

# Od refluxu, cez Barreta po karcinom pažeráka.

MUDr. Krnáč Štefan  
Praktický lekár pre dospelých  
Gastroenterologický chirurg

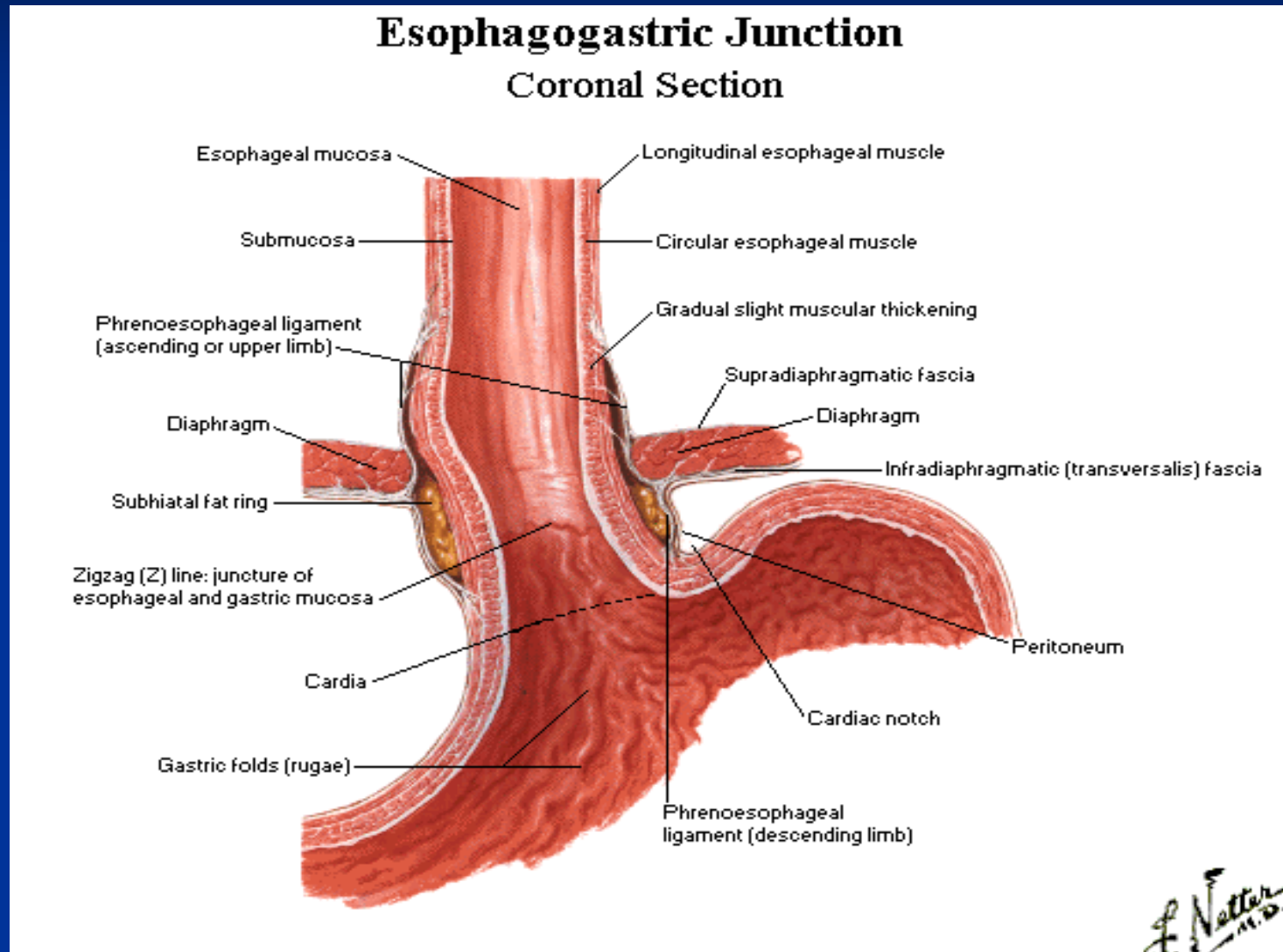
# Ochorenia pažeráka – stúpajúci trend

- Výskyt u PL – zvyšujúci
- Diagnostika – zlepšujúca
- Informovanosť u PL – stagnujúca?
- Najčastejší príznak – záha /GER/
- Môže obyčajná záha znamenať prekancerozu alebo karcinom? Môže.
- Prekanceroza = Barretov pažerák /BP/

# Definícia BP

- Barrettov pažerák je náhrada dlaždicového epitelu pažeráka Barrettovým epitelom /cylindrický epitel s intestinálnou metapláziou obsahujúcou pohárikovité bunky/
- Je prekancerózou AdenoCa pažeráka
- Adenokarcinóm je výsledok sekvencie GER – refluxná ezofagitída – metaplázia – dysplázia – adenokarcinóm
- Podmienka diagnózy BP - bioptické vzorky sú odobraté nad líniou Z /rozhranie cylindrického a dlaždicovitého epitelu/

# Ezofagogastrická junkcia /Z línia/





# Epidemiológia

- Muži nad 50 rokov s nadváhou /BMI nad 25/ s chronickým GER trvajúcim viac ako 5 rokov
- Pyrózu v Európe udáva približne 30 % populácie /Nórsko, Belgicko 16 %, Francúzsko 41 %/
- Diagnostikovaný GERD 2 – 10 % populácie
- 5 – 15 % pacientov z GERD má BP t.j. približne 1 % populácie.
- Riziko vzniku adenokarcinómu je 40 – 125 krát vyššie u pacientov z BP ako u ostatnej populácie
- Ročne vznikne Ca v teréne BP približne u 1 pacienta z 200 pacientov s BP.

# Rizikové faktory vzniku adenokarcinómu v teréne BP

- Fajčenie
- Úsek metaplastickej sliznice dlhší ako 5 cm
- Barrettov vred
- Stenóza pažeráka

# Etiológia

- Chronický GER /záha/
- Alkalický duodenálny reflux – potencuje vplyv kyslej žalúdočnej šťavy - kokarcinogén
- Niektoré génové mutácie /exón 5 až 9 na géne TP 53, TP 65/ - zatiaľ nepotvrdené

# Patofyziológia 1

- Chronický GER s **duodenálnym refluxom** /7 krát vyšší výskyt bilirubínu v refluxáte oproti pacientom s GER bez BP (Bátovský 2005)
- Príčinou GER je zlyhanie niektorého z **antirefluxných mechanizmov** (dolný zvierač pažeráka, Hisov uzol, abdominálny kolabovateľný pažerák, fixačný aparát GE spojenia, koordinácia motility pažeráka, šikmé svalové vlákna svaloviny žalúdka, otvor pre pažerák, sliznicová rozeta pažeráka) (Duda 1984)

# Patofyziológia 2

- Najčastejšou príčinou GER je insuficiencia dolného pažerákového zvierača (DES)

A / Primárna hypotónia

B / Sekundárna hypotónia – tehotenstvo, chemické látky, potrava, fajčenie, sklerodermia, diabetes mellitus, amyloidóza, hypotyreoidizmus, hiatová hernia, abnormality bránice

C / Tranzientná relaxácia DES

# Patofyziológia 3

- Tonus DES zvyšujú - gastrín, motylín, bombesín, el-enkephalín, P substancia, alfa – adrenergní agonisti, antacidá, betaadrenergní antagonisti, cholinergní agonisti, cisaprid, domperidon, metoclopramid, prostaglandín F2, proteíny
- Tonus DES znižujú - cholecystokinín, estrogény, glukagón, progesterón, somatostatín, sekretín, neuropeptid Y, anticholinergiká, barbituráty, Ca-blokátory, kofeín, diazepam, dopamín, prostaglandín E1 a E2, teofylín, tuky, čokoláda, etanol.



# Patofyziológia 4

- Ďalším dôležitým faktorom je epiteliálna rezistencia pažerákovej sliznice
- Epiteliálna rezistencia je tvorená komplexom ochranných mechanizmov na viacerých úrovniach:
  - A / **Preepiteliálne** – vrstva hlienu, vrstva viazanej vody, povrchovo viazané bikarbonáty
  - B / **Epiteliálne** bunková stena, intercelulárne junkčné komplexy, funkčný epiteliálny transport (Na/H), intra a extra celulárne pufre, bunková replikácia
  - C / **Postepiteliálne** - krvný prietok, acidobazický stav tkaniva



# Patofyziológia 5

- Tretím najvýznamnejším faktorom v patofyziológii GERD sú gastroduodenálne faktory :

A / Gastroezofageálny tlakový gradient

B / Intragastrický objem

C / Vyprázdňovanie žalúdka

D / Duodenogastrický reflux

E / Sekrécia žalúdočných tekutín

F / Zloženie žalúdočného obsahu (Castell, 1995 ).

# Symptomatológia 1

- BP nemá významnejšiu ani špecifickú klinickú symptomatológiu
- Len 60 % pacientov z BP udáva symptomatológiu typickú pre GERD, zvyšok je asymptomatických /40 %/
- Preto sa predpokladá pomerne vysoké percento nepoznaných prípadov BP
- Príznaky delíme na pažerákové a mimo pažerákové

# Symptomatológia 2

- **Pažerákové symptómy** – pyróza, regurgitácia, dysfágia, odynofágia, bolesti na hrudi, hemateméza a melena nauzea, nafukovanie, grganie, nešpecifická dyspepsia
- **Mimo pažerákový symptóm** – kašeľ, dýchavica, waterbrash (slinenie), otalgia, chrapot, škriabanie hrdla, cervikálna dysfágia, globus, kašľová synkopa, chudnutie, kardiálne obtiaže
- **Mimopažerákové komplikácie** – pneumónia, astma, pľúcny absces, laryngitída, faryngitída, sinusitída, otitída, granulómy hlasiviek, vredy hlasiviek, erózie chrupu

# Klasifikácia 1

## ■ Podľa dĺžky BP :

A / Ultra krátky segment BP – nedá sa makroskopicky spoľahlivo identifikovať, často sa nedá odlíšiť či sú zmeny ešte v kardii alebo už v pažeráku, niektorí autori preto preferujú názov intestinálna metaplázia GE junkcie (Bátovský 2005), prevalencia 9,5 %.

B / Krátky segment BP – zmeny v úseku do 3 cm nad Z líniou, môžu byť cirkumferentné alebo jazykovité prevalencia 16,6 %

C / Dlhý segment BP - zmeny v dĺžke 3 cm a viac nad Z líniou t.j. klasický BP 73,9 %

# Klasifikácia 2

## ■ Podľa stupňa dysplázie

A / Intestinálna metaplázia (BP) bez dysplázie

B / Intestinálna metaplázia (BP) s ľahkou  
dyspláziou (LGD)

C / Intestinálna metaplázia (BP) s ťažkým  
stupňom dysplázie (HGD)

D / Intestinálna metaplázia (BP) s  
karcinómom

# Diagnostika

- Endoskopia
- Histológia
- Chromendoskopia (Lugolov roztok, metylénová modrá, toluidínová modrá)
- NBI (narrow band imaging)
- Florescenčná spektroskopia
- Optická koherentná tomografia
- DNA abnormality – genetické mutácie
- Monoklonálne protilátky DAS – 1 (Bátovský 2005)



# Endoskopia

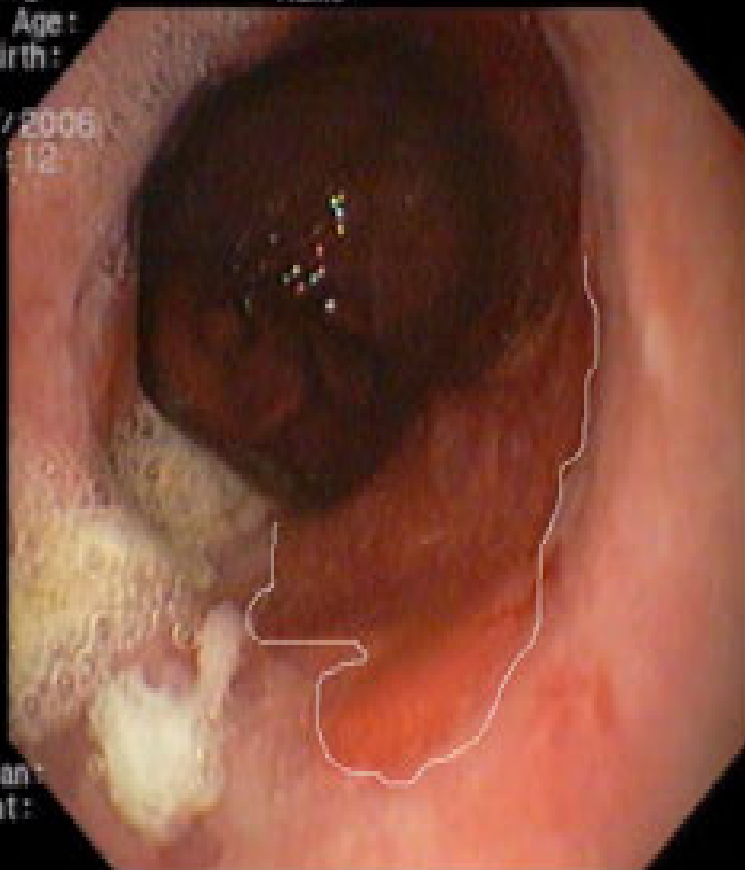
- Metaplastický epitel sa od pôvodného bledoružového mnohovrstvového dlaždicového epitelu líši svojou charakteristickou sýtoružovou farbou
- Udáva dĺžku BP v cm
- Potreba preliečiť erozívnu ezofagitídu PPI (10 % nerozpoznaných prípadov BP)
- Počet biopsií nebol doteraz určený
- Doporučuje sa odber zo 4 kvadrantov, každé 2 cm počnúc GE junkciou. V prípade krátkeho BP každý cm.

# Farbenie sliznice

- **Lugolov roztok** – absorbčná látka na báze jódu z afinitou ku glykogénu v dlaždicovom epiteli (20 – 50 ml 1 – 3 % roztoku priamo na sliznicu). Normálna sliznica sa sfarbí tmavomodro, karcinómy a BP pre nedostatočný obsah glykogénu bledšie.
- **Metylénová modrá** - viaže sa na cylindrický epitel nedostatočne farbí metaplázie, neoplázie a zápalové zmeny. Sliznica sa najskôr opláchne 10 % N – acetyl cysteínom a potom sa na ňu podá 0,05 % metylénová modrá.
- **Toluidínová modrá** - farbí jadrá v bunkách s vysokou afinitou, primárne zápalové a malígne bunky. Sliznica sa opláchne 1 % kyselinou octovou následne 1 % toluidínovou modrou a nakoniec ešte raz kyselinou octovou. Používa sa na dôkaz karcinómu pažeráka.

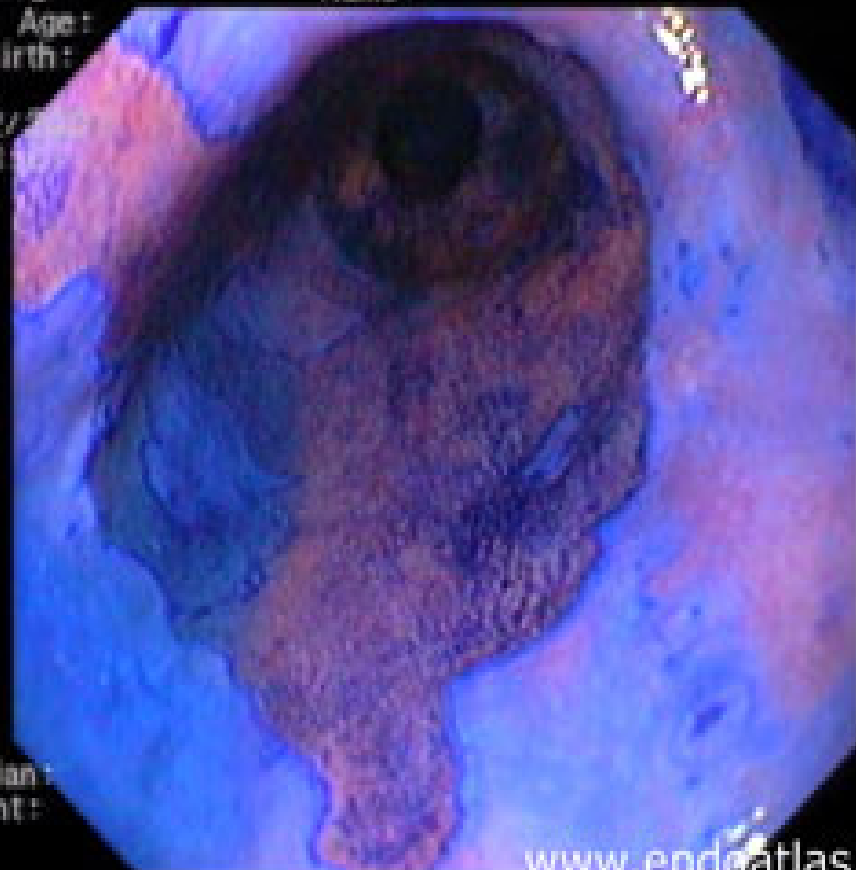
# Endoskopia

ID. No. :  
Sex : Age :  
D. O. Birth :  
03/07/2006  
07:05:12  
CVP :  
D. F :  
b: H  
Name : endoatlas.sk



Physician :  
Comment :

ID. No. :  
Sex : Age :  
Birth :  
2/5/2006  
3:00:00  
Name :



Physician :  
Comment :

www.endoatlas.sk

# NBI

- Predstavuje technológiu zdokonaleného optického zobrazenia, ktoré zlepšuje viditeľnosť štruktúr povrchu sliznice a taktiež poskytuje **zlepšený obraz cievnej kresby pod sliznicou**.
- Pomocou NBI sa filtruje spektrum bieleho svetla na úzke pásmo svetelného spektra (zelené a modré), ktoré sú absorbované hemoglobínom v krvi.
- Toto zúžené pásmo zeleného a modrého svetla penetruje len mierne pod sliznicu a zvýrazňuje podslizničnú cievnu kresbu (t.j. cievy sú tmavé, sliznica zostáva svetlá).
- Umožňuje diferenciáciu medzi zápalovou a patologickou vaskularizáciou (*diferenciácia zápalových lézií od dysplastických a nádorových*).
- *Nahradzuje všetky staré techniky farbenia sliznice.*

# Fluorescenčná spektroskopia

- Princíp metódy spočíva v aplikácii fotosenzitívnej látky (5 ALA), ktorá sa koncentruje v neoplastickom tkanive. Intracelulárne je transformovaná na aktívny protoporfyrín 9.
- Pomôže odlíšiť fyziologický nález od **dysplázie a karcinómu**
- Senzitivita 60 %, špecificita 70 % ( Bátorvský 2005)

# Optická koherentná tomografia

- Používa odraz infračerveného svetla spolu s ultrazvukom.
- Používa sa na identifikáciu zmien **povrchových** vrstiev sliznice.
- Oceňuje sa hlavne jej diagnostický prínos pri **indikáciách na EMR** (Bátovský 2005).



# Skríning

- Názory kontroverzné
- Chýbajú spoľahlivé kritériá, ktoré by určili vysoko rizikových pacientov.
- American College of Gastroenterology odporúča GFS u pacientov s chronickou GERD.
- Odporúčanie však nedefinuje dĺžku trvania GER ani vekovú hranicu vyšetřovaných.
- Žiadne randomizované štúdie nedokázali zvýšenie prežívania skrínovaných pacientov.
- Absolútne riziko ACa u pacientov s GERD je nízke na to, aby sa robil skríning.
- Je doporučené endoskopicky vyšetřiť **každého** pacienta s anamnézou refluxu, biopsiu odobrať ak je Z línia nepravidelná, avšak **až po preliečení zápalových zmien** na pažeráku.

# Sledovanie a manažment pacienta

- Dokázaný BP – pravidelné endoskopické vyšetrenia.
- Cieľ – odhaliť HGD eventuálne ACa
- Intervaly kontrolných endoskopických vyšetrení sa určujú na základe stupňa dysplázie.
- Zhoda 2 patológov v dif.Dg medzi HGD a ACa je cca 85 – 90 %, pri LGD a HGD len 50 – 70 % (Bátovský ).
- V prípade zhody pri fokálnej HGD kontrolné GFS, pri multifokálnej dysplázií zvážiť resekčný výkon
- Pred kontrolnou GFS je treba podať maximálne dávky PPI, aby prípadne zápalové zmeny neovplyvnili hodnotenie patológa!!

# Sledovanie pacientov s BP

| Dysplázia     | Dokumentácia                                                                       | Kontrolná endoskopia                                                 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Neprítomná    | 2 x EGD s biopsiami                                                                | Každé 3 roky                                                         |
| Nízky stupeň  | Najvyšší stupeň pri kontrolnom vyšetrení                                           | Každý 1 rok až do vymiznutia dysplázie                               |
| Vysoký stupeň | Potvrdenie HGD ďalším patológom (zopakovať EGD s biopsiou za účelom vylúčenia ACa) | Fokálna dysplázia každé 3 mesiace, Multifokálna dysplázia - resekcia |

# Liečba

- Režimové opatrenia ako pri GERD
- PPI, prokinetiká, antacidá, inhibítory COX – 2.
- Laparoskopická fundoplikácia.
- Fotodynamická liečba
- Endoskopická liečba
  - A / EMR – endoskopická mukózna resekcia
  - B / APC – argon plazma koagulácia
  - C / Laseroterapia
- Ezofagektómia

# Režimové opatrenia

- Elevácia hlavovej časti postele
- Vyhýbanie sa niektorým jedlám - vysokotučné jedlá, citrusy, káva, čokoláda, alkohol, nápoje s bublinkami, mäta, paradajky
- Opatrnosť pri užívaní liekov - Teofylin, anticholinergiká, tricyklické antidepresíva, Ca-blokátory, betamimetiká
- Neležať 2 hodiny po jedle
- Vyhýbať sa veľkým porciám jedál
- Zákaz fajčenia
- Redukcia hmotnosti pri nadváhe

# Medikamentózna liečba

- Inhibítory protónovej pumpy (PPI) - 2x denne (napr. 120-160 mg omeprazolu)
  - Preferuje sa step down prístup
  - Nie je dôkaz, že agresívna liečba PPI dokáže  
zabrániť vzniku karcinómu
- Prokinetika
- Antacidá
- Inhibítory COX 2



# Laparoskopická fundoplikácia

- Vhodná u pacientov, ktorí nie sú kontraindikovaní k chirurgickému výkonu
- Znižuje pravdepodobnosť vzniku karcinómu
- Najčastejšie Nissen-Rosseti (360st.), parciálne plastiky (Toupet, Dor...) pri dokázanej dysmotilite pažeráka
- Niektorí autori spochybňujú význam - PPI aj po operácii, výskyt karcinómu v skupine operovaných pacientov rovnaký ako len pri liečbe PPI
- Ani farmakoterapia, ani fundoplikácia nedokážu výraznejšie zmenšiť rozsah BP
- Fundoplikácia sa zdá byť účinnejšia u pacientov s krátkym BP

# Endoskopická liečba /APC, laser, EMR + fotodyn.Th./

- Indikovaní sú pacienti s vysokým stupňom dysplázie *nevhodní* na chirurgický zákrok
- Pacienti s *fokálnou* dyspláziou vysokého stupňa
- Pred abláciou pri HGD je potrebné EUS na vylúčenie ACa (až u 20% pacientov sa zmení postup liečby )
- Dôležitá je kompletná ablácia sliznice s minimálnym poškodením submukózy, intenzívna PPI liečba

# Argon plazma koagulácia (APC)

- Nekontaktná technika, dochádza ku koagulácii tkaniva (2-3 mm), používa sa viac sedení (1-6)
- Hlavne pri pretrvávajúci drobných rezíduí po EMR, na krvácanie bezprostredne po EMR
- Menšie riziko perforácie a stenóz v porovnaní s PDT a laserom
- Percento reziduálnej intestinálnej metaplázie 1,4-40%
- Použitá aj v liečbe intramukózneho karcinómu
- Nemá vplyv na motilitu pažeráka
- Menej efektívna ako PDT pri liečbe dysplázie, avšak lacnejšia
- Niektorí autori doporučujú kombináciu PDT a APC (70% úspešnosť)
- Komplikácie: retrosternálna bolesť, krvácanie, striktúry, perforácie

# Laser

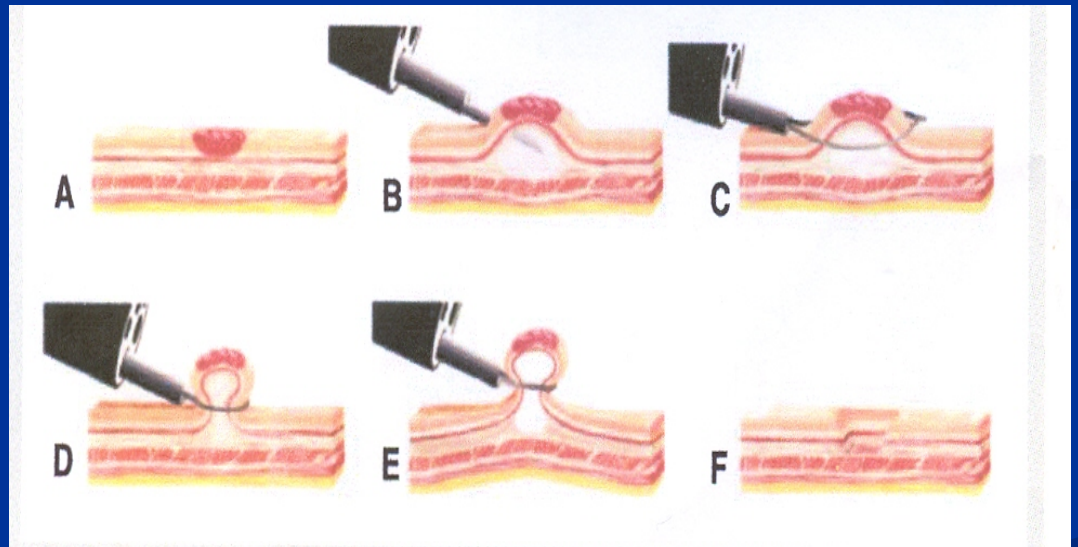
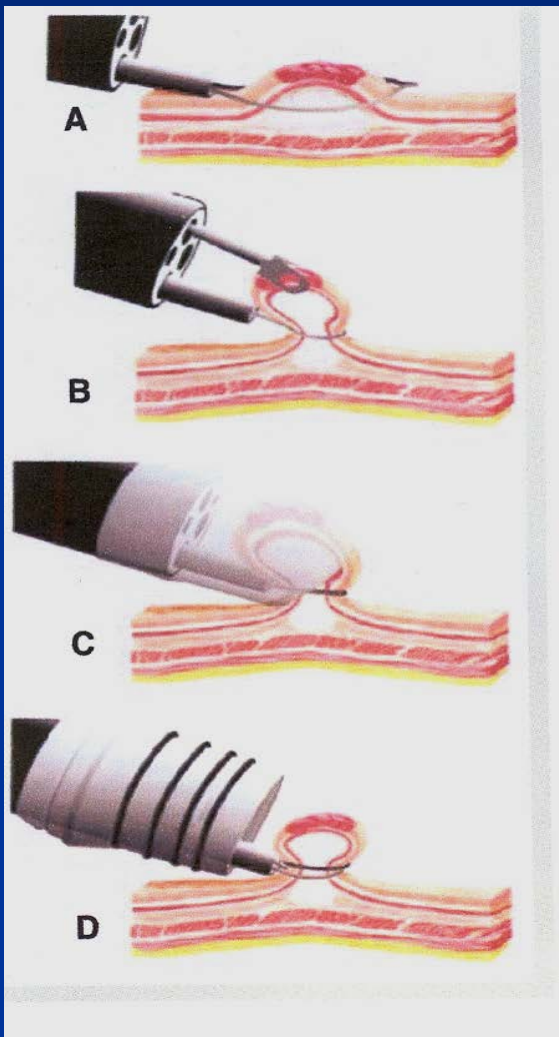
- Nekontaktná karbonizácia a vaporizácia (odpareníe tkaniva)
- Pomaly ustupuje do úzadia ( náročnosť na skúsenosti, veľké obstarávacíe náklady )
- Väčšie riziko komplikácií oproti EMR
- Potrebné viac sedení ( 3-17 )
- 40% kompletná remisia, pri krátkom BP 92%, včasný ACa 78% !!
- komplikácie 6 % ( krvácanie, striktúry )

# Endoskopická slizničná resekcia (EMR)

- Dysplázia ťažkého stupňa a včasný karcinóm v teréne BP
- Umožňuje získať veľké vzorky- upresnenie stagingu = rozhodnutie o definitívnom liečebnom postupe (EMR alebo ezofagektómia)
- Na spresnenie ložiska sa používa chromendoskopia
- Pred výkonom vhodné EUS
- Nikdy nerobiť výkon po celej cirkumferencii pažeráka - striktúry
- Dôležitá skúsenosť endoskopistu, komplikácie do 2%
- Výhody veľkosť tkaniva na histológiu, vizualizácia hĺbky ablácie



# Technika EMR





# Fotodynamická liečba (1)

- Pacienti s ťažkou dyspláziou
- Princíp: podanie fotosenzitívnej látky, ktorá po absorpcii svetelnej energie vytvára kyslíkové radikály spôsobujúce nekrózu tkaniva (Photoforin, porfymér sodný, deltaaminolevulová kyselina, hydroxyfenylchlorin)
- Biopsia až po dvoch mesiacoch!! - perforácia
- Efekt viditeľný už po 12 hodinách, minimálny vplyv na motilitu
- Prísne režimové opatrenia pacienta (3 mesiace bez svetla, slnečné okuliare..)
- 2-štádiový proces - i. v. podanie látky o 40-50 hodín laser
- Potrebné osvietiť aj niekoľko mm zdravého tkaniva proximálnym a distálnym smerom

# Fotodynamická liečba (2)

- Potrebná je správna dávka svetla a doba pôsobenia ( 8-10min.)-striktúry,recidívy
- V jednom sedení sa ožiarí max. 7 cm sliznice
- Ďalšia aplikácia svetla o 96-126 hodín po prvej dávke svetla
- 2. kúra najskôr o 90 dní
- NÚ :stenóza 25%, kožná reakcia 70%, bolesť na hrudi 20%, vracanie 30%, pyrexia 20%, dysfágia 20%, nauzea 10%, dehydratácia, hepatocelulárna toxicita
- KI : precitlivenosť, porfýria, renálna a hepatálna insuficiencia, ezofageálne varixy, vredy, tracheoezofageálna alebo bronchoezofageálna fistula
- úspešnosť 80-87% (dysplázia), T1 karcinóm 75% = menej ako EE, preto vyhradená pre pacientov KI k operačnej liečbe

# Ezofagektómia

- Štandardný výkon u pacientov s včasným karcinómom /ak nie je KI k op. výkonu/a multifokálnou HGD
- Úspešnosť 90%
- Mortalita 4-7 %, morbidita 35%
- Klasicky ev. miniinvazívne (laparoscopia, torakoscopia)

# Doporučenia

## (BP bez dysplázie a s LGD)

- Režimové opatrenia ako pri GER
- PPI, antacidá, prokinetiká
- Laparoskopická fundoplikácia
- Endoskopické metódy pri zlyhaní PPI a fundoplikácií (najlepšie výsledky má EMR)
- sledovať

# Doporučenia 2

## (BP s HGD)

- Liečba ako LGD
- Potvrdenie iným patológom
- Pri fokálnej dysplázií skúsiť endoskopiou (1.EMR, 2.APC, 3.laser)
- Pred endoskopiou vždy EUS – vylúčiť karcinom
- Pri multifokálnej fotodynamická Th. (pacienti s KI k operácií)
- Pri zlyhaní uvedených metód ezofagektómia – klasická ev miniinvazívna

# Záver

- Pacientov s GER , BP a karcinómom pažeráka pribúda, celkový počet však malý
- Diagnosticko-terapeutická schéma BP doteraz nie je presne stanovená
- Liečba technicky, časovo a finančne náročná
- Pokrok v diagnostike a liečbe
- Nedoriešené otázky : kritériá skríningu, biomarkery (riziko karcinómu), timing kontrolných GFS pri BP, postup u HGD, výsledky endoskopickej liečby ??
- Nutnosť dispenzarizácie v špecializovaných centrách s kompletným spektrom diagnostických a terapeutických modalít
- Nutnosť randomizovaných štúdií
- Pacientov na GFS poslať včas !!!!



Ďakujem za  
pozornosť.