento stav časem definovat jako jícen s cylindrickým epitelem s specialisovanou intestinální metaplasii (14).

Epidemiologie BJ

V literatuře je udávána předpokládaná prevalence BJ 22,6/100 000 obyvatel — založenou na klinické objektivizaci BJ. Ve stejné populaci je prevalence, která vychází z autopticky vyšetřených 376/100 000, což by mohlo být interpretováno tak, že pouze 1 ze 16 případů BJ je klinicky diagnostikován. Souhrně popisují prevalenci BJ u 1/250 v celé populaci, dále u 1/100 pacientů ve věku nad 60 let a konečně u 1/20 dospělých s častými refluxními symptomy (6). Další zajímavou skutečností jsou data determinující riziko vzniku adenokarcinomu jícnu u BJ. Riziko karcinomu se zvyšuje 30–150krát u BJ oproti celé populaci (6).

Etiopatogeneza

V současnosti je možno považovat BJ za získané onemocnění vyskytující se v 10–15 % případů pacientů vyšetřených endoskopicky pro refluxní symptomatologii, tedy jako patologický stav, mající přímou souvislost s refluxním onemocněním jícnu. Sliznice jícnu je takto vystavena zřejmě dlouhodobé expozici refluxátu. Metaplastické změny a progresse do dysplasie a karcinomu mohou být způsobeny dvojitou cestou působení gastro-duodenálního obsahu. Přímým působením refluxátu, způsobujícím metaplastické nebo maligní změny v epitelu, druhá možnost je nepřímou cestou — indukci zánětu, který při dlouhodobém působení navozuje chronicky se opakující cyklus hojení a obnovy epitelu s poškozením, vedoucím k zvýšenému obratu buněčného dělení a zvyšující riziko genetických alterací (8, 14, 15). Pacienti s BJ mají prokázanu prodlouženou dobu expozice refluxátu v jícnu (kyselý refluxát, mající pH pod 4). Hlavním faktorem se zdá defektní funkce dolního jícnového svěrače, dále zhoršená clearance jícnu i evakuační schopnost žaludku. HCl však není jediným patologickým faktorem, který je schopen vyvolat poškození sliznice jícnu (14, 19). Je znám fakt, že se BJ vyskytoval i u pacientů po totální gastrektomii (14). Stále častěji je diskutována agresivní povaha alkalického duodenálního refluxátu, který obsahuje pankreatické enzymy, žlučové soli a lysolecitin, které dle literatury jsou zodpovědné právě za rozvoj intestinální metaplasie (8, 14, 19).

Diagnostika

Určitá nejednotnost v terminologii BJ je v přímém vztahu k samotné diagnostice, jak bylo uvedeno v úvodu práce (2, 4, 8, 15, 20, 21). Diagnostika BJ spočívá ve dvou na sobě navazujících vyšetřeních — endoskopii a histologickém průkazu. Endoskopicky je možno diagnostikovat BJ, buď jako cirkumferentní rozšíření Barrettova epitelu (BE) proximálním směrem od gastro-esofageální junctce, nebo jazykovitě se šířící BE proximálně od junctce (2, 20). Pokud je tento úsek delší než 3 cm, je označován jako dlouhý segment BJ nebo také jako klasický BJ. V případě, že je délka pod 3 cm je označován jako krátký segment BJ (14). Dřívější diagnostika nezohledňovala nálezy specializované intestinální metaplasie (SIM). Dnešní diagnostika se opírá o nová zjištění, která prokazují, že nález SIM je jedinou prema-

ligní metaplastickou změnou, bez ohledu na rozsah postižení. Pro přesnou diagnostiku je stále považován správný bioptický odběr s histologickým vyhodnocením (2, 8, 12, 14, 15, 20). K zpřesnění diagnostiky BJ, zvláště pro časnou diagnostiku dysplastických změn, je užíváno barvení jícnového epitelu při gastroscopickém vyšetření — chromoendoskopie. V praxi jsou nejčastěji používána barvení Lugolovým roztokem, toluidininovou modří, methylenovou modří a indigo-karminem (8, 17, 19). Endosonografické vyšetření je využíváno k posouzení progresu ev. „stagingu“ karcinomu jícnu. Studie, které se zabývaly využitím endosonografie k posouzení dysplastických změn u BJ jsou prozatím nepřesvědčivé (17). Metodika fluorescenční endoskopie umožní vyhledat oblasti dysplastických změn v terénu např. BJ a zpřesnit tak i místo pro bioptický odběr při dispenzarizaci pacientů s BJ (17).

Dispenzarizace pacientů

Pokud považujeme BJ za premaligní stav, je racionálním řešením pacienty s prokázáním BJ pravidelně sledovat. American College of Gastroenterology doporučuje následující postup: pacienti s BJ mají být systematicky sledováni, přičemž interval jednotlivých kontrol je závislý na histologickém nálezu. Při bioptickém odběru z jícnu je doporučována klasická biopsie ve čtyřech kvadrantech, každé 2 cm v jícnu se známkami BJ, popřípadě z každé mikroskopicky odlišné plochy v jícnu. U pacientů bez dysplasie je doporučován interval endoskopických kontrol každé 2–3 roky. U pacientů s dysplastickými změnami mírného stupně má být interval kontroly 6 měsíců v prvním roce a pokud dysplasie nejeví známky progresu, pak je dostačující 1 endoskopická kontrola ročně. Pacienti s prokázáním dysplasii těžkého stupně, kterou nejlépe vyhodnotí 2 nezávislí patologové z různých pracovišť, mohou být řešeni následujícími způsoby. První alternativou jsou intenzivní endoskopické kontroly, přičemž interval kontrol je různý, většinou se pohybuje od 1 do 3 měsíců, v závislosti na histologickém nálezu. Druhá alternativa spočívá v resekci jícnu, přičemž úspěch operace je přímo závislý na erudovanosti jednotlivých chirurgických pracovišť (12, 13).

Biomarkery malignity u BJ

Existuje řada předpokládaných biomarkerů maligního zvratu u BJ s variabilní výpovědní hodnotou — vedle ornithindecarboxylazy, CEA, onkogenů c-Ha-ras, c-erb-B, markerů buněčné proliferace, regulačních faktorů růstu, je pozornost nyní soustředěna na p53-tumor supresní gen, který je lokalizován na krátkém raménku 17. chromosomu. Delece 17p alely je zaznamenána u velkého počtu maligních stavů, především u karcinomů plic, mammy a tlustého střeva a dále právě u pacientů s karcinomem jícnu v terénu BJ (17). DNA abnormality u pacientů s BJ je možno stanovit flow-cyto-metricky. Prozatím však nespĺňuje žádný z tzv. biomarkerů malignity základní očekávání, že by se jeho pomocí suplementoval stávající grading dysplastických změn s vytypováním pacientů, kteří mají vyšší riziko výskytu karcinomu jícnu u BJ (8, 17).

Terapie

Základním opatřením je účinná terapie refluxní nemoci jícnu. Medikamentosní léčba se však více soustředí na potlačení sekrece HCl, než-li na odstranění nebo vyléčení pravé příčiny vzniku re-

luxu — oblast dolního jícnového svěrače, dysmotilitu jícnu a dalších. V souladu s doporučením pro refluxní chorobu jícnu je i v konzervativní terapii BJ lékem volby inhibitor protonové pumpy (PPI). Argumentem pro indikaci PPI je jejich potentně vyšší účinek před H2 blokátory při léčbě těžkých stupňů esofagitidy, včetně striktur a vředových lezí a rovněž v udržovací terapii refluxu (8). I přesto však 10–20 % pacientů s refluxní nemocí jícnu nelze uspokojivě zhojit standardně dávkovanými PPI (12, 14). Dávkování PPI u BJ se stále vyvíjí. Zatímco i v minulosti se jevila dostatečnou dávkou 20 mg omeprazolu nebo 30 mg lansoprazolu denně, aby zabezpečila 24hodinovou supresi HCl, je stále častěji popisováno zvyšování dávek PPI do dvou denních po 20 mg omeprazolu (8, 10). Tato objektivně identifikovatelná skutečnost pomocí 24hodinové pH-metrie dává v současnosti vzniknout řadě studií, které mají prokázat právě tzv. „noční kyselý průlom“ (NAB) (16). Stále otevřenou otázkou nadále zůstává jak dlouho tedy konzervativní terapii ponechat, byť vlastní příčinou refluxu neodstraníme jen supresi produkce HCl. Rovněž není prokazatelná regrese metaplasie BJ při terapii PPI (8, 11). Racionální postavení v konzervativní léčbě BJ mají prokinetika, avšak v současnosti nejsou známy studie, které by jednoznačně potvrdily např. výhodu kombinované léčby PPI s prokinetiky před samostatným podáváním PPI u BJ. Randomizované studie ukazují výhodnější postavení antirefluxní chirurgické terapie před podáváním H2 blokátorů nebo antacid, avšak nenabízí srovnání chirurgické léčby s dlouhodobým podáváním PPI (8, 15).

Z práce McCalluma a spolupracovníků vyplynulo, že u pacientů s BJ, kteří byli konzervativně léčeni, signifikantně vzrostlo zastoupení dysplazie a adenokarcinomu, ve srovnání s těmi, kteří byli řešeni Nissenovou fundoplikací (13).

Další metodou léčby BJ je ablace metaplastického epitelu. Stále častěji je využívána ablace argonovou plasmou nebo multipolární elektrokagulace, rovněž je možno využít ablaci laserem nebo přímou mukosektomií. Nutností i u takto ošetřených pacientů zůstává dlouhodobá antisekretorická léčba s eventuelním opakovaním ablace (1, 5). Otázkou zůstává, zda je skutečně reepitalisace kvalitní a zda se podaří skutečně odstranit veškerý metaplastický epitel (15, 17).

Závěr

BJ je premaligní a závažná komplikace refluxní choroby jícnu. V patogeneze vzniku BE se uplatňují vedle známých činitelů HCl a pepsinu taktéž významně složky duodenálního refluxátu. V terapii BJ se v poslední době užívají jen PPI bez ohledu na přítomnost alkalického duodeno-gastro-esofageálního refluxu. V terapii a definitivním řešení BJ jsou stále v popředí chirurgické metody zabránění kontaktu sliznice jícnu s agresivním refluxátem. BJ svým vztahem k výskytu adenokarcinomu jícnu přímo vybízí k nutnosti včasné a kvalitní diagnostiky včetně dispenzární péče.

Literatura

1. Barham C.P., Jones R.L., Biddlestone L.R., Hardwick R.H., Shepherd N.A., Barr H.: Photothermal laser ablation of Barrett's oesophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelisation *Gut*, 41, 1997, č. 3, s. 281–284.
2. Bernstein I.T., Kruse P., Andersen I.B.: Barrett's Oesophagus. *Dig. Dis.*, 1994, č. 12, s. 98–105.

3. Blount P.L., Ramel S., Raskind W.H., Haggitt R.C.: 17p allelic deletions and p53 proteinoverexpression in Barrett's adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 51, 1991, s. 5482–5486.

4. Bochut M., Gonvers J.-J., Vader J.-P., Dubois R.W., Burnand B., Froehlich F.: Appropriateness of Gastroscopy: Barrett's Esophagus. *Endoscopy*, 31, 1999, č. 8, s. 604–610.

5. Byrne J., Armstrong G., Atwood S.: Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon plasma coagulation. *Amer. J. Gastroent.*, 93, 1998, s. 1810–1815.

6. Cameron A.J.: Epidemiology and genetics in Barrett's Esophagus: Is There Really Ethnic Predominance? *AGA Postgrad. Course*, 1999, s. 121–126.

7. Canto M.L.: Vital staining and Barrett's esophagus *Gastrointest. Endosc.*, 49, 1999, s. 12–16.

8. Castell D.O., Katzka D.A.: Barrett's esophagus: continuing question and controversy. *Gastrointest. Endosc.*, 49, 1999, s. 5–8.

9. Falk G.W., Richter J.E.: Reflux Disease and Barrett's Esophagus *Endoscopy*, 30, 1998, s. 61–71.

10. Chalasani N., Wo J.M., Hunter J.G.: Significance of intestinal metaplasia in different areas of oesophagus including oesophagogastric junction. *Dig. Dis. Sci.*, 42, 1997, s. 603–607.

11. Kuo B., Castell D.O.: Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Amer. J. Gastroenterol.*, 91, 1996, s. 1527–1531.

12. Lambert, R.: Endoscopic treatment of esophagogastric tumors *Endoscopy*, 30, 1998, č. 2, s. 80–89.

13. Lukáš K. a spol.: Refluxní choroba. *Triton*, 1998, s. 42–44.

14. McCallum R.W., Polepalle S., Davenport K.: Role of antireflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus *Gastroenterology*, 1991, 100, s. A121.

15. Modlin I.M.: GERD—the last word...? 1998 Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz, s. 62–64.

16. Oberg S., Clark J. DeMeester, T.: Barrett's Esophagus. Update of Pathophysiology and Management *Hepatogastroenterology*, 45, 1998, s. 1348–1356.

17. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O.: Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Amer. J. Gastroenterol.*, 93, 1998, a, s. 763–767.

18. Spechler S.J.: Surveillance-Endoscopy and Beyond *AGA Postgrad. Course*, 1999, s. 137–143.

19. Ridell R.H.: Dysplasia-Carcinoma: Implications for Management in Barrett's AGA. *Postgrad. Course*, 1999, s. 127–134.

20. Vaezi M.F., Richter J.E.: Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery*, 117, 1995, s. 699–704.

21. Van den Boogert J., Van Hillegersberg R., de Bruin R.W.: Barrett's Oesophagus: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Scand. J. Gastroenterol.*, 33, 1998, s. 449–453.

22. Wong R.K.H.: Short Segment Barrett's Esophagus-Separate Disease or Continuum *AGA Postgrad. Course*, 1999, s. 149–153.

23. Wu T.T., Watanabe T., Heitmiller R., Zahurak M., Forastiere A.A., Hamilton S.R.: Genetic alterations in Barrett esophagus and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction region. *Amer. J. Pathol.*, 153, 1998, s. 287–294.

Received March 14, 2000.

Accepted May 12, 2000.