

Barrettův jícen

**MUDr. Soňa Režnáková^{1,2}, MUDr. Emilie Niedobová², Ing. Helena Gbelcová, Ph.D.¹,
prof. RNDr. Vanda Repiská, PhD.¹**

¹Ústav lékařské biologie, genetiky a klinické genetiky, Lékařská fakulta, Univerzita Komenského v Bratislavě

²Interní oddělení, Oblastní nemocnice Kolín

Tématem práce je problematika Barrettova jícnu. V práci je zmíněna epidemiologie a základní etiopatogeneze této nemoci. Zabývá se dále aktuální možností diagnostiky a léčby včetně moderních endoskopických terapeutických metod. V neposlední řadě jsou zde uvedeny postupy při endoskopické dispenzarizaci pacientů.

Klíčová slova: Barrettův jícen, refluxní nemoc jícnu, endoskopická terapie.

Barrett's esophagus

The current review describes the topic of Barrett's esophagus. The paper mentions the epidemiology and basic etiopathogenesis of this disease. It also deals with current diagnostic and therapeutic options, including modern endoscopic therapeutic methods. Finally, the procedures used during the endoscopic monitoring of patients are listed.

Key words: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, endoscopic treatment.

Interní Med. 2015; 17(4): 196–198

Úvod

Barrettův jícen je získaný stav, kdy dochází k náhradě (metaplázii) části původního dlaždicového epitelu sliznice distálního úseku jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích intestinální charakter. Změny jsou patrné při endoskopickém vyšetření, ale jeho diagnóza může být s definitivní platností stanovena pouze na základě histologického vyšetření makroskopicky patrné léze sliznice jícnu (1). Podmínkou je, že bioptické vzorky, na jejichž základě byla diagnóza stanovena, byly bezpečně odebrány nad linií Z. Podmínkou pro stanovení diagnózy je endoskopicky zřetelné posunutí rozhraní epitelů (tzv. skvamokolumnární junkce) proximálně nad oblast anatomického spojení žaludku a jícnu (ezofagogastrickou junkci) a současně histologický průkaz metaplastického epitelu z odebraných slizničních vzorků. Přítomnost Barrettova jícnu nelze rozpoznat klinicky podle charakteru potíží či příznaků.

Epidemiologie

Zjištění skutečné prevalence Barrettova jícnu v populaci je velmi obtížné, udává se kolem 1–1,5 % (2). Na základě autoptických nálezů bylo zjištěno, že pouze jeden z 20 pacientů s Barrettovým jícnem je klinicky diagnostikován. Barrettův jícen je následkem patologického, neléčeného gastroezofageálního refluxu. Vyskytuje se asi u 9–15 % pacientů s refluxní nemocí jícnu. Reflux musí být relativně dlouhodobý a agresivní, aby zapříčinil náhradu jícnového epitelu epitelem metaplastickým. Barrettův jícen je obvykle nalézán u mužů

středního věku, ale postižena mohou být obě pohlaví v kterémkoliv věku, je dokonce popisován i u dětí. Prevalence tohoto onemocnění stoupá s věkem, vyskytuje se převážně u kavkazské rasy, poměr muži:ženy je 2:1. Relativně vysoké procento nepoznaných případů souvisí s tím, že onemocnění nemá významnější specifickou klinickou symptomatologii.

Etiopatogeneze

Barrettův jícen je získaný stav, ke kterému dochází zřejmě při dlouhodobém poškozování jícnové sliznice. Metaplastický cylindrický epitel pochází nejspíše z nediferencovaných kmenových buněk jícnové sliznice. Bezprostřední patologický stimulus, který je příčinou metaplazie, je předmětem výzkumu (3).

Výskyt Barrettova jícnu nekoreluje s intenzitou symptomů refluxní nemoci jícnu, nicméně vyšší výskyt onemocnění byl prokázán u pacientů s dlouhodobým trváním refluxních obtíží, chronický reflux je pokládán za hlavní příčinu Barrettova jícnu. Za další rizikové faktory jsou považovány mužské pohlaví, bílá rasa, obezita, hiátová hernie, abnormální tvorba kyseliny, spolupodíl alkalického duodenálního refluxu s obsahem žlučových kyselin a lyzolecitinu, kouření, excesivní požívání alkoholu, snížený tlak dolního jícnového svěrače, poruchy motility jícnu a genetická predispozice. Jen velmi zřídka je pozorován vznik Barrettova jícnu *de novo* u pacientů opakovaně endoskopovaných pro refluxní potíže nebo jasná progrese rozsahu metaplastických změn v čase. To může svědčit pro relativně náhlý vznik metaplastické sliznice v disponovaném

terénu chronického dráždění refluxem současně s relativně akutním slizničním postižením vlivem jiných faktorů. Hojení slizničního defektu pak za jistých podmínek (genetická predispozice, rasa, rezistence původní sliznice, obranné mechanismy, přítomnost žlučových kyselin, exprese mediátorů) může probíhat abnormálně a vést k náhradě původního dlaždicového epitelu jícnu metaplastickým epitelem cylindrickým.

U pacientů s Barrettovým jícnem jsou popisovány 3 typy epitelu v oblasti terminálního jícnu: 1) žaludeční epitel typu fundu obsahující hlavní a parietální buňky, 2) junkční – kardiální typ sliznice obsahující hlenové buňky, ale ne buňky hlavní a parietální, 3) intestinální typ epitelu s viliformním povrchem, slizničními žlázkami a pohárkovými buňkami produkujícími hlen stejného charakteru jako střevní sliznice.

Zastoupení jednotlivých typů cylindrického epitelu může být různé. Případná maligní transformace je spojována především s přítomností specializovaného cylindrického epitelu s intestinální metaplazií.

Klinická manifestace

Barrettův jícen nemá vlastní klinickou symptomatologii, projevy jsou totožné s projevem refluxní choroby jícnu (pyróza, regurgitace, dysfagie, odynofagie, globus, chronický kašel, laryngospasmus, bronchitida, rekurující pneumonie, astma, nekardiální bolest na hrudi), proto klinický obraz a stav pacienta samostatně neumožňuje diagnostiku této prekancerózy. Navíc není výjimkou nález Barrettova jícnu u zcela asymptomatického pacienta.

Diagnostika

Standardní diagnostika Barrettova jícnu je endoskopická s potvrzením odběrem biopsie z oblasti distálního jícnu. U zdravých osob je hranice cylindrického žaludečního epitelu a dlaždicového epitelu jícnu ve stejné úrovni s morfológickou hranicí mezi jícnem a žaludkem. Endoskopicky lze hranici mezi jícnem a žaludkem určit ve výši horního zakončení žaludečních řas. U pacientů s Barrettovým jícnem je toto rozhraní posunuto proximálně do jícnu ve formě cirkulární nebo různě vybiňajících jazyků či ostrůvků. Metaplastická sliznice je makroskopicky lesklá a lososově červená.

Je-li délka segmentu od anatomické gastroezofageální junkce větší než 3 cm, hovoříme o dlouhém segmentu Barrettova jícnu, je-li kratší než 3 cm, hovoříme o krátkém segmentu Barrettova jícnu. Minimální délka segmentu či jazyčku má být 5 mm, pod touto hranicí není spolehlivá shoda mezi jednotlivými vyšetřujícími endoskopisty.

Klíčovým úkolem endoskopie není jen diagnostika, ale i pravidelná endoskopická dispenzarizace pacientů s prokázaným Barrettovým jícnem s cílem zachycení časných dysplastických a neoplastických změn (tzv. BORN- Barrett's Esophagus Related Neoplasia).

Endoskopie horní části trávicí trubice by měla být provedena jako vyšetření první volby při podezření na refluxní chorobu jícnu k upřesnění komplikací refluxní choroby jícnu a vyloučení jiného organického onemocnění jícnu (zejm. u pacientů starších 45 let, při přetrvávání obtíží déle než 6 týdnů, pokud nebyla dosažena odpověď na adekvátní léčbu, pokud je patologický fyzikální nále z nebo jsou přítomny alarmující příznaky jako hubnutí, hemateméza, meléna, anémie, dysfagie, odynofagie). Kontrolní endoskopické vyšetření je doporučováno po 3 měsících jako revize účinnosti léčby na hojení slizničních změn (1).

Možnosti moderní endoskopické techniky umožňují detailní přehlédnutí segmentu metaplastické sliznice a záchyt případných viditelných nepravidelností. Ke zlepšení vykreslení reliéfu sliznice lze použít pomocné metody, např. chromodiagnostiku. Tato metoda je založená na skutečnosti, že metaplastický, resp. dysplastický, epitel odlišně váže specifická barviva (metylenová modř, Lugolův roztok, indigokarmín).

Modifikace světelného spektra a elektronové zpracování v endoskopu (NBI – narrow band imaging, AFI – autofluorescence, HRE – endoskopie s vysokým rozlišením) dále přispívají ke zlepšení makroskopické vizualizace suspektních oblastí

s tzv. BORN. Všechny tyto techniky umožňují detailnější pátrání po diskrétních abnormalitách a umožňují cílený odběr biopsií ze suspektních lézí, není tudíž nutné odebírat biopsie naslepo. NBI pracuje na principu modrého excitačního světla, které má krátkou vlnovou délku a proniká jen povrchně do sliznice. Toto světlo je absorbováno hemoglobinem. Na základě tohoto jevu jsou více patrné jednak různé slizniční nerovnosti a také patologická cévní kresba a vaskulární abnormality, které mohou svědčit pro dysplazii. Autofluorescence je založena na schopnosti různých tkání spontánně emitovat světlo o jiných vlnových délkách, než je vlnová délka světla, které tyto buňky osvětluje. V oblasti dysplastické sliznice nebo carcinoma *in situ* je fluorescence snižena až desetinásobně a pozorujeme posun v proporci od zeleného k červenému světlu. Významným přínosem v endoskopické diagnostice je i možnost kombinování jednotlivých metod. Hlavní přínos kombinace AFI vyšetření společně s NBI a HRE je dán jeho vysokou senzitivitou v diagnostice HGIN (intraepiteliální neoplazie vysokého stupně, viz dále) a EAC (časného adenokarcinomu). V případě positivity AFI vyšetření, která je potvrzena i patologickou cévní kresbou či strukturální nerovnostmi v NBI obraze, je pacient rovnou indikován k endoskopické resekci (4).

Endoskopický nále z je popisován pomocí Pražské C a M klasifikace, která byla poprvé prezentována během Evropského gastroenterologického kongresu v r. 2004 v Praze. Principem této klasifikace je specifikace délky cirkulárního segmentu Barrettova jícnu (C) a dále celkového maximálního rozsahu metaplastické sliznice nad gastroezofageální junkcí, t.j. maximální výšky vybiňajících jazyků (M).

V Barrettově jícnu se mohou vyskytovat strukturální a cytologické nepravidelnosti označované původně jako dysplazie. Dysplazie představují iniciální morfológickou změnu příznačnou pro nádorovou transformaci metaplastického epitelu Barrettova jícnu. Dysplastické změny je možné rozpoznat pouze mikroskopicky, endoskopický obraz je nepříznačný. Dysplazii lze rozdělit na nízký (low grade dysplasia- LGD) a vysoký (high grade dysplasia- HGD) stupeň. Aktuálně je místo pojmu dysplazie doporučováno používat termín intraepiteliální neoplazie, která se analogicky rozděluje na intraepiteliální neoplazii nízkého (LGIN) nebo vysokého (HGIN) stupně. Přítomnost dysplazie (intraepiteliální neoplazie) zvyšuje riziko vzniku adenokarcinomu jícnu (tzv. Barrettův adenokarcinom), proto je Barrettův jícen zahrnován mezi prekancerózy.

Riziko vývoje adenokarcinomu jícnu je u těchto pacientů asi 30–40krát vyšší než u osob bez něj. Adenokarcinom jícnu se vyvine během sledování asi u 0,2–0,5 % pacientů s Barrettovým jícnem bez intraepiteliální neoplazie za rok. Riziko vzniku adenokarcinomu stoupá se zachyceným stupněm dysplazie v metaplastickém epitelu, roční riziko vývoje adenokarcinomu je u LGD 0,5–1 % a u HGD 4–6 %. Předpokládá se, že dysplazie sliznice vzniku karcinomu vždy předchází (5).

Dispenzarizace

U pacientů s Barrettovým jícnem je indikovaná pravidelná endoskopická dispenzarizace na pracovišti s adekvátním vybavením a zázemím. Cílem pravidelného sledování je zachycení časných dysplastických a neoplastických změn. Časná detekce adenokarcinomu při pravidelných endoskopických kontrolách významně zlepšuje přežívání. Není rozdíl v dispenzarizaci pacientů s krátkým a dlouhým segmentem Barrettova jícnu.

Dispenzarizace pacientů s Barrettovým jícnem se řídí doporučením České gastroenterologické společnosti (6):

- není-li přítomna dysplazie – pravidelné endoskopické kontroly – po dvou negativních kontrolách (tzn. nejsou zjištěny dysplastické změny) v intervalu 6–12 měsíců jsou další kontroly prováděny jednou za 3–5 let u Barrettova jícnu do délky 3 cm a jednou za 2–3 roky u Barrettova jícnu delšího než 3 cm
- při nízkém stupni dysplazie – indikována endoskopická léčba, obvykle radiofrekvenční ablace, v individuálních případech (viditelné léze, krátký segment Barrettova jícnu) možná endoskopická resekce. Alternativou je intenzivní endoskopické sledování po 6 měsících (preferenci pacienta, riziko komplikací)
- při vysokém stupni dysplazie – indikována endoskopická resekce, radiofrekvenční ablace či jejich kombinace. Chirurgická léčba (ezofagektomie) je indikována u nespolupracujících pacientů či při selhání léčby endoskopické
- časný adenokarcinom jícnu – indikována endoskopická resekce či disekce. Radiofrekvenční ablace je kontraindikována. K chirurgické léčbě jsou indikovány karcinomy s nepříznivými histologickými vlastnostmi, nižším stupněm diferenciací, vyšším stupněm submukózní invaze, zohledňují se i preference pacienta. Rozhodnutí o definitivním postupu u pacienta s časným adenokarcinomem jícnu přísluší multidisciplinárnímu týmu (gastroenterolog, chirurg, onkolog, patolog).

Terapie

Režimová opatření – dietní omezení, změny ve stravovacím stereotypu, docílení ideální tělesné váhy, doporučujeme konzumovat menší porce jídla v častějších intervalech, z jídelníčku je vhodné vyloučit potraviny snižující tonus dolního jícnového svěrače na základě individuální snášenlivosti (česnek, cibule, čokoláda, čerstvé pečivo, pepermint, tuky, alkohol, některé džusy, káva – i bez kofeinu, čaj), zanechat kouření.

Antirefluxní léčba – inhibitory protonové pumpy (PPI) v plné terapeutické dávce, tj. omeprazol 2x 20 mg, lansoprazol 2x 30 mg, pantoprazol 2x 40 mg, esomeprazol 1–2x 40 mg. Léčba PPI je u pacientů s Barrettovým jícnem indikována bez ohledu na přítomnost refluxních symptomů. Cílem je eliminovat reflux a zabránit tak progresi změn. Léčba musí být trvalá, zřejmě doživotní. PPI jsou vcelku bezpečné a dobře tolerované i při dlouhodobém podávání.

V rámci konzervativní léčby lze využít antacida, sukralfát či prokinetika, které slouží pouze k ovlivnění symptomu, nemají vliv na progresi onemocnění.

Alternativou farmakoterapie PPI je antirefluxní operace, nejčastěji laparoskopická fundoplikace. Indikace k antirefluxní operaci musí být zvážena vždy individuálně s ohledem na celkový stav pacienta, operační riziko a možné pooperační komplikace. Správně provedená antirefluxní operace může mít srovnatelný efekt na zamezení patologického refluxu jako farmakoterapie. Po provedení fundoplikace se většinou indikuje pooperační pH- metrie a při nálezů reziduálního refluxu je nutné pokračovat v antisekreční léčbě (5). Dlouhodobá efektivita fundoplikace není absolutní, u cca 50% pacientů dochází k recidivě refluxu 10 let po provedené fundoplikaci, kdy pacient opět vyžaduje farmakologickou léčbu. Provedení fundoplikace nesnižuje riziko vzniku karcinomu a sledování pacientů po fundoplikaci se neliší od pacientů s Barrettovým jícnem bez provedené operace (5).

Endoskopická léčba – rozlišujeme dva základní typy endoskopické léčby – endoskopickou resekci a ablaci:

Endoskopická resekce (dříve označována „mukosektomie“) – po identifikaci léze určené k endoskopické resekci je do submukózy injikován roztok, který způsobí elevaci léze, tj. její oddělení od svalové vrstvy (tunica muscularis). Poté je elevovaný útvar zachycen endoskopickou kličkou a pomocí vysokofrekvenčního elektrického proudu odříznut a následně

zachycen a odeslán k histologickému vyšetření. Výhodou je minimální invazivita a malé riziko vážných komplikací.

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. Rizikem tohoto výkonu je krvácení, vznik striktur, raritní jsou perforace.

Ablační metody vedou různými mechanismem ke zničení metaplastického epitelu Barrettova jícnu *in situ*. Výhodou je relativní jednoduchost, menší časová náročnost, vysoká účinnost a menší riziko závažných komplikací (především krvácení a perforace jícnu). Nevýhodou je vysoká cena přístrojového vybavení a zejména nemožnost histologického zhodnocení postižené tkáně, která je při výkonu destruována.

K ablaci lze využít v současnosti následující metody:

- kryoablace – destrukce tkáně pomocí mrazu
- radiofrekvenční ablace (RFA) – destrukce tkáně přímou aplikací radiofrekvenční energie, která navodí koagulační nekrózu (takto lze při jednom sezení destruovat i dlouhé segmenty Barrettova jícnu včetně cirkulárních úseků), jeví se být nejperspektivnější metodou, má zcela stacionární a předvídatelnou hloubku působení. Díky ablačnímu efektu, který je omezený jen na sliznici, není s touto metodou spojené vysoké riziko stenóz. Výhodou je, že RFA lze kombinovat s endoskopickou resekci. RFA je v indikována u pacientů s Barrettovým jícnem a prokázanou HGD, bez fokální léze a bez jakéhokoliv nálezu adenokarcinomu. V případě suspektní fokální léze je metodou první volby endoskopická resekce. Pokud neobsahuje zbytková tkáň Barrettova jícnu karcinom, lze posléze provést RFA. V současné době představuje kombinace endoskopické resekce a RFA léčebný postup pro většinu pacientů s dysplastickým Barrettovým jícnem. V případě bioptického nálezu karcinomu i bez makroskopicky patrné léze není RFA indikována a je vhodná endoskopická resekce či chirurgická léčba. Výsledky klinických studií prokazují účinnost RFA v eradikaci dysplazie i intestinální metaplasie, která dosahuje i více než 90%. Komplikace i recidivy intestinální metaplasie či dysplazie nepřesahují 10%. Nejčastější komplikací jsou stenózy (kolem 6%) a lacerace sliznice (3–7%) (7).

- fotodynamická terapie – metoda založená na semiselektivní akumulaci exogenně podaného nebo endogenně produkovaného fotosenzitivního porfyrinu v buňkách Barrettova epitelu, porfyriny absorbují světelnou energii a přeměňují ji na kyslík. Po ozáření světlem určité vlnové délky – nízkoenergetickým laserem – dochází k fotochemické reakci, jejímž výsledkem je destrukce Barrettova epitelu.

Po endoskopické destrukci Barrettova jícnu pokračujeme v endoskopické dispenzarizaci pacienta. Intervaly endoskopických kontrol nejsou pro tyto případy jednoznačně stanoveny, obecně je vhodné zpočátku volit intervaly kratší, 2–3 měsíce, které lze při stacionárním příznivém endoskopickém a histologickém nálezu postupně prodlužovat.

Nové možnosti vyhledávání rizikových osob s Barrettovým jícnem s vyšším rizikem vzniku karcinomu by mohly být založeny na detekci molekulárně biologických markerů (p53, KRT1, COX2). Průtoková cytometrická analýza DNA v Barrettově epitelu může prokázat aneuploidii jako jednu ze známek nádorové transformace epitelu. Změny na úrovni DNA jsou prozatím předmětem výzkumu, pro účely standardní klinické diagnostiky je zatím využít nelze.

Závěr

Barrettův jícen je komplikací dlouhotrvající refluxní choroby jícnu. Je významnou prekancerózou s vysokým rizikem rozvoje adenokarcinomu, tzv. Barrettova adenokarcinomu. Incidence adenokarcinomu jícnu stoupá. 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 vypracované Českou gastroenterologickou společností.

Literatura

1. Lukáš K, a kol. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. Vnitř Lék 2009; 55(10): 967–975.
2. Kroupa R. Barrettův jícen, rizikové faktory, léčba. Interní medicína pro praxi, 2012; 14(3): 104–106.
3. Lukáš K, a kol. Refluxní choroba jícnu. Praha, 2003. Univerzita Karlova v Praze, ISBN 80-246-0506-6.
4. Stefanová M, a kol. Přínos autofluorescence v diagnostice lehké intraepiteliální neoplazie u pacientů s Barrettovým

jícnem Gastroenterologie a hepatologie, 2011; 65: 249–254.

5. Martínek J, Zavoral M. Barrettův jícen – jak sledovat a jak léčit. Postgraduální medicína 2009; 11(6): 674–682.

6. Martínek J, a kol. Standardy České gastroenterologické společnosti – endoskopická léčba pacientů s Barrettovým jícnem a časnými neoplazii jícnu. Gastroent Hepatol 2013; 67(6): 479–487.

7. Martínek J, a kol. Radiofrekvenční ablace Barrettova jícnu: Současný stav a první vlastní zkušenosti. Folia Gastroenterologie a hepatologie, 2009; 7: 105–111.

Článek přijat redakcí: 11. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2015

Soňa Režnáková

Ústav lékařské biologie,
genetiky a klinické genetiky, Lékárska fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave,
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, SR
sona.reznakova@gmail.com
