

Thomas G. Zimmerman, DO

## Gyakori kérdések a Barrett-nyelőcsőről

Kommentár: Dr. Rosztóczy András

A Barrett-nyelőcső rákelőző állapot, leggyakrabban krónikus refluxos tünetek talaján alakul ki. Ma is vitatott kérdés a kezelés módja, az endoszkópos szűrő- és ellenőrző vizsgálatok szükségessége. Valószínűbb a nyelőcsőrák kialakulása, ha a diszplázia súlyos fokú, vagy ha a Barrett-nyelőcső hosszú szakaszt érint. Endoszkópos szűrést kell mérlegelnünk, ha több kockázati tényező is jelen van. A súlyosan diszpláziás léziókat endoszkópos úton ki kell iktatni, a diszpláziával nem járó Barrett-nyelőcső állapotát követni kell. Enyhe diszplázia esetén választható a monitorozás vagy az endoszkópos eradikáció. Nincs bizonyíték a savas refluxot mérséklő gyógyszeres vagy sebészi kezelés rákmegelőző hatékonyságára.

**Kulcsszavak:** BARRETT-NYELŐCSŐ, DISZPLÁZIA, ENDOSZKÓPOS BEAVATKOZÁSOK, ENDOSZKÓPOS NYÁLKAHÁRTYA-RESZEKCIÓ, FOTODINÁMIÁS KEZELÉS, GASZTROÖZOFAGEÁLIS REFLUX BETEGSÉG (GORB), METAPLÁZIA, ÖZOFAGEKTÓMIA, PROTONPUMPAGÁTLÓK, RÁDIÓFREKVENCIAI ABLÁCIÓ, RÁKELŐZŐ ÁLLAPOT, REFLUXOS TÜNETEK

Az először Norman Barrett brit mellkassebész által 1950-ben leírt<sup>1</sup> Barrett-oesophagus a disztális nyelőcső rákelőző állapota (metapláziája), melyben a normális laphám helyét hengerhámsejtek foglalják el<sup>2</sup> (1. ábra). A metapláziát leggyakrabban a savas gyomornedv indítja el, ha a nyelőcső alsó záróizmának elégtelen működése miatt visszaáramlik a gyomorból a nyelőcsőbe.<sup>3</sup> Az évek során a Barrett-nyelőcső az esetek kis hányadában nyelőcső-adenokarcinómává alakul át.

### Gyakori-e a Barrett-nyelőcső, és melyek a kockázati tényezői?

Különböző becslések szerint a Barrett-nyelőcső prevalenciája az általános népességben 1,2–1,6%.<sup>4,5</sup> Sok olyan beteg, akinél Barrett-nyelőcsövet állapítanak meg, korábban refluxot panaszolt, de a Barrett-



Illusztráció: SHUTTERS TOCK

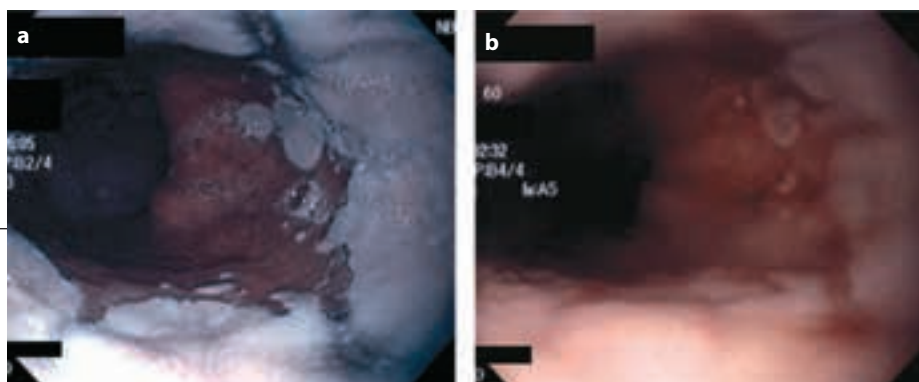
nyelőcső csak a gasztroözofageális reflux betegségben (GORB) szenvedők kis hányadánál alakul ki. Kockázati tényezői: krónikus refluxos tünetek, dohányzás, kaukázusi rassz, férfi nem, előrehaladott életkor (általában >50 év), rekeszsérv, elhízás.<sup>6–8</sup> Két vagy több ilyen kockázati tényező fennállása esetén szignifikánsan nagyobb a Barrett-nyelőcső kialakulásának kockázata.<sup>9</sup>

### A bizonyítékok összefoglalása

A GORB gyakori állapot, az USA-ban naponta több mint 25 millióan tapasztalnak gyomorégést.<sup>10</sup> Egy újabb amerikai felmérés szerint a lakosság csaknem 35%-a szenved refluxos tünetektől valamikor élete folyamán.<sup>11</sup> Ha az érintett terület nagyobb (hosszú szegmensű Barrett-oesophagus), akkor nagyobb a nyelőcső-adenokarcinóma kialakulásának kockázata.<sup>12</sup>

Egy 26 vizsgálatot felölelő metaanalízis szerint refluxos tünetek jelenlétében szignifikánsan nagyobb valószínűséggel áll fenn hosszú szegmensű Barrett-nyelőcső (esélyhányados: 4,9; 95%-os MT: 2,0–12), de a rövid szegmensű Barrett-nyelőcsőre hasonló összefüggés nem érvényes (esélyhányados: 1,1).<sup>13</sup> Több eset-kontroll vizsgálat adatai arra utalnak, hogy közvetlen kapcsolat van a dohányzás és a Barrett-nyelőcső között: 30–45 csomagévnnyi dohányzás után a betegség kialakulásának esélyhányadosa 2,0 (95%-os MT: 1,2–3,3).<sup>14</sup> Amerikában a Barrett-nyelőcső kialakulására nézve fokozottan veszélyeztetettek a fehér bőrűek (a latin-amerikaiakkal és az afroamerikaiakkal szemben), valamint a rekeszsérvben szenvedők, a férfiak és az elhízottak – utóbbiakhoz 2 és 4 közötti esélyhányados tartozik.<sup>6–8</sup> A tünetek együttes jelentkezése szintén növeli a diagnózis valószínűségét. Így pl. azokra az elhízott felnőttekre, akik savas refluxról számolnak be, 34,4 az esélyhányados (95%-os MT: 6,3–188), tehát jóval nagyobb, mint azokra, akiknél csak reflux áll fenn (esélyhányados: 9,3; 95%-os MT: 1,4–62,2).

**1. ábra.** Barrett-oesophagus endoszkópos felvétele. A hagyományos fehér fényű endoszkópiával (a) összehasonlítva a keskeny sávú felvétel (b) fölerősíti a felületi nyálkahártya- és érmintázatokat, ezzel fokozza a neoplázia endoszkópos kimutatásának szenzitivitását és specifitását



Ugyancsak nagy a Barrett-oesophagus valószínűsége, ha a savas refluxról beszámoló beteg dohányzik is (esélyhányados: 51,4; 95%-os MT: 14,1–188).<sup>9</sup>

Évről évre sok tünetmentes betegről derül ki, hogy Barrett-oesophagusban szenved. Egy svédországi vizsgálatban véletlenszerűen választottak ki ezer embert az általános népességből a felső tápcsatorna endoszkópos vizsgálatára, átlagéletkoruk 53 év volt, a felük volt nő.<sup>4</sup> A Barrett-nyelőcső prevalenciáját a teljes csoportban 1,6%-nak találták, de 2,3%-nak a tünetekről beszámoló és 1,2%-nak a tünetmentes betegek között. Egy újabb olaszországi vizsgálatban a betegek 1,3%-ánál találtak Barrett-oesophagust, és 46,2%-uk mondta tünetmentesnek magát.<sup>5</sup>

### Milyen a hosszú távú prognózis kezelés nélkül?

Összességében kicsi annak abszolút kockázata, hogy a Barrett-nyelőcső özofageális adenokarcinómává alakul-

jon át (éves incidencia: 0,12–0,33%).

Ha a betegség hosszabb szegmenst érint, illetve ha súlyosabb fokú a diszplázia, akkor nagyobb a dagangatos progresszió veszélye.

### A bizonyítékok összefoglalása

Egy 57 vizsgálatra és 11 434 betegre (összesen 58 547 betegév) kiterjedő metaanalízisben az oesophagus adenokarcinómájának éves incidenciáját 0,33%-nak találták diszpláziával nem járó Barrett-nyelőcső esetén (illetve 0,19%-nak a rövid szegmensű esetekben).<sup>15</sup> Egy dániai kohorszvizsgálatban több mint 11 000 Barrett-beteget követtek 5,2 éven át.<sup>16</sup> A rákos esetek mintegy kétharmadára a követés első évében derült fény, valószínűleg azért, mert a kiindulási endoszkópos vizsgálat során nem ismerték fel a rákot vagy elvették a biopsziás mintavételt. Az első évben földerített

özofageális adenokarcinómák kizárása után az elrákosodás incidenciája már csupán 0,12% volt évente. Gyakrabban alakult ki adenokarcinóma akkor, ha a kiindulási vizsgálat enyhe diszpláziát állapított meg, mint a diszplázia nélküli esetekben (5 vs. 1 eset 1000 betegévre). Az általános népességgel összehasonlítva az oesophagus-adenokarcinóma kialakulásának relatív kockázata 11,3 volt.<sup>16</sup>

Az adenokarcinómába való progresszió valószínűsége sokkal nagyobb akkor, ha súlyos a diszplázia: ilyenkor a progressziós ráta 42 eset/1000 személyév (a beszámolóban közölt 4,2/100 személyév adatból extrapolálva).<sup>17</sup> Egyéb kockázati tényezők: hosszabb szegmentum érintettsége (relatív kockázat: 2 cm-en túl centiméterenként 1,1), 10 évnél hosszabb ideje fennálló tünetek, diszplázia jelenléte és özofagitisz jelenléte.<sup>12</sup>

## Főbb gyakorlati ajánlások és evidenciaszintjük

Ajánlás	Szint	Hivatkozás
A betegség endoszkópos szűrésére csak akkor van szükség, ha a Barrett-nyelőcső több kockázati tényezője is fennáll	C	18
Endoszkópos ellenőrzést ajánlanak azoknak a betegeknek, akiknél a Barrett-nyelőcső diszplázia nélkül van jelen, vagy csak kismértékű diszpláziával jár együtt	C	16
Az endoszkópos eradikáció (pl. rádiófrekvenciás abláció, fotodinámiás terápia, endoszkópos nyálkahártya-reszekció) előnyben részesítendő az ellenőrzéssel szemben a súlyos diszpláziával járó Barrett-oesophagus eseteiben	C	20

A: kifogástalan minőségű betegközpontú vizsgálatok egybehangzó eredményei; B: nem kifogástalan minőségű vagy nem egybehangzó betegközpontú vizsgálatok eredményei; C: szakmai konszenzus, betegségek központi vizsgálatok eredményei, általános gyakorlat vagy esetsorozat

**1. táblázat.** Ajánlások a Barrett-nyelőcső endoszkópos szűrésére és ellenőrzésére

Indikációk	American College of Gastroenterology <sup>18</sup>	American College of Physicians <sup>19</sup>	American Gastroenterological Association <sup>20</sup>	American Society for Gastrointestinal Endoscopy <sup>21</sup>
GORB alarmírozó jelekkel* vagy protonpumpagátló-kezelés mellett is perisztaltó tünetekkel	Endoszkópia	Endoszkópia	Endoszkópia	Endoszkópia
GORB és több kockázati tényező	A nagy kockázatú betegek vizsgálatában személyre szabva alkalmazandó az endoszkópia	Mérlegeljük az endoszkópiát	Endoszkópos szűrés (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidenciák alapján)	Mérlegeljük az endoszkópiát
GORB van, de nincs egynél több kockázati tényező	Az endoszkópia nem ajánlott	Az endoszkópia nem ajánlott	Az endoszkópia nem ajánlott	Az endoszkópia nem ajánlott
Diszplázia	Ha nincs: kétszer az első évben, majd 3 évenként Ha enyhe: 6 havonta, majd évente, amíg nem lesz egymás után két teszt negatív Ha súlyos (és nem eradikálják): 3 havonta	Ha nincs: legfeljebb 3–5 évenként Ha van: gyakrabban	Ha nincs: 3–5 évenként Ha enyhe: 6–12 havonta Ha súlyos (és nem eradikálják): 3 havonta	Ha nincs: az első évben kétszer, majd 3 évenként, amíg nincs progresszió Ha enyhe: 6–12 havonta, majd évente Ha súlyos (és nem eradikálják): 3 havonta

GORB: gastroözofoageális reflux betegség

\*Alarmírozó jelek: testsúlycsökkenés, anémia, vérzésre vagy elzáródásra utaló jelek, diszfágia, megfelelő protonpumpagátló kezelés mellett is fennmaradó tünetek

Irodalmi adatok<sup>18–21</sup> alapján

## Mikor kell szűrővizsgálatot végezni?

A bizonyítékokon alapuló irányelvek nem támogatják a Barrett-nyelőcső rutinszerű szűrővizsgálatát. Alarmírozó jelek esetén a refluxos betegeket endoszkópos vizsgálatra kell utalni. Mérlegelhető a szűrővizsgálat elvégzése a Barrett-nyelőcső több kockázati tényezőjének fennállásakor.

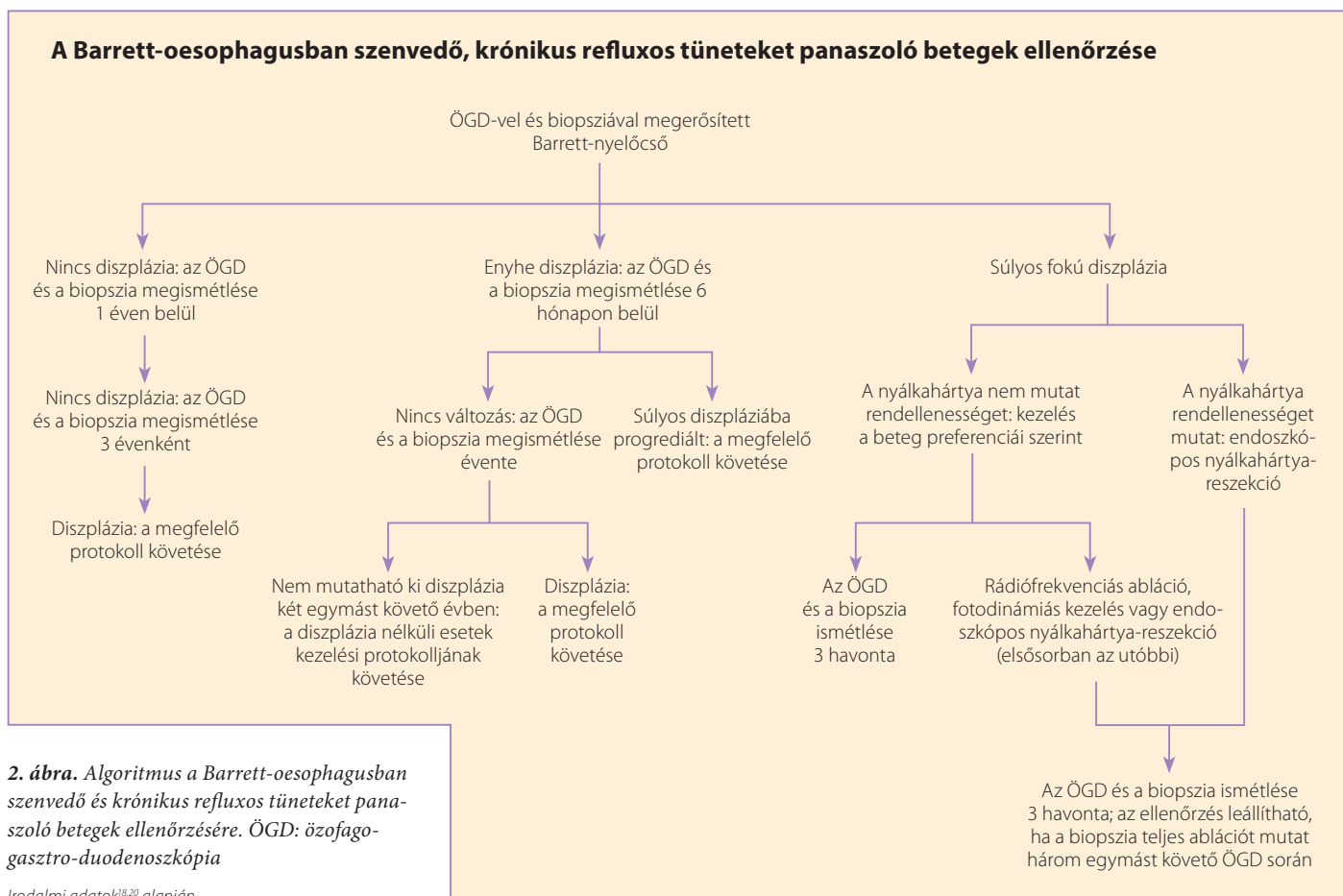
### A bizonyítékok összefoglalása

Bár a Barrett-nyelőcső összefüggésbe hozható az oesophagus adenokarcinómájának kialakulásával, véletlen besorolásos klinikai vizsgálatokban nem határozták meg az endoszkópos szűrésnek a mortalitásra gyakorolt hatását.

Legújabb irányelveiben az American College of Physicians (ACP), az American College of Gastroenterology

(ACG) és az American Gastroenterological Association (AGA) a GORB-ban szenvedők nagy számára, a nyelőcső adenokarcinómájának más rákos daganatokhoz képest csekély gyakoriságára, valamint az endoszkópia invazív és költséges voltára hivatkozva nem ajánlja a rutinszerű szűrés bevezetését (1. táblázat).<sup>18–21</sup> Egy 2011-es elemzésben az endoszkópos szűrés a szűrés és ellenőrzés mellőzésével összehasonlítva 115 664 USA-dollárra becsülték egy életminőséggel korrigált életév megnyerésének költségét.<sup>22</sup> Ugyanebben a vizsgálatban arra a következtetésre jutottak, hogy 654%-kal kellene növekednie a nyelőcső-adenokarcinóma incidenciájának ahhoz, hogy az inkrementális költséghatékonysági együttható 50 000 dollár/1 életminőséggel korrigált életév alá csökkenjen.

Az ACP/ACG/AGA irányelvei abban az esetben ajánlják a refluxos betegek endoszkópos vizsgálatát, ha alarmírozó tünetek vannak jelen (pl. fogyás, anémia, vérzésre vagy elzáródásra utaló jelek, diszfágia, illetve megfelelő protonpumpagátló kezelés ellenére is fennmaradó tünetek). Emellett mérlegelendőnek tartják az endoszkópiát a Barrett-nyelőcső több kockázati tényezőjével terhelt betegek, közülük is főként az 50 éven felüliek számára. A refluxra utaló tüneteket önmagukban egyik irányelv sem tartja elegendő oknak az endoszkópos vizsgálat rutinszerű elvégzésére.<sup>18–20,23</sup> Ha az endoszkópos szűrővizsgálat nem mutatott ki Barrett-oesophagust, újabb szűrővizsgálatra vagy ellenőrzésre csak a tünetek jelentős megváltozása esetén van szükség.

**A Barrett-oesophagusban szenvedő, krónikus refluxos tüneteket panaszoló betegek ellenőrzése**

**2. ábra.** Algoritmus a Barrett-oesophagusban szenvedő és krónikus refluxos tüneteket panaszoló betegek ellenőrzésére. ÖGD: özofago-gasztro-duodenoszkópia

Irodalmi adatok<sup>18,20</sup> alapján

## Mikor kell endoszkópos ellenőrzést végezni?

Az ellenőrző endoszkópos vizsgálat elvégzésére diszplázia nélküli Barrett-oesophagus esetén 3–5 évenként, enyhe diszplázia esetén 6–12 havonta, súlyos diszplázia esetén – amíg meg nem történik az eradikáció – 3 havonta ajánlatos sort keríteni.

### A bizonyítékok összefoglalása

A Barrett-betegek endoszkópos ellenőrzésével kapcsolatban nem történtek véletlen besorolásos vizsgálatok. Egy nemrég közzétett költség-hatékonysági elemzés alapján a súlyosan diszpláziás betegek 3 havonkénti endoszkópos ellenőrzésének és rádiófrekvenciás ablációjának inkrementális költség-

hatékonysági együtthatója 16 348 euró (kb. 22 000 USA-dollár)/1 életminőséggel korrigált, megnyert életév.<sup>24</sup> A diszplázia nélküli és az enyhe diszpláziával járó Barrett-oesophagust a rákba való progresszió viszonylagos lassúsága miatt rendszerint sorozatos endoszkópos vizsgálatokkal és biopsziákkal követik.

A diszplázia nélküli vagy csak enyhe diszpláziával járó esetekben egy éven belül újabb endoszkópos vizsgálatra van szükség, mert az első endoszkópos vizsgálatkor rejtve maradt a rák, illetve a nem megfelelő mintavétel lehetősége miatt az ismételt vizsgálat viszonylag gyakran tár fel adenokarcinómát.<sup>16,18,21</sup> A továbbiakban sok ajánlás szerint nem szükséges évente ismételnit az endoszkópos

ellenőrzést, mert a nem diszpláziás oesophagus neopláziás progressziójának incidenciája kicsi (1 eset/1000 személyév<sup>16</sup>) – elegendő 3–5 évenként elvégezni az endoszkópiát.<sup>19,20</sup> Enyhe diszplázia esetén a neopláziás progresszió nagyobb rátája (5,1 eset/1000 személyév<sup>16</sup>) miatt ajánlatos valamilyen gyakrabban végezni az endoszkópos ellenőrzést. E betegek számára az AGA és az American Society for Gastrointestinal Endoscopy az első évben 6 havonta, majd pedig évente ismételt endoszkópiát ajánl, hacsak a diszplázia foka nem változik.<sup>20,21</sup> A súlyos diszplázia jelenti a legnagyobb kockázatot a neopláziás progresszió tekintetében (az ötéves kockázat több mint 30%<sup>18</sup>), és a legtöbb irányelv szerint ilyen esetben 3 ha-



vonta kell ismételni az endoszkópiát, ha a beteg nem egyezik bele az eradikációs kezelésbe, vagy ha azt más okból halasztani kell.<sup>18,20,21</sup> A 2. ábrán bemutatott ellátási algoritmus összhangban van a fenti ajánlásokkal.<sup>18,20</sup>

## Mi a legjobb kezelés?

A súlyos diszpláziával jellemzett léziókat a nyelőcső-karcinóma kialakulásának nagyobb veszélye miatt általában eradikálni kell. A nyálkahártyában talált kóros eltéréseket, pl. a vizsgálat során talált fekélyeket és csomókat, endoszkópos úton reszekálni kell diagnózis és stádiummeghatározás céljából. Az endoszkópos módszereket rendszerint előnyben részesítjük az invazív özofagektómiával szemben.

### A bizonyítékok összefoglalása

**Gyógyszeres kezelés.** Protonpumpagátlókkal történő hosszú távú savcsökkentő kezeléssel visszaszoríthatók a refluxos tünetek. Bár egyes retrospektív kohorszvizsgálatokban azt találták, hogy a protonpumpagátló kezelés szignifikánsan csökkenti a diszplázia kialakulását Barrett-betegek körében,<sup>25</sup> nincs bizonyíték arra, hogy szignifikánsan késleltetné vagy megelőzné a rákba való progressziót.<sup>18</sup>

**Műtét.** A múltban a nagyfokú diszpláziával járó Barrett-nyelőcső ajánlott kezelése az özofagektómia volt, mert a rákos átalakulásra hajlamos léziók eltávolításának ez a legbiztosabb módja.<sup>26</sup> Ez az invazív beavatkozás azonban az idős vagy más betegségben is szenvedő betegek egy része számára nem elviselhető, ezért manapság a legtöbbjük endoszkópos kezelésben részesül. Korábbi vizsgálatok alapján a fundoplikációnak is szerepet tulajdonítottak a savas reflux mérséklésében,<sup>27</sup> de az újabb, hosszabb

tartamú tanulmányok azt mutatták, hogy ez a beavatkozás nem csökkenti szignifikánsan az oesophagus adenokarcinómájának incidenciáját.<sup>18</sup>

**Endoszkópos beavatkozások.** Az endoszkópos beavatkozások sokkal kevésbé invazívak, mint az özofagektómia, és a súlyos diszplázia legjobb terápiáját jelentik.<sup>28</sup> Az ajánlott beavatkozások a fotodinámiai kezelés, a rádiófrekvenciás abláció és az endoszkópos nyálkahártya-reszekció.<sup>20</sup>

A fotodinámiai kezelést azt jelenti, hogy valamilyen szisztémás fényérzékenyítő anyag bevétele után endoszkópos módszerrel lézersugaraknak teszszük ki a léziót. Egy véletlen besorolásos, prospektív, kontrollcsoportos vizsgálatban (n=208) a fotodinámiai kezeléssel az esetek 78%-ában érték el a súlyos diszplázia ablációját, és a beavatkozás 38%-os abszolút csökkenést hozott az adenokarcinóma előfordulásában a csak protonpumpagátlóval végzett kezeléssel összehasonlítva ( $p < 0,0001$ ).<sup>29</sup> A fotodinámiai terápia az egyetlen olyan kezelés, amelyről bebizonyosodott, hogy szignifikánsan csökkenti a Barrett-oesophagusban szenvedők rákos megbetegedésének kockázatát.<sup>18</sup> Ugyanakkor a nemkívánatos hatásai is számottevők: a betegnek kerülnie kell a napfényt a bőrön kialakuló fotoszenzitivitási reakciók lehetősége miatt, és az esetek 33%-ában szűkületek is kialakulnak.<sup>30</sup>

A léziók endoszkópos nyálkahártya-reszekciója lehetővé teszi a diagnózist és a kezelést. Ajánlják a módszert a neoplázia T-stádiumának meghatározására a nyálkahártya rendellenességének kimutatása után. A komplett válasz gyakorisága 76–100%, de a beavatkozásnak jelentős szövődményei lehetnek, így pl. szűkületek alakulhatnak ki (akár az esetek 50%-ában), illetve vérzés vagy perforáció léphet fel.<sup>28,31</sup>

Újabb tanulmányok szerint kiváló eredményeket lehet elérni rádiófrekvenciás ablációval. A kezelés során gyűrű-elektrodokkal ellátott 3 cm-es hengeres ballont helyeznek a lézióra a Barrett-nyálkahártya hőenergiával történő preferenciális ablációja érdekében.<sup>32</sup> A rádiófrekvenciás abláció különösen akkor hatásos, ha diszplázia is kimutatható. Egy nemrég publikált metaanalízis szerint az esetek 91%-ában sikerült teljes mértékben eradikálni a diszplázias nyálkahártyát.<sup>28,33</sup> Ilyen kezelés után sokkal ritkább (7,6%) a szűkületek kialakulása is az endoszkópos nyálkahártya-reszekcióval összehasonlítva.<sup>34</sup> A jelek szerint igen kedvező klinikai hatás és szövődményprofil miatt a rádiófrekvenciás ablációt többen a nem diszplázias léziók kezelésére is ajánlják.<sup>35</sup> Az újabb adatok azonban azt mutatják, hogy a diszplázia nélküli Barrett-oesophagus kezelésében a módszer nem költséghatékony az adenokarcinómába való progresszió kisebb kockázata miatt.<sup>36</sup>

A folyékony nitrogén permetezésével történő endoszkópos krioblációt mint alternatív módszert ajánlották a súlyos diszpláziával járó Barrett-nyelőcső kezelésére. Egy újabb, kis esetszámú vizsgálat azt mutatta, hogy két-éves követés után a kezelt betegeknel 100%-ban a súlyos diszplázia komplett eradikációját állapították meg, és 84%-ban sikerült teljesen eradikálni a metapláziát.<sup>37</sup> Egyelőre mégsem ajánlják ezt a módszert első vonalbeli kezelésként, mert ehhez még nem áll rendelkezésre elegendő adat.<sup>20</sup>

**Életmód és étrend.** Nincs bizonyítékunk arra, hogy a Barrett-betegek számára előnyösek lennének a refluxos betegek számára ajánlott életmódbeli változtatások. Az alkoholfogyasztásról tudjuk, hogy oki szerepe van a nyelőcső laphámsejtes karcinómájának kialakulásában, de a mértékle-

tes alkoholfogyasztás az oesophagus-adenokarcinóma csökkent kockázatával jár együtt (esélyhányados: 0,63; 95%-os MT: 0,41–0,99).<sup>38</sup> A fogyasztott gyümölcsök és zöldségek mennyisége fordított összefüggést mutat az oesophagus-adenokarcinóma kockázatával, de arra nincs bizonyíték, hogy az ilyen étrendre való áttérés hatásos lenne az adenokarcinóma megelőzésében.<sup>39</sup>

**Az adatok forrásai.** Több keresés történt a PubMed-ben (Clinical Queries), a következő keresőkifejezésekkel: Barrett's, esophagus, screening, surveillance, endoscopies, treatment, risk factors, surveillance, biomarkers, adenocarcinoma. A keresés metaanalízisre, véletlen besorolások, kontroll-csoportos vizsgálatokra, klinikai vizsgálatokra és összefoglaló közleményekre irányult. A keresés kiterjedt még az Agency for Healthcare Research and Quality evidenciabeszámolóira, az Essential Evidence Plus-ra, a Cochrane-adatbázisra, valamint a DynaMed-re és az UpToDate-re. Keresési időpontok: 2012. január 3. és 2013. október 31. között.

**Nyilatkozat.** A szerző nem jelzett érdekütközést.

**COMMON QUESTIONS ABOUT BARRETT ESOPHAGUS** • VOL 89 / NO 2 / JANUARY 15, 2014 / AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Levelezési cím: tzimmerman@snch.org.  
Különlenyomatot a szerző nem küld

#### Irodalom:

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950;38(150):175–182
- Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;138(3):854–869
- Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010;362(15):1450]. *N Engl J Med* 2009;361(26):2548–2556
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129(6):1825–1831
- Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano- Monghidoro study. *Gut* 2008;57(10):1354–1359
- Winberg H, Lindblad M, Lagergren J, Dahlstrand H. Risk factors and chemoprevention in Barrett's esophagus – an update. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(4):397–406
- Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(1):30–34
- Andrici J, Tjo M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(3):415–431
- Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(11 pt 1):2481–2486
- Heidelbaugh JJ, Nostrant TT, Kim C, Van Harrison R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 2003;68(7):1311–1318
- Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(5):645–654
- Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106(7):1231–1238
- Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1729–1737
- Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012;142(4):744–753
- Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61(7):970–976
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365(15):1375–1383
- Verbeek RE, van Oijen MG, ten Kate FJ, et al. Surveillance and follow-up strategies in patients with high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a Dutch population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):534–542
- Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):788–797
- Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;157(11):808–816
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140(3):1084–1091
- Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al.; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):570–580
- Gupta N, Bansal A, Wani SB, Gaddam S, Rastogi A, Sharma P. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):610–624.e2
- Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, et al.; Standards of Practice Committee. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007;66(2):219–224
- Sikkema M, De Bekker-Grob EW, Kerkhof M, et al. Surveillance in a prospectively followed cohort of patients with Barrett esophagus in the Netherlands: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69(5):AB109–AB110
- El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebler M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1877–1883
- Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996;224(1):66–71
- Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007;246(1):11–21
- Dunbar KB. Endoscopic eradication therapy for mucosal neoplasia in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(4):446–453
- Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial [published correction appears in *Gastrointest Endosc*. 2006;63(2):359]. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):488–498
- Garud SS, Keilin S, Cai Q, Willingham FF. Diagnosis and management of Barrett's esophagus for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(4):227–238
- Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: from metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3780–3785
- Konda VJ, Waxman I. Endotherapy for Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2012;107(6):827–833
- Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1245–1255
- Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141(2):460–468
- Fleischer DE, Odze R, Overholt BF, et al. The case for endoscopic treatment of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2010;55(7):1918–1931
- Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012;143(3):567–575
- Gosain S, Mercer K, Twaddell WS, Uradomo L, Greenwald BD. Liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2013;78(2):260–265
- Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011;60(8):1029–1037
- De Ceglie A, Fisher DA, Filiberti R, Bianchi S, Conio M. Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: the role of diet [published correction appears in *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):242–245]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(1):7–16

## Kommentár

Gyakori kérdések a Barrett-nyelőcsőről

**K**özleményében G. Zimmermann áttekinti a kórképpel kapcsolatos legfontosabb ismereteket, kitérve az epidemiológia, a diagnózis és a gondozás sajátosságaira. Az elmúlt másfél évtizedben a Barrett-nyelőcső irányába forduló intenzív tudományos érdeklődés forrása a nyelőcső mirigyhámsejtes rákjának (adenokarcinóma) a nyugati országokban tapasztalt erőteljesen növekvő incidenciája.<sup>1</sup> Ugyanakkor azonban a széles körű kutatómunka ellenére a kórképpel kapcsolatos számos kérdés jelenleg is válaszra vár. Kommentáromban ezek közül emelem ki és mutatom be a mindennapi gyakorlat szempontjából legfontosabbakat az aktuális hazai ajánlások tükrében.

### Definíció

Barrett-nyelőcsövön a gasztroözofageális reflux betegség (GORB) speciális alcsoportját értjük, amelyre jellemző, hogy az özofago-gasztrikus junkció feletti többrétegű, el nem szarusodó laphám helyét rövidebb-hosszabb szakaszon specializált intesztinális hengerhám-metaplázia foglalja el. A kórkép definíciója a Norman Barrett nevéhez fűződő első leírása (1950) óta többször változott, és ma sem teljesen egységes. Az eredeti megfogalmazás szerint a Barrett-nyelőcső a legalább 3 cm hosszán az özofago-gasztrikus junkció fölél terjedő hengerhám-metapláziát jelentette (columnar lined oesophagus, CLO), függetlenül az elváltozás szövettani típusától. Az ezt követő fél évszázadban a kórkép definíálásával két irányelv mentén próbálkoztak.

Az egyik a karcinóma fokozott kockázatát helyezi a fókuszba, ilye-

nek az American Gastroenterological Association (AGA) ajánlásai (1997, 2011). Ezek a specializált intesztinális metaplázia (SIM) jelenlétéhez kötik a Barrett-nyelőcső fennállásának kimondását, amit azzal indokolnak, hogy ebből a szövettani formából alakul ki legtöbbször a nyelőcső-adenokarcinóma. Bár diszplázia és



**Dr. Rosztóczy András**

PhD. Egyetemi adjunktus, Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika

adenokarcinóma kialakulhat gasztrikus metapláziából is, ennek kockázatát elhanyagolhatónak tartják az intesztinális metaplázia esetében tapasztalható képest. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy már egyetlen kehelysejt (sőt, a kehelysejtre jellemző mucin) jelenlétének igazolása is ugyanazt a fokozott karcinómakockázatot jelenti, mint a teljes egészében specializált intesztinális hámstruktúrát tartalmazó metaplázia.

A másik gondolatmenet közelebb áll az eredeti megfogalmazáshoz, és az endoszkópos vizsgálat szemszögéből definiálja a kórképet. Ez figyelembe veszi, hogy a tükrözés során nem dönthető el teljes bizonyossággal a metaplázia típusa, hiszen a legnagyobb rákkockázatot jelentő specializált intesztinális metaplázia jelenlétét majd csak a biopsziás mintavétel és a szövettani

vizsgálat eredménye alapján lehet kimondani. Ezt tükrözi a 2006-ban megjelent ún. montreáli definíció, amely elhagyja a Barrett-nyelőcső kritériumrendszeréből a SIM jelenlétének szükségességét, és bevezeti az endoszkóposan feltételezett özofageális metaplázia (endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM) fogalmát. E rendszer elterjedése lehetőséget adott volna a metaplázia–diszplázia–karcinóma tengely egyes állomásainak szélesebb körű összehasonlító vizsgálatára, mely segítené az egyéb fókálisan jelenlevő metaplasztikus struktúrák klinikai és kórélettani jelentőségének megértését, tisztázását is.

Egyelőre azonban a kórkép kutatása csaknem teljes egészében az első (amerikai) definíció mentén szerveződik. Ez amellett, hogy eltekint a gasztrikus metapláziák részletes vizsgálatától, nem foglalkozik az intesztinális metaplázia esetén egyébként igen gyakran jelen levő jelentős szövettani diverzitás kórélettani és prognosztikai jelentőségével sem.<sup>2</sup>

### Epidemiológia, etiológia, természetes lefolyás

Magyarországon a Barrett-nyelőcső prevalenciájáról és incidenciájáról nem készült még átfogó, populáció szintű vizsgálat. A rendelkezésre álló adatok alapján azonban hazánkban még nem következett be a nyelőcső-adenokarcinóma előfordulásának a nyugati országokéhoz hasonló, látványos emelkedése. Így az is feltételezhető, hogy a prekancerózist jelentő Barrett-metaplázia előfordulása is ritkább, mint a nemzetközi statisztikák alapján várható. A korábbi európai és amerikai statisztikák a Barrett-nyelőcső előfordulási gyakoriságát a refluxbetegyek között 5%-ra, a teljes népességben belül pedig 1 és 2% közötti

értékre becsülték. A karcinóma kialakulásának valószínűségét pedig 1:200 betegévének (0,5%) tartották. Ezzel szemben a közelmúltban publikált dán vizsgálat ennél lényegesen alacsonyabb értéket talált, mindössze 0,12%-ot.<sup>3</sup>

A Barrett-nyelőcső kialakulásában a krónikusan fennálló gastroözofageális refluxnak alapvető jelentőséget tulajdonítanak, azaz a Barrett-nyelőcső kialakulása szempontjából a hosszú ideje fennálló GORB, illetve GORB-tünetek kockázati tényezőt jelentenek. Az is bizonyított tény, hogy SIM jelenlétekor súlyosabb fokú a komplex felső tápcsatornai motilitási zavar, és ennek következtében a savas és epés reflux is, mint az olyan esetekben, amikor nincs SIM a nyelőcsőben. Mindez még kifejezettebb akkor, ha az illető nyelőcsővében diszpláziás jelenségek is megfigyelhetők.<sup>4</sup> Ugyanakkor szembeütni jelenség, hogy a Barrett-nyelőcsőves betegek jelentős részének nincs típusos refluxtünete. A legutóbbi amerikai felmérés adatai szerint a kolonoszkópos szűrés kapcsán végzett gasztroszkópos vizsgálatokkal fehér férfiak körében 8,5%-nak találták a Barrett-nyelőcső előfordulási gyakoriságát.<sup>5</sup> Ráadásul a betegek kétharmad részének sosem volt refluxra jellemző tünete, vagyis a Barrett-nyelőcső valódi előfordulási gyakorisága akár háromszorosa is lehet annak, amit szimptomatikus GORB esetén felderítenek. Mivel a néma GORB okozta Barrett-nyelőcső csak endoszkópos vizsgálatokkal ismerhető fel, ezért fontos a kockázati tényezők – fehér rassz, férfi nem, túlsúly, diabetes mellitus, dohányzás, diétás faktorok – ismerete.<sup>6,7</sup>

A követéses vizsgálatok eredményei alapján az adenokarcinómák jelentős részére a követés első évében derül fény.<sup>3,8</sup> Ez elsősorban a Barrett-metapláziának a tulajdonságával

magyarázható, hogy egyidejűleg különböző kórszövettani súlyosságot reprezentáló metaplasztikus hámtérületek is jelen lehetnek a nyelőcsőben. Így endoszkóposan látható eltérés hiányában a random mintavétel nem biztos, hogy a legsúlyosabb kórszövettani stádiumban levő területről történik. Szintén holland szerzők munkájából derült ki, hogy a gyakorlott hisztológus által revideált szövettani eredmény csak az esetek 15%-ában erősítette meg a korábban nem centrumban kiadott „enyhe diszplázia” diagnózist. Ennek jelentősége abban állt, hogy a „valódi” enyhe diszpláziák esetében jóval nagyobb volt a progresszióra való hajlam. Míg a követés 9 éve alatt a „visszaminősített” esetekben csak 4,6%-ban, addig meg erősített diszplázia esetén ugyanennyi idő alatt 85%-ban alakult ki súlyos diszplázia vagy adenokarcinóma.<sup>9</sup> Ennek alapján ma azt mondhatjuk, hogy az adenokarcinóma kialakulásának kulcslépése az enyhe diszplázia megjelenése, hiszen 10 éven belül az ilyen esetek túlnyomó többségében kialakul a nyelőcső mirigyhámsejtes rákja.

#### **Diagnózis**

Mivel a Barrett-nyelőcső tünettana nem jellegzetes, és – legalábbis jelenleg – nem áll rendelkezésre specifikus laboratóriumi diagnosztikai marker sem, így a diagnózis felállításának és a prognózis becslésének egyetlen lehetséges eszköze az endoszkópos vizsgálat, illetve az ennek során vett biopsziás minták szövettani értékelése. Ezt a magyarországi gyakorlatban korszerű, nagy felbontású, fehér fényű endoszkópokkal és a Seattle-protokoll szerinti biopsziás mintavétellel végzik. Ez utóbbi a metapláziás hámból 2 centiméterenként 4 kvadránsból random biopszia vételét, valamint ezen kívül minden látható hámtérítés célzott biopsziáját jelenti.

Az endoszkópos vizsgálat során törekedni kell a metaplasztikus hámtérület minél pontosabb leírására, melynek alapját a Prága C&M klasszifikációs rendszer adja. Ennek segítségével a leleten megadandó a metaplasztikus terület körkörös (C) és maximális (M) hossza (centiméterben), valamint a lehető leghatározottabban le kell írni az összes látható izolált elváltozást is. Ezek alapján egy 7 cm maximális és 5 cm körkörös hosszúságú metaplázia a leleten C5M7-ként szerepel.

A hagyományos fehér fényű endoszkópos vizsgálat legnagyobb hátránya, hogy „szabad szemmel” látható elváltozások hiányában is állhat fenn korai adenokarcinóma. Ha a hám mélyebb rétegeiben vannak csak diszpláziás mirigyek, és még nem okoznak látható mértékű hámvastagodást, akkor ez endoszkópos megtekintéssel nem ismerhető fel. Ez teremtette meg az igényt az elmúlt évtizedekben újabb és újabb technikák kifejlesztésére, melyektől a korai rák felismerési esélyének javítását várták. A sor a különböző vitális festési eljárások (lugol, metilénkék, ecetsav, indigókármin) alkalmazásával kezdődött. Később a digitális technika fejlődése lehetővé tette a modern, nagy felbontású videoendoszkópok megjelenését. Emellett számos további technikai fejlesztésre is sor került: nagyító endoszkópia, különböző virtuális „festési” eljárások (narrow band imaging [NBI], intelligent color edoscopy [FICE] stb.), autofluoreszcenciás képalkotás (AFI), konfokális lézeres endomikroszkópia (CLE), ezek azonban többnyire nem, vagy legalábbis nem eléggé váltották be a hozzájuk fűzött reményeket.

A nagy felbontású fehér fényű endoszkópia még jelentősen javította a korai karcinóma felismerésének esélyét a megnövekedett felbontás követ-



keztében alkotott jóval részletgazdagabb kép révén. Az azóta megjelent módszerek azonban ezt már nem tudták szignifikánsan felülmúlni. Egyedül az AFI segített hozzá újabb, a fehér fényű endoszkópiával nem látott korai daganatok felismeréséhez, de ezek aránya igen alacsony (mindössze 2%-ban fordult elő más módszerrel nem azonosított adenokarcinóma), és a sok téves pozitív terület miatt a módszer rutinszerű alkalmazását egyelőre nem javasolják.<sup>10</sup> Nincs még végleges állásfoglalás a CLE esetében, de mivel a módszer legnagyobb előnye (a sejtszintű vizsgálat lehetősége) egyben a legnagyobb korlátját is jelenti (nincs lehetőség a teljes nyelőcsőfelszín átvizsgálására), jelen formájában biztosan nem fogja megoldani az endoszkópos diagnosztika problémáját. A többi felsorolt módszer is csak a már fehér fényű endoszkópiával azonosított területekről adott pontosabb (kontrasztosabb) képet.

Jelenleg úgy tűnik, hogy inkább a már azonosított eltérések kiterjedésének megítélésében várható majd tőlük diagnosztikus előny. Ezek alapján fogalmazódott meg a holland Barrett-munkacsoport kezdeményezésére a BORN (Barrett Oesophagus Related Neoplasia) projekt, mely abból indul ki, hogy a gyakorlott szem könnyebben és pontosabban ismeri fel az eltéréseket. Ezért az endoszkópos szakemberek oktatására helyezve a hangsúlyt próbálja fokozni a szubtilis léziók diagnosztizálásának eredményességét a jelenleginél sokkal hatékonyabb vizsgálmódszer megjelenéséig.

#### **A gondozás menete és a terápia lehetőségei**

A Barrett-nyelőcsöves beteg gondozásának, követésének, kezelésének célja az adenokarcinóma kialakulásának megelőzése, illetve minél korábbi stádium-

ban történő felismerése. Erre azért van szükség, mert amíg a nyálkahártyára lokalizálódó és nyirokcsomóáttétellel nem járó esetek gyakorlatilag 100%-ban gyógyíthatók, addig a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenésével az 5 éves túlélési esély drámaian, 30% alá csökken. E cél elérése érdekében más országokhoz hasonlóan Magyarországon is szakmai irányelvek szabályozzák az orvos teendőit. Eszerint diszpláziamentes esetekben 2-3 évente, enyhe diszplázia esetén pedig évente van szükség endoszkópos ellenőrzésre és szövettani vizsgálatra. A súlyos diszplázia igazolása azonnali kontrollt és megerősítés esetén (endoszkópos vagy sebészi) intervenciót indokol. Az endoszkópos terápia „határát” a nemzetközi tapasztalatoknak megfelelően Magyarországon is a szubmukóza-invázió bizonyítása jelenti. Mivel ebben az esetben már a szubmukóza legfelső rétegének érintettsége esetén is 10% felett van a rossz prognózist jelentő nyirokcsomóáttétellel járó esetek aránya, ilyenkor mindig sebészi beavatkozásra van szükség.

Az elmúlt évek tapasztalatait összegezve a British Society of Gastroenterology (BSG) 2014-ben közzétett állásfoglalása több új momentumot tartalmaz, melyek várhatóan később más országok protokolljaiban és akár Magyarországon is megjelenhetnek.<sup>11</sup> Az endoszkópos ellenőrzések gyakoriságára vonatkozóan azt ajánlják, hogy ha az első vizsgálatkor vett szövettani minta diszpláziamentes gasztrikus metapláziát igazol, akkor ezt ismételt mintavétellel meg kell erősíteni. Ha ez megtörtént, akkor nem javasolnak további endoszkópos követést, mert ebben a betegcsoportban elenyésző a malignus transzformáció kialakulásának valószínűsége. Diszpláziamentes SIM esetén a metaplázia hossza alapján javasolnak 2-3 évenkénti, illetve 3-5

évenkénti kontrollt olyan módon, hogy a hosszabb metapláziák sűrűbb követését támogatják. A fentebb hivatkozott holland összefoglaló tanulmány eredményeit figyelembe véve úgy foglalnak állást, hogy amennyiben a szakértő hisztológus atípiát véleményez definitív diszplázia nélkül (ANDD), akkor a betegek követését a diszpláziamentes csoporthoz hasonló követelmények szerint javasolják folytatni.

Enyhe diszplázia (LGD) igazolása esetén viszont az eddiginél szigorúbb, 6 havonta történő endoszkópos kontrollt tartanak szükségesnek mindaddig, amíg nem bizonyítható a diszpláziamentesség. A fentiekkel összevetve látható, hogy ez a jelenleg érvényben levő magyar ajánlással szemben is szorosabb követést jelent. Ugyanakkor azonban a protokoll nem említi a hivatkozott vizsgálat másik fontos következtetését, mely szerint a verifikált enyhe diszpláziából 10 éven belül 85%-os eséllyel fejlődik ki adenokarcinóma. Következésképpen ez a protokoll még nem írja elő azt a szükségesnek látó lépést, amely az ilyen esetek endoszkópos kezelésére (rádiófrekvenciás abláció, mukozektómia, illetve egyéb ablatív eljárások) vonatkozna.

Súlyos diszplázia, illetve *in situ* karcinóma gyanúja esetén az onkoteamnek történő bemutatást és gyakorlott patológus általi véleményezést javasolják. Megerősítés esetén „azonnali” endoszkópos vizsgálatot (nagy felbontású fehér fényű endoszkópia!) és szövettani mintavételt tartanak szükségesnek tercier központban. A modern endoszkópos technikák (NBI, FICE, AFI, CLE stb.), illetve a hagyományos vitális festések alkalmazását nem tartják indokoltnak. Pozitív esetben – látható lézió esetén – endoszkópos beavatkozást (mukozektómia, szubmukóza-disszekció) tartanak szükségesnek (T1a stádium), illetve sebészi

reszekciót, amennyiben bizonyítható a szubmukóza-invázió (T1b). Ilyen esetekben kizárólag olyan nagy műtéti kockázat esetén tartják megengedhetőnek a sebészi beavatkozás mellőzését, amikor a műtét elvégzése nagyobb veszéllyel járna, mint annak elmaradása. Látható elváltozás hiányában rádiófrekvenciás ablációt kell végezni, majd a beteg szoros követése szükséges a fenti protokollok szerint. Karcinóma esetén a stádium felmérése során fontos megállapítást tesznek a képalkotó vizsgálatokra vonatkozóan. Eszerint egyik ilyen modalitás (CT, PET, MRI, EUS) sem zárja ki megbízhatóan a túlélési esélyek szempontjából kulcsfontosságú szubmukóza-invázió jelenlétét, azok elsősorban a nyirokcsomóstátus felmérésében adnak támpontot.<sup>11</sup>

A sikeres karcinómaprevenció érdekében mai tudásunk alapján a reflux hosszú távú adekvát gátlását kell elérni. Ezt jelenleg gyógyszeresen protonpumpagátlók (PPI) emelt dózisban történő adásával, illetve antireflux műtét végzésével valósíthatjuk meg. Bár e két terápiás modalitás hatékonyságát a reflux gátlására vonatkozóan a BSG idei ajánlása egyenrangúnak tartja, állásfoglalásuk szerint egyelőre nincs elég adat arra vonatkozóan, hogy a kemoprofilaxis lehetséges gyógyszerei (PPI-k, nem szteroid gyulladáscsökkentők, sztatínok) rutinszerű alkalmazása vagy a fundoplikáció elvégzése Barrett-nyelőcsőves betegek esetében túlélési előnnyel járna. Szimptomatikus GORB jelenlétekor a tüneti kontroll gyógyszeres kezelésére egyedül a protonpumpagátló szerek használatát ajánlják.

A kemoprofilaxis lehetősége napjaink egyik intenzíven kutatott témája. Bár a BSG-ajánlásban még nem találunk erre vonatkozó pozitív jeleket, a megjelenés óta publikált két

metaanalízis alapján mind a PPI-k, mind pedig a sztatínok ilyen célú alkalmazásától kedvező hatás várható.<sup>12,13</sup>

Az acetil-szalicilsav hatását vizsgáló ASPECT tanulmány eredményei egyelőre még nem állnak rendelkezésre, de a korábbi retrospektív vizsgálatok és a hasonló témájú, de jóval kisebb elemszámú hazai prospektív vizsgálat alapján várható a pozitív eredmény e hatóanyag tekintetében is.<sup>14</sup>

### **Összegzés**

Számos új epidemiológiai adat árnyalja a Barrett-nyelőcső kockázati tényezőiről, valamint a más kórképekkel való kapcsolatáról eddig szerzett ismereteinket. A szimptomatikus betegek mellett a kockázati csoportokban hangsúlyt kap a néma GORB/Barrett szűrésének jelentősége. A modern diagnosztikus módszerek közül még mindig a nagy felbontású, fehér fényű endoszkópia számít mértékadónak. Hasonlóképpen a szövettani mintavételnek is a Seattle-protokoll szerint kell történnie, és ki kell egészíteni a látható léziók célzott vizsgálatával. A prognózis szempontjából egyre inkább kulcsfontosságúnak tartott valódi enyhe diszplázia (LGD) a BSG-ajánlásban ennek megfelelő hangsúlyosabb szerepet kap a félévenkénti endoszkópos követés előírásával. A legfrissebb metaanalízisek támogatják a PPI-k és a sztatínok szerepét a nyelőcső-adenokarcinóma megelőzésében.

Levellezési cím: rosztoczy.andras@med.u-szeged.hu

### **Irodalom:**

1. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1184–1187
2. Németh IB, Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Gecse K, Sükösd F, Nyári T, Wittmann T, Tiszlavicz L. A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia. *Dis Esophagus* 2012;25:395–402

3. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *NEJM* 2011;365:1375
4. Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Németh I, Gecse K, Vadász K, Kádár J, Vetró E, Tiszlavicz L, Wittmann T. The evaluation of oesophageal function in patients with different types of oesophageal metaplasia. *Digestion* 2011;84:273–280
5. Rubinstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM. Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013;108:353–362
6. Wang FW, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010;55:1320–1324
7. Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF Jr, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013;145:1237–1244
8. De Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barrett's esophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010;59:1030–1036
9. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, Bohmer C, Mallant-Hent RC, van Oijen A, Naber AH, Scholten P, Busch OR, Blaauwgeers HG, Meijer GA, Bergman JJ. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523–1530
10. Boerwinkel DF, Holz JA, Kara MA, Meijer SL, Wallace MB, Wong Kee Song LM, Ragunath K, Wolfen HC, Iyer PG, Wang KK, Weusten BL, Aalders MC, Curvers WL, Bergman JJ. Effects of Autofluorescence Imaging on Detection and Treatment of Early Neoplasia in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):774–781
11. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyraztopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut* 2014;63:7–42
12. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2013. november 12. (előzetes elektronikus közlés) DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305997
13. Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:620–629
14. Incze O, Nemeth I, Izbéki F, Róka R, Gecse K, Tiszlavicz L, Vadász K, Wittmann T, Rosztóczy A. Long-term follow-up of mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) activity in patients with Barrett's metaplasia and aspirin treatment. *Gut* 2010;59(Suppl. 2):A116