

# Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom

## Recommendations for Slovenian Guidelines on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus

Nejc Sever\*<sup>1</sup>, Samo Plut<sup>1</sup>, Alojz Šmid<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva cesta 2, UKC Ljubljana, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2016; 1: 5–11

**Ključne besede:** smernice, Barrettov požiralnik, endoskopija

**Key words:** Guidelines, Barrett's esophagus, endoscopy

### UVOD

Barrettov požiralnik (BP) označuje metaplastični visokoprizmatični epitelij, ki zaradi patološkega stimulusa nadomesti normalen ploščatocelični epitelij požiralnika. BP je sorazmerno pogosta bolezen in jo najdemo pri okoli dveh odstotkih odrasle populacije (1), nastanek je neposredno povezan z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) oziroma refluksnim ezofagitisom. BP je klinično pomemben zaradi možnosti razvoja adenokarcinoma požiralnika (AKP), ki ima eno izmed najhitreje rastočih incidenc raka v zahodnem svetu (2). AKP ima zelo slabo prognozo, saj je večinoma odkrit v napredovalem stadiju. Vse smernice priporočajo spremljanje bolnikov z BP, z namenom odkrivanja displazije in zgodnje oblike adenokarcinoma, saj sta tovrstni obolenji lahko popolnoma ozdravljivi.

Predlog slovenskih priporočil za BP temelji na ameriških (3) in britanskih smernicah (4) ter na nedavno objavljenem mednarodnem konsenzu o BP (5). Dokument je v prvi vrsti osnova za poenotenje diagnostične obravnave v endoskopskih ambulantah in patohistoloških laboratorijih ter

temelj za oblikovanje referenčnega centra za bolnike z BP iz celotne Slovenije. Dolgoročni cilj je zmanjšati obolevnost in umrljivost zaradi AKP.

### DEFINICIJA BARRETTOVEGA POŽIRALNIKA

BP je kombinacija endoskopske in patohistološke diagnoze. Po endoskopskem videzu je metaplastična sluznica podobna sluznici kardije želodca. Nahaja se kjerkoli v požiralniku vsaj en centimeter nad ezofago-gastričnim (EG) stikom in ostro prehaja v normalen, blede rožnat epitelij. Patohistološki pregled biopsij potrди visokoprizmatični epitelij želodčnega ali intestinalnega tipa (ččašice). Intestinalna metaplazija ni pogoj za postavitev diagnoze, se pa prisotnost posebej izpostavi v histološkem izvidu.

### PRESEJANJE

Presejanje za BP v splošni populaciji s simptomi GERB ni priporočeno. Endoskopski pregled zgornjih prebavil za odkrivanje BP svetujemo bolnikom starejšim od 60 let, ki imajo vsaj deset let tedenske simptome GERB.

\*Nejc Sever, dr. med.

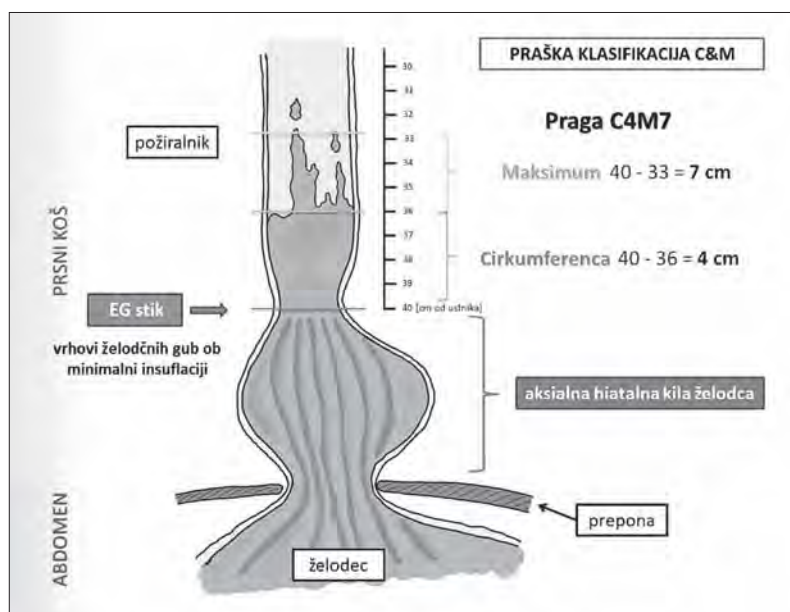
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana, e-pošta: nejc.sever@gmail.com

## ENDOSKOPIJA IN BARRETTOV POŽIRALNIK

Priporočena je uporaba endoskopov z visoko ločljivostjo, ki so dandanes že praktično standard. Naprednejše slikovne tehnike, kot na primer kro-moendoskopija, pri odkrivanju in sledenju bolnikov z BP ne prinašajo prednosti od pregleda z belo svetlobo.

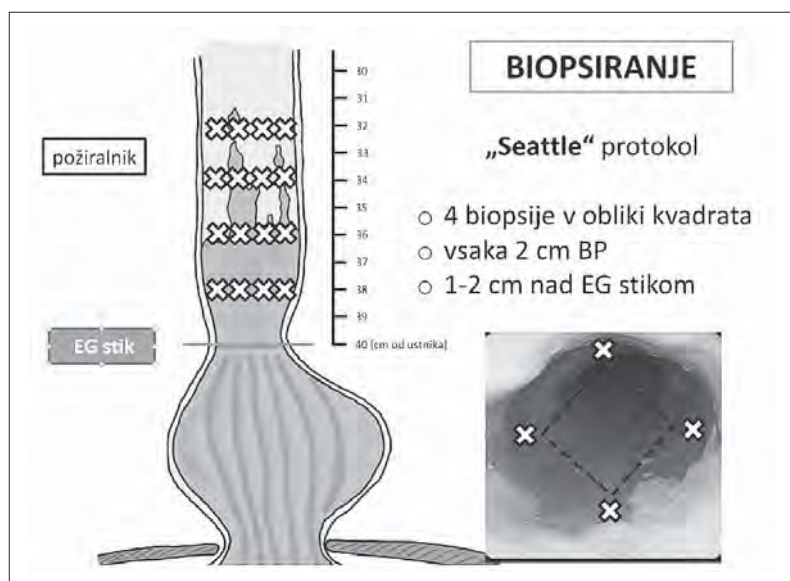
Endoskopski pregled zgornjih prebavil naj vsebuje opis BP po praški klasifikaciji (C&M), lokacijo otočkov metaplastične sluznice, opis hiatalne kile, oceno ezofagitisa proksimalno od BP po losangeleški klasifikaciji, opis morebitnih fokalnih lezij po pariški klasifikaciji ter številno odvzetih biopsij.

Pri endoskopskem pregledu zgornjih prebavil je potrebno najprej ugotoviti lokacijo ezofago-gastričnega (EG) stika, kar je ob prisotnosti obsežne metaplazije in hiatalne kile želodca lahko težavno. EG stik se po definiciji nahaja tik nad začetkom vzdolžnih gub želodčne sluznice, ki se prikažejo ob minimalni insulaciji. Po določitvi EG stika se opiše metaplastično sluznico požiralnika po praški klasifikaciji.



Slika 1. Razdelitev Barrettovega požiralnika po praški klasifikaciji  
Figure 1. Prague classification of Barrett's esophagus

Dolžina od EG stika do mesta, kjer je vidno vtiskanje trebušne prepone, označuje velikost aksialne hiatalne kile želodca. Slednja je sorazmerno pogost pojav in mora biti pravilno prepoznana ter opisana. Napačna interpretacija tovrstne najdbe pri-vede do zmotne ocene obsega BP in odvzema biopsij sluznice kardije želodca (in ne požiralnika).



Slika 2. Protokol Seattle za jemanje biopsij pri sumu na Barrettov požiralnik  
Figure 2. "Seattle" biopsy protocol for Barrett's esophagus

Upoštevajoč protokol, sprejet v Seattlu, je priporočen odvoz biopsij vsaka dva centimetra metaplastične sluznice požiralnika na štirih mestih, v obliki kvadrata.

Vsakršno fokalno lezijo v BP je potrebno endoskopsko resekirati, saj le takšen poseg omogoči dovolj natančno patohistološko oceno spremembe. Navadne biopsije s kleščicami lahko znatno podcenijo stopnjo lezije (5). Ali je endoskopska resekcija izvedljiva oceni endoskopist. Odloči se lahko tudi za napotitev v referenčni center.

## BARRETTOV POŽIRALNIK, DISPLAZIJA IN ADENOKARCINOM

Pri patohistološki oceni BP se uporablja revidirana dunajska klasifikacija, ki je sicer temelj za vse epitelne neoplazije prebavnega trakta (6).

Metaplastični visokoprizmatški epitelij požiralnika in intestinalna metaplazija, brez displazije, sta benigni spremembi. Diagnozo lahko potrdi en patolog.

Displazija je oblika neoplazije in jo uvrščamo med prekanceroze. Vsak vzorec BP z displazijo morata potrdita dva patologa, specializirana za prebavila. Novejše raziskave so namreč pokazale, da ponovna ocena vzorcev domnevno displastične sluznice s strani izkušenih, specializiranih patologov to diagnozo v znantnem odstotku ovrže. Hkrati pa je bil pri bolnikih, pri katerih je bila displazija nizke stopnje potrjena, kasnejši pojav adenokarcinoma pogostejši, kot je bilo predvidevano do sedaj (7, 8). V luči teh dognanj so bila revidirana priporočila za obravnavo displazije nizke stopnje od opazovanja v smeri posredovanja (5).

Oznaka »indefinite for dysplasia« (angl. nedoločena displazija) je začasna diagnoza. Uporablja se v primerih, ko ni možno z zagotovostjo ločiti med pravo displazijo in regenerativnimi oziroma vnetnimi spremembami. Vzroki so lahko tudi tehnične narave (neustrezno barvanje, slab vzorec). Tak bolnik ima lahko celo displazijo visoke stopnje, ki jo patolog zaradi omenjenih dejavnikov ne more potrditi. Priporoča se optimizacija protirefluksne terapije, ter kontrolni endoskopski pregled z biopsijami (glej 6. poglavje).

Displazija visoke stopnje je novejši izraz za karcinom in situ. Gre pravzaprav za »maligne« celice znotraj epitelija, ki ne prehajajo bazalne membrane. Progres displazije visoke stopnje v adenokarcinom požiralnika je po nekaterih ocenah od 4 do 12 % letno. Če displastične celice eventualno prodrejo v lamino proprijjo ali muskularis mukoze govorimo o invazivnem intramukoznem karcinomu, pri invaziji v submukoza pa o submukoznem adenokarcinomu. Oba mali-

Tabela 1. TNM klasifikacija adenokarcinomov požiralnika

Table 1. TNM staging of esophageal adenocarcinoma

Primarni tumor (T)	
TX	Primarnega tumorja ni možno oceniti
T0	Ni znakov primarnega tumorja
Tis (in situ)	Displazija visoke stopnje
T1	Invazija tumorja skozi lamino proprijjo
T1a	Invazija tumorja v lamino proprijjo ali muskularis mukoze
T1b	Invazija tumorja v submukoza
T2	Invazija tumorja v muskularis proprijjo
T3	Invazija tumorja v adventicijo
T4	Tumor vrašča v okolne strukture
T4a	Resektabilen tumor (vraščanje v plevro, perikard ali prepono)
T4b	Neresektabilen tumor (vraščanje v aorto, vretenca ali trahejo)
Področne bezgavke (N)	
NX	Področnih bezgavk ni možno oceniti
N1	Zasevek v 1 ali 2 področnih bezgavkah
N2	Zasevki v 3–6 področnih bezgavkah
N3	Zasevki v več kot 7 področnih bezgavkah
Oddaljeni zasevki (M)	
M0	Brez oddaljenih zasevkov
M1	Oddaljeni zasevki

gnoma sta glede na TNM klasifikacijo označena kot T1 (tabela 1) in veljata za zgodnji AKP, vendar pa med njima obstaja pomembna razlika. Intramukozni tumor (T1a) ima nizko stopnjo zasevanja v bezgavke (od 0 do 10 %), tumorji T1b pa v področne bezgavke zasevajo znatno pogosteje (slika 2). Tumorje, ki segajo v submukoza, sicer lahko odstranimo z endoskopskim posegom, vendar je zaradi visoke verjetnosti zasevanja v področne bezgavke tveganje razsoja boleznih nesprejemljivo. Bolniki z adenokarcinomom požiralnika stadija T1b potrebujejo nadaljno diagnostično obravnavo in širše kirurško zdravljenje.

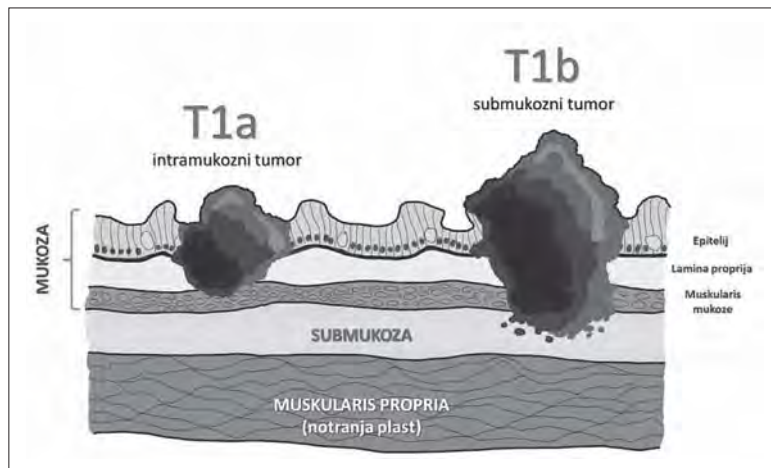
## SLEDENJE BOLNIKOV Z BARRETTOVIM POŽIRALNIKOM

BP je najpomembnejši etiološki dejavnik za nastanek AKP, raka s slabo prognozo - 5-letno preživetje je nižje od 13 %, incidenca pa strmo narašča. Displazija in zgodnji AKP sta lahko popolnoma ozdravljiva. Vendar pa je prehod BP v malignom relativno redek (okoli 0,12 % letno), zato moramo pri vsakem posamezniku skrbno pretehtati prednosti in bremena, ki jih prinaša sledenje.

Pri odločitvi o sledenju upoštevamo:

- endoskopski izvid: obseg BP (segmenti daljši ali krajši od 3 cm), ločeni otočki metaplazije
- patohistološki izvid: prisotnost intestinalne metaplazije
- drugi dejavniki: moški spol, debelost (razmerje med obsegom pasu in trebuhu), starost (nad 50 let), kajenje, simptomi GERB navkljub zdravljenju, AKP v družini, aberanca v p16 in p53 (molekularna diagnostika, ni v rutinski uporabi)
- pričakovana življenjska doba (če je krajša od 5 let, se sledenje ne priporoča)
- telesna kondicija bolnika (ob performance status po WHO nad 2, se sledenje ne priporoča)
- bolnikove želje (strah pred rakom, slabo prenašanje endoskopije)

Britanske in ameriške smernice imajo jasno določene intervale kontrolnih endoskopskih pregledov za bolnike z BP brez displazije (benigni BP). Na zadnjem mednarodnem srečanju o BP pa zaradi nesoglasja novejših priporočil niso sprejeli (5). Vzrok je namreč pomanjkanje trdnih dokazov o prednostih sledenja, tudi z ekonomskega vidika (»cost-benefit«). Svetujejo spremljanje visoko rizičnih bolnikov (kombinacija zgoraj naštetih dejavnikov), brez eksplisitno navedenih intervalov. V prihodnosti se bodo priporočila verjetno oblikovala glede na rezultate novih raziskav s tega področja.



Slika 3. Shematski prikaz določanja stadija submukoznega karcinoma požiralnika T1a in T1b

Figure 3. Staging of submucosal esophageal carcinoma T1a and T1b

V Sloveniji zaenkrat priporočamo okvirne intervale za spremljanje bolnikov z BP **brez displazije** po naslednji shemi:

- kratek segment BP (manj kot 3 cm) brez intestinalne metaplazije (IM)
  - kontrola čez 2–3 leta, če je IM še vedno odsotna, lahko sledenje prekinemo
- dolg segment BP (nad 3 cm) ali prisotnost IM ne glede na dolžino
  - kontrola čez 2–3 leta

## DISPLAZIJA NIZKE IN VISOKE STOPNJE TER ZGODNJI ADENOKARCINOM POŽIRALNIKA

V primeru displazije nizke stopnje, je potrebno optimizirati protirefluksno terapijo in ponoviti endoskopski pregled čez šest mesecev. Če vztraja displazija nizke stopnje, se bolniku predstavi možnost ablacije displastične sluznice in napoti na pregled v referenčni center.

Podobno postopamo pri diagnozi »indefinite for dysplasia«. Optimiziramo protirefluksno terapijo in ponovimo endoskopski pregled čez šest mesecev. Nadalje se ravnamo glede na izvid kontrolnih biopsij.

Pri bolnikih z ugotovljeno displazijo visoke stopnje ali zgodnjim adenokarcinomom požiralnika svetujemo



Slika 4. Algoritem sledenja bolnikov z Barrettovim požiralnikom brez displazije

Figure 4. Follow-up algorithm for patients with Barrett's esophagus without dysplasia



Slika 5. Algoritem sledenja bolnikov z Barrettovim požiralnikom z displazijo

Figure 5. Follow-up algorithm for patients with Barrett's esophagus with dysplasia

posredovanje celotne dokumentacije na Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, UKC Ljubljana za predstavitev na medkliničnem konziliju za bolezni požiralnika. Predvidoma bo ponovljena endoskopija z namenom odkrivanja morebitne fokalne lezije, ki je primerna za mukozno resekcijo in definitivno diagnozo. Če bo šlo dejansko za povsem

ravno sluznico, se bodo ponovile biopsije požiralnika po protokolu iz Seattla, vzorce bosta pregledala patologa usmerjena v prebavila. V primeru potrditve prvotne diagnoze je potrebna ablacija celotne neoplastične sluznice požiralnika. Priporoča se endoskopsko zdravljenje pred ezofagektomijo.

Za endoskopsko ablacijo pri BP so na voljo različne metode (tabela 2). Na tem področju se je v zadnjih letih najbolj uveljavila radiofrekvenčna ablacija (RFA). Ta metoda je sorazmerno varna in učinkovita.

Vsakršno makroskopsko vidno fokalno lezijo v BP je potrebno endoskopsko resecirati (če preiskovalec oceni, da je takšen poseg izvedljiv). Lezije v BP moramo obravnavati kot malignom, dokler ne dokažemo nasprotno. Resekcija omogoča najnatančnejšo zamejitev bolezni. V poštev pride endoskopska mukozna resekcija (EMR) po metodi »cap and snare« ali resekcija z zanko po predhodni postavitvi ligature. Obe metodi sta enakovredni. Resektat pregleda patolog, ki poda dokočno diagnozo. V primeru T1a tumorja je indicirana ablacija preostale neoplastične sluznice. V primeru T1b pa nadaljna obravnava na medkliničnem konziliju. Če gre za bolnika z visokim tveganjem za operacije, lahko T1b sm1 tumorje zdravimo le z endoskopskimi posegi (glej tudi 5. poglavje).

## VLOGA SLIKOVNE DIAGNOSTIKE PRI FOKALNIH LEZIJAH

Pred EMR fokalnih lezij pri BP se CT in PET-CT ne priporočata. Endoskopski ultrazvok (EUZ) lahko podceni ali preceni stadij bolezni zato rutinska uporaba pred EMR prav tako ni priporo-

<b>ENDOSKOPSE TEHNIKE ABLACIJE BARRETTOVEGA POŽIRALNIKA</b>			
	Odstotek uspešnosti	<u>Prednosti</u>	<u>Pomanjkljivosti</u>
<b>Mukozna resekcija z zanko</b>	97-100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natančna diagnoza</li> <li>Nizka cena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visoko tveganje za strikturo</li> <li>Primerno za kratke segmente</li> </ul>
<b>Koagulacija z argonsko plazmo</b>	67-86%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dostopnost</li> <li>Nizka cena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>“Buried” metaplazija</li> <li>Primerno za kratke segmente</li> </ul>
<b>Fotodinamična terapija</b>	40-77%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opravljenе študije</li> <li>Zdravljenje nodularne displazije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visoko tveganje za strikturo</li> <li>“Buried” metaplazija</li> <li>Fotosenzitivnost</li> </ul>
<b>Radiofrekvenčna ablacija</b>	80-98%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opravljenе študije</li> <li>Malo zapletov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visoka cena</li> </ul>
<b>Krioterapija</b>	68-88%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Majhne študije</li> <li>Dolgoročni rezultati?</li> </ul>

Slika 6. Endoskopske tehnike ablacije Barrettovega požiralnika  
Figure 6. Endoscopic ablation techniques for Barrett's esophagus

čena. EUZ brez ali z vodeno punkcijo pride v poštev, ko endoskopist na podlagi makroskopskega izgleda postavi sum na napredovalo lezijo, pri kateri endoskopsko zdravljenje ne bo možno (stadij T2). EUZ punkcija paraezofagealnih bezgavk je vmesna pri stadiju T1b sml, če je možnost kirurškega zdravljenja zaradi pridruženih bolezni vprašljiva.

## SLEDENJE PO ENDOSKOPSKEM ZDRAVLJENJU

Po ablaciji BP se priporoča spremljanje z endoskopskimi pregledi in biopsijami na mestu predhodno opisanega BP in sicer prvo leto vsake tri mesece, nato enkrat letno. Dosedanje študije, ki so sledile bolnikom tri in pet let po RFA opisujejo trajen odgovor BP na zdravljenje. Po ablaciji

se na mestu metaplazije visokoprizmatskega epitelija razvije nov ploščatocelični epitelij.

V približno enemu odstotku primerov po RFA v globini ostanejo otočki metaplazije («buried metaplasia»). Kakšna je vloga tega fenomena pri razvoju AKP, ni jasno.

## PROTIREFLUKSNI UKREPI IN KEMOPREVENTIVA

Za lajšanje simptomov GERB pri BP se priporočajo zdravila, ki zmanjšujejo količino želodčne kisline. Od teh so najučinkovitejši zaviralci protonske črpalke (ZPČ).

Protirefluksni kirurški posegi nimajo dokazanih prednosti pred zdravljenjem z zdravili. To velja

tako za lajšanje simptomov GERB pri BP, kot tudi za vpljiv na napredovanje BP v displazijo in AKP. Protirefluksna kirurgija je smiselna pri bolnikih, pri katerih (npr. zaradi nekislega refluksa) zdravljenje z ZPČ ne privede do izboljšanja simptomov. Po nekaterih študijah igrajo žolčne kisline pomembno vlogo pri nastanku karcinomov prebavnega trakta (9). Funduplikacija je smiselna pri bolnikih z dokazano insuficienco spodnjega požiralnikovega sfinktra (večja kila želodca, razprta kraka trebušne prepone itd) (10).

Kemopreventiva z aspirinom in statini ni priporočena zaradi premajhnih dokazov o koristnosti in možnih neželenih učinkih.

Odkritje BP ne spremeni priporočil za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*.

## LITERATURA

1. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825–31
2. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2013;63:232–48
3. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084–91
4. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut* 2014;7–42:63.
5. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, et al. BOB CAT: A large-scale review and delphi consensus for management of Barrett's Esophagus with no dysplasia, indefinite for, or low-grade dysplasia. *The American Journal of Gastroenterology* 2015;110:662–682
6. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251–5
7. Duits, L.C., et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015;64:700–706
8. Curvers WL, et al. Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Overdiagnosed and Underestimated. *The American Journal of Gastroenterology* 2015;105:1523–1530.
9. Kundu S, Kumar S, Baja A. Cross-talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications. *IUBMB Life* 2015;67:514–23
10. DeMeester SR. Barrett's oesophagus: treatment with surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:211–7