

Barrettův jícen, rizikové faktory, léčba

MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika, LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Barrettův jícen (BJ) je stav, kdy je část původní sliznice jícnu s dlaždicovým epitelem nahrazena metaplastickým cylindrickým epitelem. Tato oblast bývá endoskopicky (makroskopicky) viditelná a histologicky by měla obsahovat tzv. intestinální metaplázii. Jde o jeden z následků (komplikací) refluxní nemoci jícnu, tj. opakovaného a obtěžujícího návratu žaludečního obsahu do jícnu. Riziko vývoje adenokarcinomu u osob s Barrettovým jícnem je asi 30–40krát vyšší než u osob bez něj. Adenokarcinom jícnu se vyvine během sledování asi u 0,2–0,5 % pacientů s BJ za rok. Stěžejním úkolem endoskopické dispenzarizace pacientů s prokázaným BJ je zachycení časných dysplastických a neoplastických změn a možnost jejich kurativního řešení. Součástí léčby BJ je důsledná farmakoterapie refluxu nebo antirefluxní operace. Pro intervaly sledování a případnou intervenci existují doporučené postupy. Pacienti s vysokým stupněm dysplázie nebo časným adenokarcinomem mohou být úspěšně léčeni endoskopicky. Alternativou je chirurgická resekce.

Klíčová slova: refluxní nemoc jícnu, Barrettův jícen, prekanceróza, inhibitory protonové pumpy, fundoplikace, endoskopická terapie.

Barrett's esophagus, risk factors and management

Barrett's esophagus (BE) is a premalignant lesion developed due to chronic gastroesophageal reflux. The squamous esophageal mucosa is replaced by columnar epithelium. The squamocolumnar junction is displaced proximally and metaplastic epithelium should be confirmed from biopsy samples. The risk of development of adenocarcinoma is 30–40 times higher in patients with BE than in patients without this condition. Incidence of cancer in patients with BE is approximately 0,2–0,5 % per year. Endoscopic surveillance program has been established to diagnose early dysplasia and cancer. Antireflux therapy by acid suppressant drugs or surgery is an important part of management. Guidelines for the surveillance and management have been published. High grade dysplasia and early adenocarcinoma can be successfully treated endoscopically. The surgical resection as an alternative option.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esofagus, premalignant, proton pump inhibitors, fundoplication, endoscopic therapy.

Interní Med. 2012; 14(3): 104–106

Úvod

Pokud je diagnostikován slizniční nález v jícnu, který se může s vyšší pravděpodobností vyvíjet do karcinomu (tzv. prekanceróza), lze teoreticky jeho vyhledáváním, pravidelným sledováním a časným odstraněním dysplastických struktur zabránit vývoji malignity.

Výskyt adenokarcinomu jícnu u bělošské populace se od 60. let minulého století zvýšil na čtyřnásobek. Adenokarcinom nyní tvoří více než polovinu všech nově diagnostikovaných karcinomů jícnu ve Spojených státech amerických, v České republice zhruba třetinu nově diagnostikovaných případů.

Dominující prekancerózou – nálezem v jícnu se zvýšeným rizikem následného vývoje adenokarcinomu je tzv. Barrettův jícen (BJ). Jde o jeden z projevů (komplikací) refluxní nemoci jícnu, tj. opakovaného a obtěžujícího návratu žaludečního obsahu do jícnu. Bohužel na základě refluxních symptomů nelze usuzovat na stupeň změn na sliznici jícnu. U pacientů s letitým dlouhotrvajícím gastroezofageálním refluxem, zvláště u obézních mužů ve věku nad 50 let, je riziko vývoje BJ vyšší.

V posledních letech byly získány nové informace o epidemiologii BJ, riziku vývoje karcino-

mu, jsou k dispozici nové diagnostické i terapeutické možnosti.

Definice

Barrettův jícen je stav, kdy je část původní sliznice jícnu s dlaždicovým epitelem nahrazena metaplastickým cylindrickým epitelem. Tato oblast bývá endoskopicky (makroskopicky) viditelná a histologicky by měla obsahovat tzv. intestinální metaplázii. Podmínkou pro stanovení diagnózy Barrettova jícnu je tedy endoskopicky zřetelné posunutí rozhraní epitelů (tzv. skvamokolumnární junkce) nad oblast anatomického spojení žaludku a jícnu (ezofagogastrickou junkci) a současně histologický průkaz metaplastického epitelu z odebraných slizničních vzorků. Přítomnost Barrettova jícnu nelze rozpoznat podle charakteru potíží či příznaků.

Prevalence Barrettova v jícnu v obecné populaci je na základě dostupných dat udávána kolem 1,5 %. Barrettův jícen se vyskytuje asi v 9–15 % pacientů s refluxní nemocí jícnu (GERD). Nicméně takřka u poloviny nemocných s adenokarcinomem jícnu nebyly v anamnéze příznaky refluxu přítomny. Stejně tak BJ může být náhodně zachycen u osob se zcela chybějícími

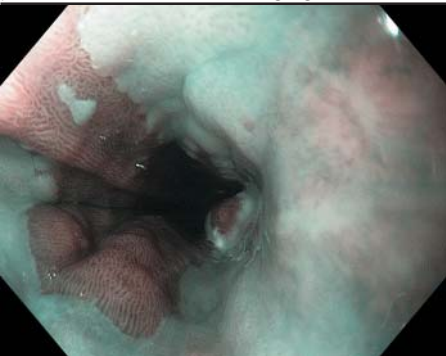
refluxními symptomy. Screening BJ v populaci pacientů s GERD nemusí tak vést k významnému dopadu na výskyt adenokarcinomu jícnu v populaci. Jen velmi zřídka je pozorovatelný vznik Barrettova jícnu de novo u pacientů opakovaně endoskopovaných pro refluxní potíže nebo jasná progrese rozsahu BJ v čase. To může svědčit pro relativně náhlý vznik metaplastické sliznice v disponovaném terénu chronického dráždění gastroezofageálním refluxem současně s relativně akutním slizničním poškozením vlivem jiných faktorů. Hojení slizničního defektu pak za jistých podmínek (genetických, přítomnost žlučových kyselin, exprese mediátorů apod.) může vést k přerůstání metaplastického epitelu namísto původního.

Existují stále nejasnosti o tom, jaký typ metaplastického cylindrického epitelu (zda jen tzv. specializovaná intestinální metaplázie s pohárkovými buňkami, nebo i cylindrický epitel fundu a kardié) je nezbytný pro stanovení diagnózy Barrettova jícnu a pro následné riziko vznik adenokarcinomu a zařazení do sledování. Většina expertů i český doporučený postup považují za nezbytný průkaz specializované intestinální metaplázie. Nicméně lze v této oblasti očekávat vývoj názorů dle dalších získaných dat.

Obrázek 1. Endoskopický obraz Barrettova jícnu (C2M3 dle Pražské klasifikace)



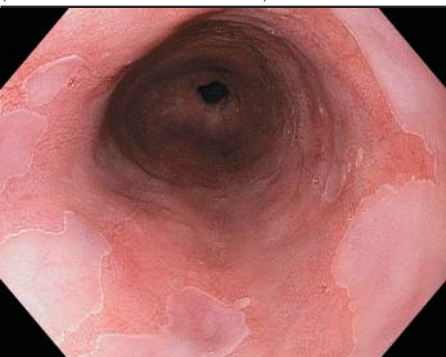
Obrázek 2. Zvýraznění obrazu rozhraní epitelů pomocí tzv. Narrow Band Imaging



Obrázek 3. Zvýraznění slizniční kresby při lokálním použití acidum aceticum



Obrázek 4. Barrettův jícen (C4M6 dle Pražské klasifikace)



Diagnostika

U zdravých osob je hranice cylindrického žaludečního a dlaždicového jícnového epitelu ve stejné úrovni s morfológickou hranicí jícnu a žaludku. Endoskopicky lze hranici mezi jícnem a žaludkem určit ve výši horního zakončení ža-

Tabulka 1. Doporučený postup dispenzarizace nemocných s Barrettovým jícnem

Bez dysplázie	úvodem 2 gastroskopie s biopsiemi během 1 roku	dále endoskopie po 3 letech
Nízká dysplázie	kontrolní gastroskopie s odběrem biopsií za 6 měsíců	endoskopie každý rok dokud nedojde k vymizení dysplázie u dvou následných vyšetření
Vysoká dysplázie	potvrzení histologického nálezu zkušeným patologem	slizniční nodularita: endoskopická resekce (nebo chirurgická resekce) není-li viditelná slizniční modularita: endoskopie každé 3 měsíce či léčebná intervence (endoskopická, chirurgická – resekce jícnu)

ludčních řas. Makroskopicky lze hranici epitelů vidět jako rozhraní mezi světlé růžovým epitelem jícnu a lososově červeným cylindrickým epitelem žaludku. U pacientů s Barrettovým jícnem je toto rozhraní sliznic posunuto proximálně do jícnu ve formě cirkulární nebo různě vybiňajících jazyků.

První popis tohoto nálezu pochází z roku 1950 od Normana Barretta. Domníval se, že se jedná o vrozenou abnormalitu. Pozdějším výzkumem se prokázalo, že jde o stav získaný v důsledku dlouhodobého gastroezofageálního refluxu. Relativně vysoký výskyt adenokarcinomu jícnu v terénu Barrettova jícnu ho zařadil mezi prekancerózy. Riziko vývoje adenokarcinomu u osob s Barrettovým jícnem je asi 30–40krát vyšší než u osob bez něj.

Adenokarcinom jícnu se vyvine během sledování asi u 0,2–0,5 % pacientů s BJ za rok. Dřívější údaje uváděly ještě vyšší incidenci, naopak recentní data podporují dolní hranici rozmezí.

Riziko vzniku adenokarcinomu stoupá se zachyceným stupněm dysplázie v metaplastickém epitelu. Dysplázii lze hodnotit na nízký (LGD) a vysoký (HGD) stupeň. Roční riziko adenokarcinomu u LGD je asi 0,5–1 %, u HGD 4–6 %.

Standardní diagnostika BJ je endoskopická s potvrzením odběrem biopsie z oblasti distálního jícnu. Neměla by se provádět ve fázi aktivní ezofagitidy, ale až po jejím zhojení při léčbě. Aktivní zánět může zkreslovat biotický nále z dysplázie. Endoskopický nále z je popisován pomocí tzv. Pražské C a M klasifikace. Jde o strukturované hodnocení cirkulárního segmentu (C) a maximální výšky vybiňajících jazyků (M).

Stěžejním úkolem endoskopické dispenzarizace pacientů s prokázaným BJ je zachycení časných dysplastických a neoplastických změn a možnost jejich kurativního řešení.

Možnosti moderní endoskopické techniky umožňují detailní přehlednutí segmentu metaplastické sliznice a záchyt případných viditelných nepravidlostí. K vyšetření pacienta s BJ je vhodné využít nejlepší endoskop na pracovišti

s vysokým rozlišením. Ke zlepšení vykreslení reliéfu sliznice lze použít lokální aplikaci kyseliny octové. Metaplastický, respektive dysplastický epitel odlišně váže i specifická barviva (metyl modř, Lugolův roztok). Modifikace světelného spektra a elektronické zpracování v endoskopu (NBI, I-scan, FICE) umožní zvýraznění sliznice a cévních struktur a opět záchyt odlišností. Všechny tyto techniky umožňují více času věnovat pátrání po diskretních abnormalitách, než ihned začít odebírat biopsie naslepo, což většinou způsobí krvácení ze sliznice a ztrátu přehlednosti („See more, biopsy less!“). V případě, že nejsou abnormality patrné, odebírají se biopsie každé 2 cm ze všech čtyř kvadrantů.

Terapie

Pacient s BJ by měl dostávat plnou anti-refluxní terapii vedoucí k potlačení produkce žaludeční kyseliny inhibitory protonové pumpy (2x 20 mg omeprazol, 2x 30 mg lansoprazol, 2x 40 mg pantoprazol, 1–2x 40 mg esomeprazol) bez ohledu na přítomnost refluxních symptomů. Nejsou k dispozici důkazy, že adekvátní antisekreční léčba chrání před vznikem karcinomu, ale na její určitý pozitivní vliv lze nepřímou usuzovat. Snížení rizika nebylo přímo prokázáno ani po účinné antirefluxní operaci. Teoreticky lze předpokládat lepší kontrolu refluxu a nižší vystavení jícnu kontaktu se žaludečním obsahem po úspěšné antirefluxní operaci než při farmakoterapii. Samotná přítomnost Barrettova jícnu není tím faktorem, který by měl určovat indikaci operace. Sledování pacientů i po operaci mělo být stejné jako bez ní.

Uznávaným důvodem k endoskopické intervenci na sliznici jícnu je v současné době nále z těžké dysplázie (HGIN high grade intraepithelial neoplasia) pro velké riziko vzniku následného či koincidujícího adenokarcinomu a odstranění již prokázaného adenokarcinomu v časném stadiu (IMC intramucosal cancer). K endoskopickému řešení jsou kontraindikovány léze s vředem a infiltrující submukózu – invazivní adenokarcinom. Při rozhodování o způsobu terapie je třeba uvá-

žit i celkový stav pacienta a riziko případného náročného chirurgického výkonu, kterým ezofagektomie je. Pětileté přežití pacientů po slizniční resekci časného adenokarcinomu je lepší než 30denní pooperační mortalita v případě resekce jícnu. V současné době se endoskopická léčba u neoplastických lézí, jejichž riziko lymfatické diseminace je nižší než riziko chirurgického výkonu, stává metodou volby.

Rozlišujeme dva základní typy endoskopické léčby – endoskopickou resekci a ablaci.

Při tzv. slizniční resekci je endoskopicky snášena sliznice pomocí vytvoření „pseudopolypů“ podpichem a nasátím do nádstavce endoskopu a následným seříznutím diatermickou kličkou. Někdy je nutné postupovat po částech i na několik etap. Náročnější technika tzv. submukózní disekce umožní endoskopickou technikou preparovat v podslizniční vrstvě a snést celý segment sliznice vcelku. Resekovaná tkáň je cíleně histologicky vyšetřena k určení lokálního stagingu, což určuje další léčebný postup. Pokud není endoskopický výkon radikální, je nutná následná operace.

Ablační metody vedou různým mechanismem ke zničení metaplastického epitelu in situ. Nevýhodou je nemožnost histologického zhodnocení celé postižené oblasti. K ablacii lze využít koagulaci pomocí APC (argonové plazmy), fotodynamickou terapii nebo jako novinku radiofrekvenční ablacii povrchové vrstvy sliznice pomocí elektrody na balónu (HALO). Tato ablační technika se jeví perspektivní bez rizika reziduí

i vzniku komplikací – stenóz. Pilotně je dostupná i na několika pracovištích v České republice.

Nové možnosti vyhledávání rizikových osob s BJ s vyšším rizikem vývoje karcinomu by mohly být založeny na detekci molekulárně biologických markerů (p53, KRT1, COX2). Vysoká exprese genu cyklooxygenázy 2 (COX2) a její význam v proliferaci by mohl být teoreticky ovlivnitelný jejími inhibitory. V tuto chvíli vzhledem k absenci prokázaného pozitivního efektu a riziku nežádoucích účinků není léčba selektivními i neselektivními inhibitory COX2 v chemoprevylaxii indikována. Probíhající studie mohou v budoucnosti ukázat na účinnou a bezpečnou profylaktickou léčbu například kombinací vysoce dávkovaného inhibitoru protonové pumpy s inhibitorem cyklooxygenázy.

Závěr

Jako Barrettův jícen označujeme stav, kdy část normální sliznice jícnu je nahrazena cylindrickým epitelem s intestinální metaplázií. Tato změněná část je viditelná endoskopicky a musí být potvrzena biopsií. Vzniká důsledkem dlouhodobého a nedostatečně léčeného gastroezofageálního refluxu. Pacienti s Barrettovým jícnem by měli mít adekvátní léčbu gastroezofageálního refluxu i v případě absence potíží. Základem terapie jsou inhibitory protonové pumpy nebo volba antirefluxní operace. Je indikováno pravidelné endoskopické sledování pro riziko vzniku dysplastických změn a adenokarcinomu. Dle aktuálních údajů se toto riziko

pohybuje kolem 0,5 % za rok. Pro intervaly sledování a případnou intervenci existují doporučené postupy. Pacienti s vysokým stupněm dysplazie nebo časným adenokarcinomem mohou být úspěšně léčeni endoskopicky. Alternativou je chirurgická resekce.

Literatura

1. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 (Suppl 1): 11–30.
2. Lukáš K, et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55(10): 967–975.
3. Martínek J, Falt P, Gregar J, a kol. Radiofrekvenční ablace v gastrointestinálním traktu – aktuální stav ve světě a v ČR. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(5): 279–285.
4. Martínek J, Zavoral M. Barrettův jícen – jak sledovat a jak léčit. *Postgraduální medicína* 2009; 11(6): 674–682.
5. Rejchrt S, Repák R, Bureš J. Endoskopická diagnostika a léčba časného adenokarcinomu jícnu. *Endoskopie* 2009; 18(4): 144–149.
6. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3): e18–52.

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2011

MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
rkroupa@fnbrno.cz

