

Received: 15.11.2012

Accepted: 29.11.2012

Published: 31.12.2012

Podstawowe zasady leczenia przełyku Barretta

Treatment basics of Barrett's oesophagus

Klinika Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MON WIM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil
 Adres do korespondencji: Klinika Gastroenterologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Przełyk Barretta jako powikłanie choroby refluksowej przełyku stanowi istotny i narastający problem kliniczny. Wiemy, że nadal podstawowym badaniem pozwalającym na stwierdzenie obecności metaplastji jelitowej w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego w dolnym odcinku przełyku jest klasyczne badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Ponieważ istnieje wysokie ryzyko transformacji nowotworowej w przełyku Barretta, w pracy wskazano na potrzebę prowadzenia nadzoru endoskopowego u tych chorych. W zależności od rozpoznania histopatologicznego, typu zmiany i długości zajmowanego odcinka ustala się sposób postępowania z chorym. W artykule omówiono współczesne metody leczenia przełyku Barretta. U chorych z dolegliwościami klinicznymi i bez dysplazji zastosowanie mają farmakoterapia lub zabiegi antyrefluksowe, z kolei u chorych z dysplazją wysokiego stopnia i gruczolakorakiem stosuje się zabiegi endoskopowe (mukozektomia) lub chirurgiczne (wycięcie dolnego odcinka przełyku). W przypadku stwierdzenia zmian neoplastycznych proponuje się następujące zasady postępowania: neoplazja niskiego stopnia wymaga resekcji endoskopowej wszystkich widocznych zmian, neoplazja wysokiego stopnia – resekcji endoskopowej wszystkich ognisk neoplastycznych i ablacji pozostałego nabłonka Barretta. Chorych z przełykiem Barretta z dysplazją wysokiego stopnia lub z rakiem śródnabłonkowym, u których rozważa się wycięcie przełyku, należy kierować do ośrodków chirurgicznych specjalizujących się w leczeniu raka i dysplazji wysokiego stopnia w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: przełyk Barretta, endoskopia, rak gruczolowy przełyku, rak przełyku, leczenie

Summary

Barrett's oesophagus, reflux disease complication is a raising and important clinical issue. Basic diagnostic tool facilitating intestinal metaplasia diagnosis in squamous epithelium of lower part of oesophagus is endoscopy with histopathological samples. Because of high risk of malignant transformation endoscopic surveillance is required in patients with Barrett's oesophagus. On the basis of histopathological type of lesion, length, and its location different procedure should be implemented. In the paper we discuss current treatment paradigm of Barrett's oesophagus. Pharmacotherapy and anti-reflux procedures can be implemented in patients with symptoms and without dysplasia. Endoscopic procedures (mucosectomy) or surgical (lower part of oesophagus removal) should be used in patients with high grade dysplasia and adenocarcinoma. In case of neoplastic lesion findings following rules should be used. Neoplastic lesion of low grade – endoscopic resection all visible lesions. In case of high grade neoplasia lesions endoscopic resection of all neoplastic lesions and all Barrett's epithelium ablation is required. In case of patients with Barrett's oesophagus and high grade dysplasia or intraepithelial carcinoma when oesophagus removal is planned they should be referred to surgical centers specialized in upper part of gastrointestinal tract cancer and dysplasia treatment.

Key words: Barrett's oesophagus, endoscopic treatment, adenocarcinoma, oesophagus carcinoma, treatment

Chorobę refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) i jej powikłanie, jakim jest przełyk Barretta (*Barrett's oesophagus*, BE), nadal zalicza się do stosunkowo nowych i mało poznanych chorób, które jednak mogą prowadzić do groźnych dla zdrowia i życia powikłań. Na szczególną uwagę zasługuje niebezpieczeństwo nowotworowej degeneracji metaplastycznie zmienionej błony śluzowej przełyku. Znając czynniki patogenetyczne towarzyszące zarzucaniu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowemu, jesteśmy w stanie prześledzić *in vivo* procesy przemiany nowotworowej od niepowikłanej choroby refluksowej przełyku, przez metaplazję jelitową, różne stopnie dysplazji, raka *in situ*, do pełnoobjawowego, inwazyjnego gruczolakoraka przełyku. Z tego względu BE wzbudza duże zainteresowanie nie tylko lekarzy rodzinnych i lekarzy różnych specjalności medycznych, ale też przedstawicieli świata nauki. Ponadto dostępność badań endoskopowych z możliwością histopatologicznej oceny nabłonka gruczolowego w dolnej części przełyku stwarza niepowtarzalną okazję do bardzo szczegółowej analizy zmian morfologicznych w przełyku Barretta. BE jest jednym z częstszych powikłań ciężkiego refluksowego zapalenia przełyku. Jest to stan, w którym nabłonek wielowarstwowy płaski wyścielający przełyk zostaje zastąpiony na jakimkolwiek obszarze przez nabłonek jednowarstwowy walcowaty z metaplazją jelitową. W ocenie makroskopowej przełyk Barretta jest to występowanie łososiowo zabarwionej błony śluzowej w dowolnym miejscu przełyku⁽¹⁻³⁾. Na podstawie takiego obrazu endoskopowego podejrzewa się metaplazję jelitową określaną mianem ESEM (*endoscopic suspected esophageal metaplasia*). Do rozpoznania przełyku Barretta wymagane jest ponadto stwierdzenie metaplazji jelitowej, ponieważ tylko nabłonek walcowaty z metaplazją jelitową niewątpliwie predysponuje do rozwoju gruczolakoraka. Ogólnie przełyk Barretta należy podejrzewać, gdy w badaniu endoskopowym stwierdza się nabłonek walcowaty powyżej połączenia żołądkowo-przełykowego, za które przyjmuje się górną granicę fałdów żołądkowych zgodną z linią Z. Na ostateczne ustalenie rozpoznania pozwala dopiero wynik badania histologicznego wycinka, ujawniający obecność nabłonka typu jelitowego⁽¹⁻⁴⁾. Nabłonek typowy dla wpustu żołądka stwierdzany w przełyku również jest patologiczny i może predysponować do rozwoju raka, ale wielkość tego ryzyka nie jest znana, dlatego też nie zaleca się obecnie używania w takich przypadkach terminu *przełyk Barretta* ani prowadzenia nadzoru endoskopowego w tej grupie chorych. Najgroźniejszym powikłaniem metaplazji jelitowej przełyku jest rak gruczolowy. W ostatniej dekadzie obserwujemy znaczny wzrost występowania gruczolakoraka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. W krajach wysoko rozwiniętych gruczolakoraki tej okolicy należą do nowotworów o najszybciej rosnącej

zachorowalności. W ostatnich latach uważano, że metaplazja jelitowa występuje u około 10% chorych z GERD, a u około 10% z nich rozwinie się rak gruczolowy przełyku w przyszłości^(1,5). Jednak przeprowadzone w Danii i niedawno opublikowane badania kohortowe wykazały, że roczne ryzyko wystąpienia raka gruczolowego u pacjentów z przełykiem Barretta wynosi 0,12%, a nie – jak do tej pory uważano – 0,5%⁽⁶⁾. Dobrze poznanymi czynnikami ryzyka rozwoju przełyku Barretta są wiek > 50 lat, płeć męska, rasa biała, przewlekła choroba refluksowa przełyku, przepuklina rozworu przełykowego przepony, zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI) i otyłość typu brzuszno-^(1,5,7-9). U chorych obciążonych licznymi wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka może być uzasadnione wykonywanie endoskopowych badań przesiewowych w kierunku przełyku Barretta. Natomiast nie zalecamy badań przesiewowych w kierunku przełyku Barretta w ogólnej populacji chorych na GERD. Nie udowodniono bowiem wystarczających korzyści z takich badań u tych chorych bez innych czynników ryzyka. Należy jednak pamiętać, że około 50% chorych z metaplazją Barretta nie ma żadnych objawów klinicznych.

NADZÓR ENDOSKOPOWY U CHORYCH Z PRZEŁYKIEM BARRETTA

Jeśli podczas panendoskopii i badania histopatologicznego stwierdzono ognisko metaplazji, konieczny staje się nadzór endoskopowy. Nadzór endoskopowy polega na powtarzanych badaniach endoskopowych z pobieraniem licznych wycinków, a jego celem jest wykrycie mało zaawansowanych zmian nowotworowych (dysplazji lub wczesnego raka), które można skutecznie leczyć. W wypadku stwierdzenia ogniska metaplazji jelitowej bez zmian dysplastycznych badanie wykonuje się po upływie roku, a następnie co 3 lata. Stwierdzenie dysplazji niskiego stopnia jest wskazaniem do wykonania panendoskopii raz w roku. Z kolei rozpoznanie dysplazji wysokiego stopnia jest wskazaniem do leczenia metodami endoskopowymi lub – w przypadku braku zgody pacjenta – do wykonywania badań kontrolnych z biopsją, co 3 miesiące. Obecnie wprowadzonym terminem patomorfologicznym dotyczącym przełyku Barretta jest neoplazja śródnabłonkowa. Wyróżniamy neoplazję niskiego i wysokiego stopnia. Pojęcie to obejmuje dysplazję oraz raka przedinwazyjnego^(1,3-6). Według opublikowanych danych częstość progresji dysplazji niskiego stopnia do dysplazji wysokiego stopnia albo do raka gruczolowego przełyku wynosi 0,5-13,4% rocznie i zależy od przyjętych kryteriów histopatologicznych⁽⁹⁾. Ogólne ryzyko progresji dysplazji wysokiego stopnia do raka gruczolowego przełyku oszacowano na 6% rocznie⁽⁹⁾. Badanie histologiczne wycinków biopsyjnych pobranych w ramach nadzoru endoskopowego u chorych z przełykiem Barretta pozwala wykryć raka w stadium uleczalnym, natomiast nie wiadomo,

czy nadzór endoskopowy prowadzi do zmniejszenia zapadalności na raka gruczołowego przełyku lub umiarkalności z nim związanej. Uzasadnieniem dla nadzoru są dane, według których zapadalność na raka gruczołowego przełyku u pacjentów z przełykiem Barretta wynosi 0,5-0,8% w ciągu roku i jest wielokrotnie większa niż w populacji ogólnej⁽¹⁰⁻¹²⁾. Jednak wyniki najnowszych badań pokazują, że ryzyko może być mniejsze i wynosić 0,1-0,4% na rok⁽²⁻⁴⁾. Natomiast w badaniach opublikowanych w 2011 roku podaje się w wątpliwość wykonywanie nadzoru endoskopowego przełyku Barretta bez dysplazji. Te kontrowersje w zakresie postępowania z chorym dowodzą konieczności indywidualnego traktowania każdego pacjenta.

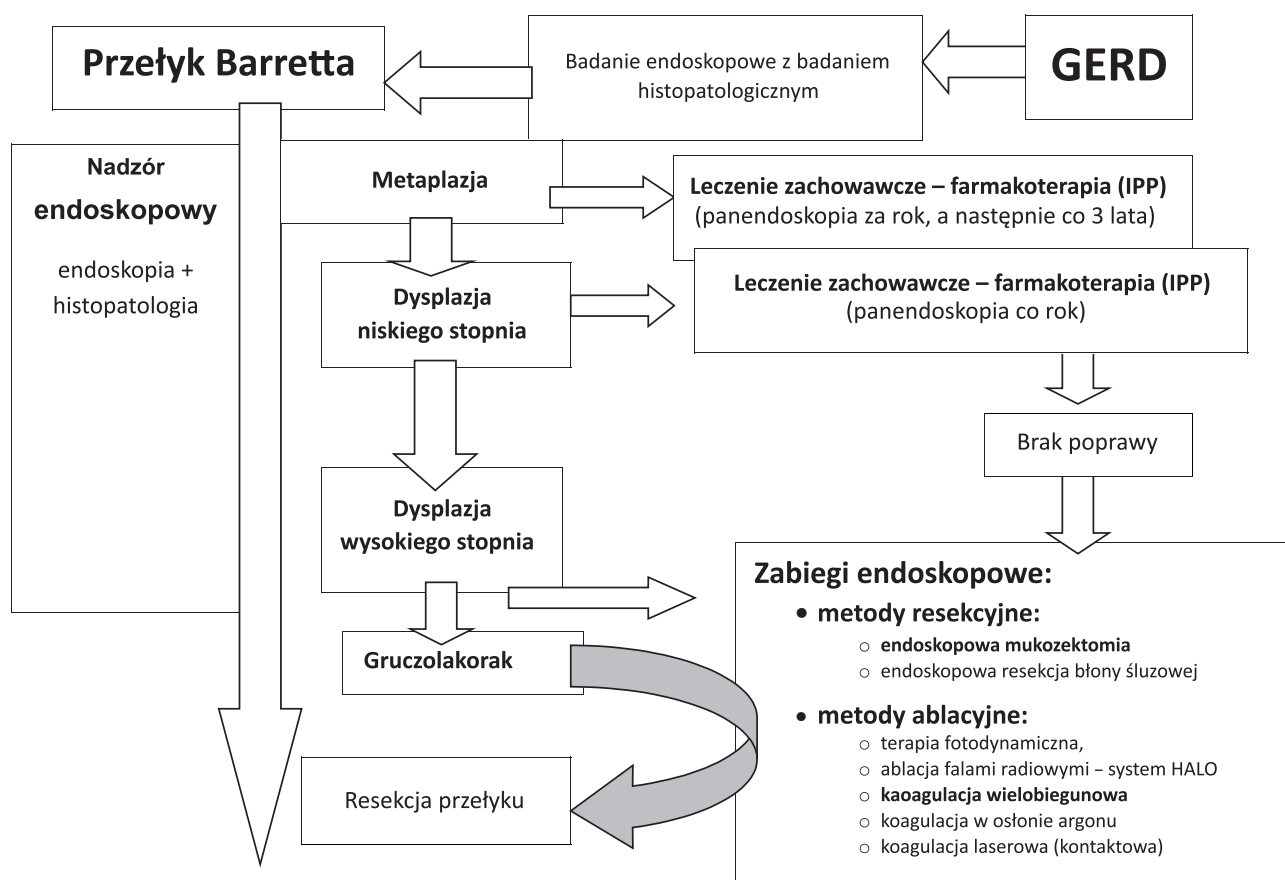
POSTĘPOWANIE U CHORYCH Z PRZEŁYKIEM BARRETTA

Leczenie przełyku Barretta obejmuje:

- eliminację czynników sprzyjających refluksowi (modyfikacja stylu życia – diety);
- leczenie farmakologiczne;
- leczenie zabiegowe: endoskopowe lub chirurgiczne.

Cele leczenia BE są identyczne jak w przypadku GERD, tj. opanowanie objawów klinicznych choroby,

wygojenie uszkodzeń błony śluzowej i utrzymanie jej w prawidłowym stanie. W praktyce klinicznej stwierdzenie przełyku Barretta nie pociąga za sobą wdrożenia swoistego leczenia. Chorzy z przełykiem Barretta charakteryzują się zwykle większą wrażliwością na zarzucaną treść żołądkową niż chorzy z GERD. Należy zawsze dążyć do opanowania objawów klinicznych GERD. Czasami jest potrzebne zastosowanie większych dawek inhibitora pompy protonowej. Jeżeli podawanie ich jednorazowo w ciągu dnia jest niewystarczające, należy je podawać dwukrotnie. U chorych kwalifikujących się do leczenia zabiegowego można wykonać zabiegi endoskopowe antyrefluksowe lub operację antyrefluksową. Należy też wspomnieć o istnieniu grupy chorych, u których metaplazja jest rozpoznawana przypadkowo i przebiega bez objawów klinicznych refluksu. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że istnieje o wiele więcej przypadków przełyku Barretta, niż się rozpoznaje, a wynika to między innymi z indywidualnego progu wrażliwości na zarzucanie kwaśnej treści z żołądka do przełyku. Również u chorych z przełykiem Barretta bez dolegliwości powinno się stosować inhibitor pompy protonowej, ponieważ potwierdza on u nich skryty i przewlekły charakter GERD. Trzeba jednak przyznać, że pomimo



leczenia dużymi dawkami inhibitorów pompy protonowej nie zawsze uzyskuje się regresję zmian. U osób z bezobjawowym przełykiem Barretta nie zaleca się wdrażania szczególnego leczenia, ponieważ brak jest danych klinicznych dowodzących regresji zmian oraz zmniejszania ryzyka rozwoju raka. Leczenie farmakologiczne czy operacje antyrefluksowe nie powodują cofania się zmian w wypadku metaplasji jelitowej. Wykonywanie zabiegów antyrefluksowych lub stosowanie IPP w ponadstandardowych dawkach tylko z powodu rozpoznania przełyku Barretta, bez wskazań wynikających z przebiegu GERD, nie znajduje uzasadnienia^(11,13,14). W leczeniu chorych z przełykiem Barretta i dysplazją zalecane jest zwykle leczenie endoskopowe. W zakres leczenia wchodzi:

- metody resekcyjne: endoskopowa mukozektomia, endoskopowa resekcja błony śluzowej (*endoscopic mucosal resection*, EMR);
- metody ablacyjne: terapia fotodynamiczna, ablacja falami radiowymi – system HALO (najbardziej skuteczny) i koagulacja plazmowa (najmniej skuteczna).

Algorytm postępowania u chorego z przełykiem Barretta przedstawiono na rys. 1.

W przypadku stwierdzenia zmian neoplastycznych proponuje się następujące zasady postępowania: neoplazja niskiego stopnia (*low-grade intraepithelial neoplasia*, LGIN) – resekcja endoskopowa wszystkich widocznych zmian;

neoplazja wysokiego stopnia (*high-grade intraepithelial neoplasia*, HGIN) – resekcja endoskopowa wszystkich ognisk neoplastycznych i ablacja pozostałego nabłonka Barretta^(1,5,13).

Chociaż mamy dowody naukowe, że zastosowanie endoskopowych metod niszczenia (ablacji) ognisk dysplazji wysokiego stopnia i zmian nowotworowych może być skuteczną metodą ich leczenia, to jednak podstawową ich wadą jest brak możliwości oceny histopatologicznej radykalności wykonanego zabiegu. Dlatego też w przypadku możliwości zastosowania innych metod leczenia metody ablacji nie są polecane.

Leczenie chirurgiczne stwarza największe szanse na radykalność zabiegu, ale związane jest niestety z wysokim odsetkiem powikłań związanych z zabiegiem. Wiemy, że w leczeniu endoskopowym wczesnego raka przełyku, zmierzającym do całkowitego wyleczenia, dokonał się w ostatnich latach znaczący postęp⁽⁹⁾. Wydaje się więc, że optymalną metodą postępowania u tych chorych jest endoskopowa resekcja błony śluzowej jako metoda alternatywna do ezofagektomii.

ENDOSKOPOWA RESEKCJA ŚLUZÓWKI (EMR)

Obszary przełyku Barretta, gdzie śluzówka jest uniesiona lub zapadnięta, stwarzają podejrzenie rozwoju w tych okolicach raka. Dlatego też w celu radykalnego

usunięcia uszkodzonego nabłonka stosuje się metodę nazywaną endoskopową resekcją śluzówki (EMR). Przy użyciu łąпки doprowadzanej za pomocą endoskopu można usunąć tkankę do głębokości 2 mm, a następnie ocenić ją pod kątem zaawansowania choroby i radykalności zabiegu. Korzyścią EMR jest fakt, że można usuwać duże próbki tkanki tak, aby pozostawić powierzchnię śluzówki płaską. Wadą tej metody jest fakt, że użycie EMR przy bardzo rozległym przełyku Barretta posiada nieakceptowalny odsetek powikłań. Dlatego po dwóch miesiącach od ogniskowego EMR dla wybranych miejsc wykonuje się RFA (ablacja falami o częstotliwości radiowej), aby bezpiecznie i skutecznie usunąć pozostałości przełyku Barretta. EMR jest zarówno wartościową procedurą diagnostyczną i oceniającą zaawansowanie nowotworu, jak i zabiegiem dającym szansę wyleczenia, który należy wykonywać u chorych z przełykiem Barretta z dysplazją w obrębie widocznych endoskopowo nieregularności błony śluzowej. U chorych z dysplazją w przełyku Barretta stwierdzoną w obrębie widocznych endoskopowo nieregularności błony śluzowej zalecamy wykonanie EMR w celu ustalenia głębokości naciekania nowotworu.

Endoskopowa resekcja błony śluzowej (*endoscopic mucosal resection*, EMR) pozwala na usunięcie w całości zmian przednowotworowych, a nawet nowotworów złośliwych ograniczonych do błony śluzowej przełyku. W przypadku niedoszczętnego usunięcia zmiany nowotworowej należy wykonać resekcję przełyku lub chemioterapię⁽¹²⁾. Początkowo ta metoda leczenia stosowana była u chorych, którzy z powodu stanu ogólnego lub chorób współistniejących nie mogli być leczeni operacyjnie. Obecnie powszechnie jest stosowana jako metoda alternatywna w stosunku do leczenia operacyjnego w przypadku usuwania zmian powierzchniowych – ognisk dysplazji i wczesnego raka przełyku. Podstawowym warunkiem skuteczności zabiegu jest jednak odpowiednia diagnostyka wstępna, a przez to właściwa kwalifikacja chorych do tej metody leczenia. Rak przełyku nadający się do tej metody leczenia to powierzchniowa zmiana (płaska uniesiona, płaska lub zapadnięta) o średnicy mniejszej niż 2 cm, a także rak śródnałonkowy. Endoskopowa resekcja błony śluzowej powinna być jednak stosowana u chorych, u których wykryto ogniska dysplazji w zmianach niezajmujących całego obwodu przełyku o średnicy mniejszej niż 30 mm. W tym przypadku zabieg ten pozwala zwykle na usunięcie całego obszaru metaplasji nabłonka i wiarygodną ocenę histologiczną radykalności jego wykonania. U właściwie kwalifikowanych chorych do tej metody leczenia odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 75-100% i jest podobny do osiąganego w leczeniu chirurgicznym^(9,15). Metoda ta jest mniej obciążająca dla chorego i obciążona mniejszym ryzykiem powikłań w stosunku do leczenia operacyjnego.

Odsetek powikłań wynosi 0-6%, a najczęstsze z nich to perforacja, zwężenie i krwawienie. Ponadto, jeśli powikłania wystąpią, mogą być skutecznie leczone endoskopowo lub zachowawczo. U chorych z rozległymi zmianami metaplastycznymi w przełyku ryzyko występowania zmian nowotworowych jest duże, a częstość niewykrytych ognisk raka wynosi około 50%. Z tego powodu złotym standardem leczenia tych chorych pozostaje nadal ezofagektomia. Należy jednak pamiętać, że połączona jest z wysokim ryzykiem powikłań śmiertelnych, które wynosi około 5%^(15-17,18).

Do leczenia przełyku Barretta wykorzystuje się wiele metod, których zastosowanie ma na celu uniknięcie rozwoju raka i związanych z nim zgonów, ale także uniknięcie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego oraz związanych z nim skutków niepożądanych, w tym nawet śmierci. Metody endoskopowe są stosowane w celu usunięcia zmienionej chorobowo śluzówki przełyku. U chorych z potwierdzoną dysplazją wysokiego stopnia w przełyku Barretta zalecamy endoskopową resekcję błony śluzowej (*endoscopic mucosal resection*, EMR) oraz endoskopowe leczenie eradykacyjne z wykorzystaniem ablacji falami o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation*, RFA), terapii fotodynamicznej (*photodynamic therapy*, PDT). Alternatywą jest nadzór endoskopowy (badania co 3 miesiące) w przypadku braku zgody na zabiegi endoskopowe.

ABLACJA PRĄDEM O CZĘSTOTLIWOŚCI RADIOWEJ

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) wykorzystuje elektrody zamontowane na balonie lub endoskopie doprowadzające energię cieplną do chorobowo zmienionej śluzówki przełyku. Wiele badań wykazało, że RFA jest bezpieczne, a rezultatem jej stosowania jest wysoki współczynnik całkowitej eradykacji przełyku Barretta, jak również redukcja progresji choroby do dysplazji wysokiego stopnia lub raka. Z powodu korzystnego profilu bezpieczeństwa badania wykonywano, oceniając skuteczność RFA dla najwcześniejszych stadiów przełyku Barretta, a także stadiów późniejszych.

Zabieg leczenia metodą HALO wykonuje się głównie u chorych ze stwierdzoną w badaniu histopatologicznym dysplazją niskiego lub wysokiego stopnia. W kwalifikacji chorego do zabiegu oprócz wyniku badania histopatologicznego bierze się pod uwagę opis samego badania endoskopowego – ocenę makroskopową zmian. Stwierdzenie bowiem jakichkolwiek zmian śluzówkowych (polipy, uwypuklenia itp.) wymaga wykonania łączonego zabiegu metodą HALO i resekcji błony śluzowej (tzw. mukosektomia). Duża przepuklina rozworu przełykowego może również wpływać na wyniki leczenia. Dlatego tak ważna jest ocena wszystkich tych wyników badań przed ewentualną klasyfikacją do leczenia.

TERAPIA FOTODYNAMICZNA

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest wskazana wyłącznie w leczeniu stanów ostrzejszych przełyku Barretta, zwłaszcza dysplazji wysokiego stopnia i wczesnego stadium raka. Lek wrażliwy na światło jest podawany na 24 do 48 godzin przed wykonaniem endoskopii. Lek powoduje, że zmieniona chorobowo tkanka staje się wrażliwa na światło lasera. Podczas endoskopii światło lasera jest doprowadzane do przełyku Barretta przez cewnik. Metoda ta ma potencjał w przypadku niektórych pacjentów z zaawansowanym przełykiem Barretta, jednak inne metody leczenia (RFA i endoskopowa resekcja śluzówki) są bardziej preferowane w ostatnich latach, ponieważ są bezpieczniejsze i bardziej skuteczne.

Znany też wyniki próby zastosowania terapii fotodynamicznej z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego, jako fotouczulacza u chorych z przełykiem Barretta. W kilkuletniej obserwacji, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, terapia fotodynamiczna okazała się bezpieczna i skuteczna w niszczeniu nabłonka o niskim stopniu dysplazji^(16,17).

KRIOTERAPIA

Krioterapia wykorzystuje rozpylenie bardzo zimnego płynu lub gazu na zmienioną chorobowo śluzówkę przełyku. Dotychczas brak jest dowodów klinicznych dotyczących tej metody leczenia. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie można właściwie ocenić zdolności krioterapii do uzyskania trwałej regeneracji metaplastycznej błony śluzowej do nabłonka wielowarstwowego płaskiego o prawidłowym wyglądzie u pacjentów w którymkolwiek stadium przełyku Barretta. Potrzebne są dalsze badania z długim okresem obserwacji.

ROLA ENDOSKOPOWYCH METOD LECZENIA U CHORYCH Z PRZEŁYKIEM BARRETTA^(1,11,15,19)

W leczeniu przełyku Barretta chodzi głównie o przywrócenie prawidłowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego we wszystkich miejscach, w których doszło do metaplazji jelitowej. Cel ten próbuje się osiągnąć za pomocą różnych technik endoskopowych:

- Celem endoskopowej terapii eradykacyjnej jest usunięcie całego nabłonka Barretta, aby zapobiec rozwinięciu się raka. Całkowita eradykacja wydaje się skuteczniejsza niż usuwanie tylko ograniczonych obszarów dysplazji w nabłonku Barretta. Drugim celem leczenia eradykacyjnego jest odtworzenie nabłonka płaskiego o prawidłowym wyglądzie na całej długości przełyku, bez wysp metaplazji jelitowej ukrytych pod powierzchnią błony śluzowej. RFA może prowa-

dzić do osiągnięcia tego celu u dużego odsetka pacjentów w każdym stadium przełyku Barretta. Dane wskazują, że odtworzony nabłonek płaski może się utrzymywać do 5 lat. Nie ma danych z badań, które wskazywałyby, że endoskopowe leczenie eradykacyjne, w tym RFA i krioterapia, skuteczniej zmniejsza ryzyko raka albo jest bardziej opłacalne niż długotrwały nadzór endoskopowy u chorych z przełykiem Barretta bez dysplazji.

- U chorych z dysplazją niskiego stopnia RFA prowadzi do odtworzenia nabłonka płaskiego o prawidłowym wyglądzie w >90% przypadków. U chorych z dysplazją wysokiego stopnia RFA zmniejsza ryzyko progresji do raka przełyku, co wykazano w badaniu z randomizacją, w którym w grupie kontrolnej wykonywano zabieg pozorowany. Również w kilku badaniach bez grupy kontrolnej stwierdzono u dużego odsetka chorych zmniejszenie częstości rozwoju raka oraz trwałe odtworzenie nabłonka płaskiego. RFA i PDT nie porównywano bezpośrednio w badaniach, ale wydaje się, że RFA jest co najmniej równie skuteczna i powoduje mniej poważnych skutków niepożądanych niż PDT.
- Podkreślenia wymaga brak wystarczającego uzasadnienia dla leczenia endoskopowego pacjentów bez dysplazji oraz z niewielkim stopniem dysplazji. W tej grupie ryzyko progresji do raka jest małe. Natomiast z leczeniem endoskopowym wiąże się ryzyko powikłań, na przykład zwężenia przełyku, które wprawdzie jest niewielkie, ale musi być brane pod uwagę. Wydaje się, że leczenie takich pacjentów powinno odbywać się w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu takich chorób.

Najważniejsze zalecenia AGA w postępowaniu z chorymi z przełykiem Barretta to⁽¹¹⁾:

1. nadzór endoskopowy u wszystkich pacjentów z przełykiem Barretta;
2. przewlekłe leczenie IPP (uwzględniające wskazania kliniczne);
3. usuwanie metodą EMR ognisk dysplazji związanych z widocznymi endoskopowo nieregularnościami błony śluzowej;
4. leczenie endoskopowe dysplazji wysokiego stopnia.

CHIRURGICZNE USUNIĘCIE (WYCIĘCIE) PRZEŁYKU

Większość chorych z przełykiem Barretta i dysplazją wysokiego stopnia (70-80%) można skutecznie leczyć endoskopowo. Obserwujemy też mniejszą chorobowość po zastosowaniu endoskopowych metod ablacyjnych w stosunku do leczenia operacyjnego. Niekiedy jednak przełyk Barretta prowadzi do rozwoju nowotworu, a wówczas konieczne może okazać się chirurgiczne usunięcie przełyku, aby uniknąć rozwoju raka. Zabieg ten, zwany ezofagektomią, polega na usunięciu

przełyku oraz górnej części żołądka. Następnie żołądek podciągany jest do góry i łączony z pozostałym, normalnym odcinkiem przełyku lub gardła, przez co wytwarza się „nowy” przełyk. Ponieważ jest to bardzo poważna operacja, niesie ze sobą znaczące ryzyko powikłań. Historycznie operacja była stosowana przy pewnych nienowotworowych stadiach przełyku Barretta (dysplazji wysokiego stopnia) – podejmowano w ten sposób wysiłki, aby uniknąć operowania w bardziej zaawansowanych stadiach tej choroby. Jednakże w ciągu ostatnich 5 lat większość pacjentów z dysplazją wysokiego stopnia, a nawet wczesnym stadium raka poddaje się raczej terapii endoskopowej niż zabiegom chirurgicznym. Chorych z przełykiem Barretta, z dysplazją wysokiego stopnia lub z rakiem śródna-błonkowym, u których rozważa się wycięcie przełyku, należy kierować do ośrodków chirurgicznych specjalizujących się w leczeniu raka i dysplazji wysokiego stopnia w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Najpoważniejszym, jednak nie jedynym powikłaniem przełyku Barretta jest ciąg zdarzeń prowadzących do powstania gruczolakoraka. W przebiegu przełyku Barretta występują także owrzodzenia zlokalizowane w obrębie lub na pograniczu nabłonka gruczołowego i wielowarstwowego płaskiego (tzw. owrzodzenia brzeżne). Włóknienie będące następstwem tych owrzodzeń może prowadzić do zwężenia przełyku. W wypadku owrzodzeń na podłożu metaplastyki jelitowej skuteczne jest leczenie zachowawcze z użyciem inhibitorów pompy protonowej. W przypadku zwężeń konieczne bywa poszerzenie ich balonem ciśnieniowym^(1-3,14,20).

CHEMOPREWENCJA

Rak gruczolowy przełyku powstaje w miarę kumulowania się zmian genetycznych, którym kolejno towarzyszą metaplastyka jelitowa, dysplazja nabłonka i rak. Badając ekspresję COX-2, Shirvani i wsp. stwierdzili, że jest ona większa w wycinkach z przełyku Barretta i raka niż w prawidłowej błonie śluzowej przełyku i dwunastnicy⁽²⁰⁾. Wyniki tej pracy wskazują na potrzebę oceny chemoprewencyjnego działania inhibitorów COX-2 w przełyku Barretta. Zanim to nastąpi, powinniśmy korzystać z innych sposobów leczenia (np. zastosowanie ASA), zwłaszcza we wczesnych fazach procesu nowotworowego.

Koncentrując się na zagrożeniu onkologicznym u pacjentów z przełykiem Barretta, nie należy zapominać, że często mają oni nadwagę lub otyłość i zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, czego wpływ na umiarkowanie w tej grupie pacjentów jest większy niż wpływ raka przełyku. Stąd w stanowisku AGA z 2012 roku znalazło się silne zalecenie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i ustalenia wskazań do profilaktycznego stosowania ASA^(9,13).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Choroby przelyku. W: Dąbrowski A. (red.): Gastroenterologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 10-28.
2. Fuci S.: Gastroenterologia. W: Fauci A., Braunwald E., Kasper D. (red.): Interna Harrisona. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009: 2070-2075.
3. Maratka Z: Endoskopia przewodu pokarmowego. Diagnostyka różnicowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 28-34.
4. Riddell R.H.: The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis", and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20 suppl. 1: S31-S50.
5. Yamada T: Podręcznik Gastroenterologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 255.
6. Hvid-Jensen F, Pedersen L., Drewes A.M. i wsp.: Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1375-1383.
7. Coleman H., Bhat S., Johnston B.T. i wsp.: Tobacco smoking increases the risk of high-grade dysplasia and cancer among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012; 142: 233-240.
8. Cook M.B., Shaheen N.J., Anderson L.A. i wsp.: Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012; 142: 744-753.
9. Hattori S., Muto M., Ohtsu i wsp.: EMS as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemioradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 65-70.
10. Desai T.K., Krishnan K., Samala N. i wsp.: The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012; 61: 970-976.
11. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. i wsp.: American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-e52.
12. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F. i wsp.: Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J. Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1049-1057.
13. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. i wsp.: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
14. Tran T., Spechler S.J., Richardson P., El-Serag H.B.: Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 102-109.
15. Endo M., Yoshino K., Kawano T. i wsp.: Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis. Esophagus* 2000; 13: 125-129.
16. Ackroyd R., Brown N.J., Davis M.F. i wsp.: Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47: 612-617.
17. Krishnadath K.K., Wang K.K., Taniguchi K. i wsp.: Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 624-630.
18. Nijhawan P.K., Wang K.K.: Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 52: 328-332.
19. Kahrilas P.J.: The problems with surveillance of Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1437-1438.
20. Shirvani V.N., Ouatu-Lascar R., Kaur B.S. i wsp.: Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000; 118: 487-496.