

Chirurgiczne leczenie neoplazji śródnabłonkowej w przełyku Barretta*

Wojciech P. Polkowski, Jerzy Mielko

Praktyka kliniczna intensywnego nadzoru endoskopowego chorych z przełykiem Barretta zwiększa liczbę chorych z rozpoznaniem ciężkiej dysplazji lub wczesnego raka (neoplazja śródnabłonkowa) dolnego odcinka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Obecnie istnieje szeroki wachlarz możliwości leczenia wczesnego gruczolakoraka przełyku: od rozszerzonej resekcji z limfadenektomią do endoskopowej resekcji lub ablacji śluzówki. Żadnej z tych metod nie można zalecać rutynowo u wszystkich chorych. Stosować należy indywidualną strategię postępowania, uzależnioną od głębokości naciekania błony śluzowej/podśluzowej, przerzutów do węzłów chłonnych, wieloogniskowości, długości śluzówki Barretta oraz stanu ogólnego i chorób współistniejących. Endoskopowa resekcja śluzówki może być wystarczająca dla pojedynczych ognisk ciężkiej dysplazji lub raka śródśluzówkowego, pod warunkiem doszczętnego usunięcia śluzówki Barretta. Leczenie operacyjne powinno być leczeniem z wyboru u chorych z nowotworem naciekającym błonę podśluzową, rozrostem wieloogniskowym oraz w przypadku wznowy po endoskopowej resekcji śluzówki. Zakres resekcji powinien być uzależniony od długości segmentu (śluzówki) Barretta. W większości przypadków usunięcie nowotworu wraz całym segmentem Barretta można osiągnąć przez ograniczone wycięcie połączenia przełykowo-żołądkowego (z wstawką jelitową), dlatego prawie całkowite wycięcie przełyku nie musi być konieczne. Wykonywanie oraz zakres limfadenektomii u tych chorych jest kontrowersyjne. Technika biopsji węzła chłonnego wartowniczego w celu wczesnego wykrycia przerzutów do regionalnego układu chłonnego ma coraz większe zastosowanie w nowotworach przewodu pokarmowego. Zastosowanie biopsji węzła wartowniczego może w przyszłości zawęzić wskazania do limfadenektomii tylko do przypadków, w których potwierdzono zajęcie układu chłonnego.

Surgical treatment of intraepithelial neoplasia in Barrett esophagus

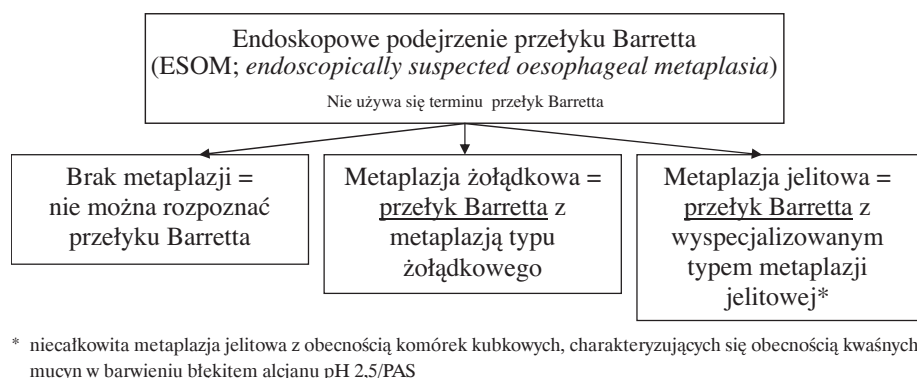
Clinical practice of endoscopic surveillance in patients with Barrett esophagus increases the number of patients with the diagnosis of high-grade dysplasia or early cancer (intraepithelial neoplasia) in the distal esophagus or at the esophagogastric junction. In the case of early esophageal adenocarcinoma the current treatment options vary widely, from extended resection with lymphadenectomy to endoscopic mucosal resection or ablation. None of these treatment options can be recommended universally. An individualized strategy should be used and this should depend on the depth of tumor penetration into the mucosa/submucosa, the presence of lymph node metastases, the multicentricity of tumor growth, the length of the underlying Barrett mucosa and the performance status and comorbidity. Endoscopic mucosal resection may suffice for an isolated focus of high-grade neoplasia or mucosal cancer, provided the neoplasia and underlying Barrett mucosa can be removed completely. Surgical resection is the treatment of choice for tumors invading the submucosa, multicentric tumors and recurrences after endoscopic mucosal resection. The extent of surgical resection should be guided by the length of the Barrett mucosa. In most cases complete tumor resection and removal of the entire Barrett mucosa can be achieved by limited resection of the esophagogastric junction (with interposition of jejunal loop), and therefore subtotal esophagectomy may not be necessary. The need for and the extent of lymphadenectomy remain controversial. The technique of sentinel lymph node biopsy to diagnose early lymphatic spread is being increasingly applied in case of gastrointestinal tumors. Application of the sentinel node tool may, in the future, limit the indications for performing lymphadenectomy only to patients with lymph node metastases.

Słowa kluczowe: przełyk Barretta, neoplazja śródnabłonkowa, leczenie chirurgiczne, biopsja węzła wartowniczego
Key words: Barrett esophagus, intraepithelial neoplasia, surgical treatment, sentinel node biopsy

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

* Artykuł w oparciu o wykład przedstawiony w czasie Wiosennych Warsztatów Europejskiej Grupy Roboczej Patologii Przewodu Pokarmowego, które odbyły się w dniach 11–12 maja 2007 r. w Warszawie

Gruczolakorak przełyku poprzedzony jest występowaniem precyzyjnie określonej zmiany przedrakowej, dysplazji lub w obecnie obowiązującym mianownictwie – śródnabłonkowej neoplazji, co pozostaje w zgodzie z nazewnictwem WHO [1]. Przełyk Barretta, zgodnie z definicją, to zmiana śluzówki przełyku o każdej dłu-



Ryc. 1. Konsensus w terminologii przełyku Barretta z Montrealu w roku 2006

gości, możliwa do rozpoznania w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, potwierdzona przez biopsję występowaniem metaplazji jelitowej [2, 3]. Nowe zalecenia co do terminologii przełyku Barretta sformułowano w czasie Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu w roku 2006 [4]. Konsensus ten przedstawiono na Rycinie 1.

Dysplazja Barretta to zmiana przedrakowa i jednocześnie biomarker ukrytej obecności inwazyjnego raka. Progresja od metaplazji jelitowej (ang. *intestinal metaplasia*; IM), poprzez lekką dysplazję (ang. *low-grade dysplasia*; LGD), do ciężkiej dysplazji (*high-grade dysplasia* – HGD) i ostatecznie do inwazyjnego raka została dokładnie opisana. Rozrosty nowotworowe ciężkiej dysplazji oraz inwazyjnych raków ograniczonych do błony śluzowej określane są mianem neoplazji śródnabłonkowej (*intraepithelial neoplasia*).

Dysplazję Barretta uważa się za jedyny, choć niedoskonały marker gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. Wielu pacjentów z ciężką dysplazją, rozpoznaną podczas nadzoru endoskopowego albo już ma ognisko raka, albo wkrótce rozwinię się u nich inwazyjna choroba nowotworowa. Z tego względu w wielu ośrodkach zaleca się wykonanie wycięcia przełyku z powodu rozpoznania ciężkiej dysplazji. W XXI wieku wzrosło zainteresowanie leczeniem dysplazji Barretta za pomocą metod niechirurgicznych, takich jak intensywny nadzór, a następnie leczenie endoskopowe – ablacja lub resekcja błony śluzowej. Endoskopowa resekcja śluzówki (ang. *endoscopic mucosal resection*; EMR) jest metodą obiecującą i może okazać się leczeniem z wyboru powierzchniowych zmian i dysplazji w obrębie krótkich segmentów przełyku Barretta.

Rozróżnienie stopni dysplazji jest niezwykle istotne dla wyboru metody leczenia nowotworowego przełyku Barretta. Uwzględniając wskazania do leczenia chirurgicznego, różnicowanie pomiędzy brakiem dysplazji oraz jej obecnością, a także pomiędzy dysplazją a inwazyjnym rakiem ma decydujące znaczenie. Jednak określanie stopnia dysplazji narażone jest na subiektywizm w ocenie mikroskopowej. Przykładowo, trzech patologów przeanalizowało powtórnie 485 wstępnych rozpoznań HGD i tylko 51% z nich pozostało niezmiennych, podczas gdy w 40% przypadków obniżono stopień dysplazji [5, 6].

Mimo, iż obecną praktyką kliniczną jest konwencjonalna ocena histopatologiczna wycinków śluzówki Barretta, nie powinno się stawiać rozpoznania dysplazji, o ile nie pociąga to za sobą konkretnego działania klinicznego [7].

Celem chirurgicznego leczenia (dysplazji) przełyku Barretta jest: opanowanie objawów choroby z zarzucania, utrzymanie wygojenia śluzówki, co można osiągnąć poprzez operację antyrefluksową, oraz zahamowanie progresji nowotworowej i trwałą eliminację całego segmentu metaplazji jelitowej, co z kolei zapewnia operacja resekcyjna.

Kontrowersyjne wydają się doniesienia o 100% regresji lekkiej dysplazji Barretta po wykonaniu operacji antyrefluksowej – fundoplikacji sposobem Nissena. W 12 miesięcy po leczeniu z operowanej grupy 16 chorych, u 15 (93,8%) stwierdzono całkowitą, histologicznie potwierdzoną regresję dysplazji do metaplazji Barretta. Po 18 miesiącach u owych 15 chorych zaobserwowano brak dysplazji, a u pozostałego chorego zanotowano dalszą regresję [8]. Udana operacja antyrefluksowa chroni śluzówkę Barretta przed ciężką dysplazją i gruczolakorakiem. Lekka dysplazja jest jedynym klinicznie użytecznym czynnikiem ryzyka, który pozwala na zróżnicowanie przerw w nadzorze endoskopowym, zgodnie z indywidualnym ryzykiem chorego [9]. Dysplazja oraz rak przełyku może pojawić się po klasycznej operacji antyrefluksowej, co potwierdza długotrwała obserwacja chorych z przełykiem Barretta [10]. Proces zrakowacenia śluzówki Barretta jest skutkiem zarzucania kwasów i żółci z (dwunastnicy) żołądka do przełyku, dlatego w celu wyeliminowania tych czynników patogenetycznych zaproponowano nowe procedury chirurgiczne: kombinację wysoce wybiórczej wagoatomii, operacji antyrefluksowej oraz duodeno-jejunostomii metodą Roux-en-Y [11]. Połączenie hamowania sekrecji żołądkowej, wyłączenia dwunastnicy i fundoplikacji skutecznie usuwa refluks dwunastniczo-żołądkowy do przełyku i powoduje histologiczną regresję metaplazji jelitowej do błony śluzowej wpustu, ale tylko u chorych z segmentem Barretta krótszym niż 10 cm [12]. Pod wpływem takiego leczenia chirurgicznego histologiczna regresja metaplazji jelitowej do błony śluzowej typu wpustu z komórkami okładzinowymi prawdopodobnie minimalizuje ryzyko zezłóśliwienia [13].

Właściwą praktyką kliniczną jest endoskopowy nadzór chorych z przełykiem Barretta w celu wyselekcjonowania tych, dla których leczenie w przedinwazyjnym stadium choroby może okazać się korzystne. Ośrodki, w których odnotowuje się niewiele przypadków inwazyjnego raka, zalecają prowadzenie ciągłego intensywnego nadzoru endoskopowego w przypadkach tzw. płaskiej ciężkiej dysplazji (*flat* HGD) Barretta, rezerwując wskazania do ezofagektomii jedynie u chorych z wykrytym w ten sposób inwazyjnym rakiem („polowanie” na raka) [14]. Jednak wystąpienie guzka lub wrzodu w HGD powinno zasugerować gastroenterologom przerwanie nadzoru endoskopowego i być oczywistym wskazaniem do interwencji. Publikowany odsetek inwazyjnego raka w preparatach operacyjnych po ezofagektomii wykonanej z powodu rozpoznania przed operacją jedynie ciężkiej dysplazji waha się od 0% do 73%. Ze względu na występowanie w przełyku rozbudowanej sieci limfatycznej, w przypadku inwazyjnego raka przełyku istnieje dużo większe prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów chłonnych, niż w żołądku, przy podobnej warstwie i głębokości naciekania guza. Odsetek przerzutów do węzłów chłonnych we wczesnym gruczolakoraku Barretta (HGD lub *intramucosal carcinoma* – T1a) jest bliski 0%, podczas gdy w przypadku guzów penetrujących do warstwy podśluzowej poniżej *muscularis mucosae* (T1b) wynosi od 17% do 44% [15, 16]. Większość guzów HGD lub T1a nie jest widoczna podczas endoskopii, a w przypadku gdy są widoczne – w 55% towarzyszą im przerzuty do węzłów chłonnych [17]. W obecności przerzutów do węzłów chłonnych przeżycia odległe po ezofagektomii spadają poniżej 20%, niezależnie od głębokości naciekania guza (cecha T) [18]. W związku z tym rodzi się pytanie, czy ezofagektomia powinna być uważana za „złoty” standard w leczeniu chirurgicznym śródnapłonkowej neoplazji przełyku Barretta?

Ezofagektomia pozostaje wciąż operacją, z którą wiąże się wysoka chorobowość i śmiertelność. Odsetek zgonów okołoperacyjnych po ezofagektomii może wynosić nawet do 20%, ale jeśli zabieg przeprowadzany jest w ośrodku wyspecjalizowanym (wykonującym wiele takich operacji w ciągu roku), jest on zazwyczaj niższy, pomiędzy 3–5% [19, 20]. Z kolei odsetek powikłań po tej operacji waha się pomiędzy 30–50%, a wpływ na nią mają choroby współistniejące (choroby układu krążenia, cukrzyca) [21]. Do najczęstszych powikłań należą: zapalenie płuc, arytmia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, zakażenie rany oraz nieszczelność zespolenia. Czas hospitalizacji wynosi zwykle ponad 2 tygodnie, a długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi zazwyczaj około 3 dni. Natomiast częstym powikłaniem późnym, występującym kilka miesięcy po wypisaniu ze szpitala, jest zwężenie zespolenia. Przeżycie wolne od wznowy jest w dużym stopniu uzależnione od głębokości naciekania guza oraz braku przerzutów do węzłów chłonnych. Za rokowniczo najkorzystniejsze uznaje się występowanie tylko neoplazji śródnapłonkowej lub minimalne zajęcie warstwy podśluzowej (T1 m1-m3 lub T1sm1) [16].

Jakość życia u chorych po ezofagektomii z powodu ciężkiej dysplazji Barretta, mierzona za pomocą kwestionariusza (*36-Item Short-Form Health Survey*), jest znacznie lepsza niż w populacji kontrolnej. Natomiast u chorych z rakiem współczynniki odczuwania zdrowia są gorsze niż w populacji kontrolnej. Mimo że chorobowość (powikłania) okołoperacyjna jest dość wysoka, resekcja chirurgiczna ciężkiej dysplazji zapewnia długotrwałe przeżycie oraz akceptowalną jakość życia [22]. Jakość życia po ezofagektomii z powodu ciężkiej dysplazji i raka śródśluzówkowego Barretta po średnio 5-letnim okresie obserwacji, nie różni się istotnie od populacji ogólnej, po uwzględnieniu płci i wieku chorych [23]. Co więcej, główny objaw choroby z zarzucania – zgaga, został całkowicie wyeliminowany po operacji. Obecnie można wykonać ezofagektomię za pomocą technik minimalnie inwazyjnych, co wiąże się z mniejszym odsetkiem powikłań oraz krótszym pobytem w szpitalu [24]. Jednak w odniesieniu do tego sposobu leczenia wciąż brak jest danych dotyczących przeżyć odległych.

W przypadkach ciężkiej dysplazji w krótkim segmencie przełyku Barretta proponuje się wykonanie ograniczonej resekcji dalszego odcinka przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego (PPŻ) z rekonstrukcją poprzez izoperystaltyczną wstawkę z jelita czczego, tzw. operację Merendino. Ograniczona resekcja połączenia przełykowo-żołądkowego z wstawką jelitową zapobiega refluksowi i jest istotna dla osiągnięcia dobrej jakości życia po operacji [25]. W porównaniu do standardowej ezofagektomii ograniczona resekcja pozwala na uzyskanie:

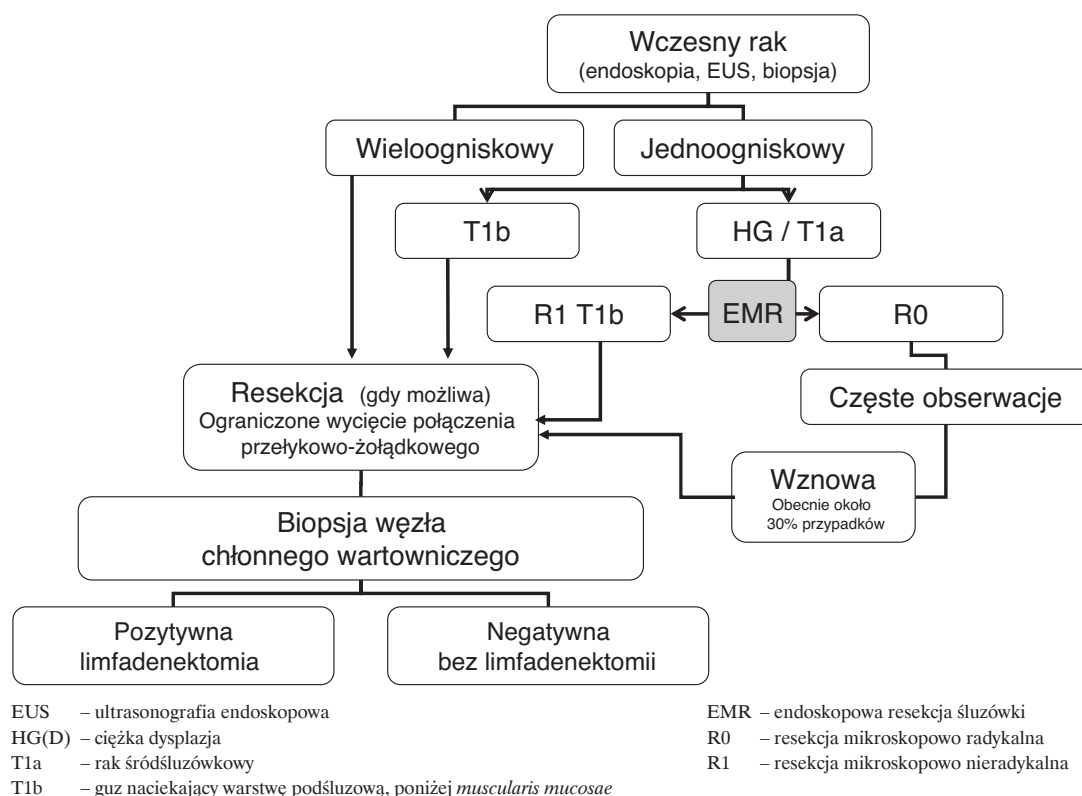
- niskiego odsetka powikłań,
- niemal wyeliminowania śmiertelności pooperacyjnej,
- przeżycia wolnego od wznowy (choć dostępne są jedynie dane z krótkich okresów obserwacji) [26].

Z drugiej jednak strony ta ograniczona operacja nie gwarantuje całkowitego usunięcia segmentu Barretta u wszystkich pacjentów, a liczba węzłów chłonnych pobranych do badania histopatologicznego może być nieco niższa. Wydaje się, że ograniczona resekcja PPŻ zawiera wszystkie „radikalne” zalety ezofagektomii, minimalizując ryzyko wystąpienia śmiertelnych powikłań i stanowi skuteczną alternatywę, zarówno wobec ezofagektomii, jak i EMR. EMR można traktować jako opcję terapeutyczną w starannie dobranej grupie chorych z dysplazją Barretta, ale w warunkach klinicznych powinna być wykorzystywana przede wszystkim w celach diagnostycznych.

Można spekulować, czy nieoperacyjne techniki ablacji lub resekcji dysplazji Barretta mogą ograniczyć konieczność wykonywania chirurgicznej resekcji. Jednak dzisiaj chirurgiczna resekcja pozostaje jedyną wiarygodną metodą leczenia neoplazji śródnapłonkowej. Czekanie na rozwój inwazyjnego nowotworu nic nie daje, a jedynie przyczynia się do skrócenia czasu przeżycia po operacji.

Algorytm dla obecnie istniejących opcji terapeutycznych leczenia śródnapłonkowej neoplazji Barretta został zaproponowany przez autorów niemieckich (Ryc. 2) [26].

W propozycji tej zwraca uwagę nowe zastosowanie biopsji węzła chłonnego wartowniczego w leczeniu



Ryc. 2. Algorytm opcji terapeutycznych dla leczenia śródnabłonkowej neoplazji Barretta (26)

wczesnych nowotworów przewodu pokarmowego. Słabo poznany drenaż limfatyczny okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego zniechęcał dotychczas wielu badaczy do wykonywania biopsji węzła chłonnego wartowniczego w nowotworach tej lokalizacji. Wstępne doświadczenia z biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka Barretta i raka wpustu wskazują, że metoda ta jest możliwa do wykonania i daje dobre wyniki we wczesnych rakach. W guzach zaawansowanych wadą jest niska czułość metody. Biopsja węzła wartowniczego powinna być wykonywana metodą izotopowo-barwnikową. Koncepcja węzła chłonnego wartowniczego poszerza możliwości indywidualizacji leczenia chorych z ciężką dysplazją w przełyku Barretta lub wczesnym rakiem Barretta [27].

Prof. dr hab. med. Wojciech Polkowski
Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
e-mail: wojciech.polkowski@am.lublin.pl

Piśmiennictwo

- Offerhaus GJ, Correa P, van Eeden S i wsp. Report of an Amsterdam working group on Barrett esophagus. *Virchows Arch* 2003; 443: 602-8.
- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-32.
- Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 442.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P i wsp. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
- Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK i wsp. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 488-98.
- Yearsley MM, Haggitt RC, Taylor SL Reinterpretation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: A multicenter international phase III trial in 485 patients. *Mod Pathol* 2006; 19: A569.
- Montgomery E, Canto MI Management of high-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1434-9.
- Rossi M, Barreca M, de Bortoli N i wsp. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg* 2006; 243: 58-63.
- Oberg S, Wenner J, Johansson J i wsp. Barrett esophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 49-54.
- Csendes A, Burdiles P, Braghetto I i wsp. Dysplasia and adenocarcinoma after classic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus: the need for long-term subjective and objective follow-up. *Ann Surg* 2002; 235: 178-85.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P i wsp. A new physiologic approach for the surgical treatment of patients with Barrett's esophagus: technical considerations and results in 65 patients. *Ann Surg* 1997; 226: 123-33.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P i wsp. Regression of intestinal metaplasia to cardiac or fundic mucosa in patients with Barrett's esophagus submitted to vagotomy, partial gastrectomy and duodenal diversion. A prospective study of 78 patients with more than 5 years of follow up. *Surgery* 2006; 139: 46-53.

13. Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology* 2005; 46: 361-73.
14. Sontag SJ. CON: surgery for Barrett's with flat HGD-no! *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2180-3.
15. Siewert JR, Stein HJ, Feith M i wsp. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001; 234: 360-7; discussion 368-9.
16. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ i wsp. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005; 446: 497-504.
17. Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR i wsp. Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999; 230: 433-8; discussion 438-40.
18. Rice TW, Blackstone EH, Adelstein DJ i wsp. Role of clinically determined depth of tumor invasion in the treatment of esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1091-102.
19. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV i wsp. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-37.
20. Stein HJ, Feith M, Mueller J i wsp. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000; 232: 733-42.
21. Karl RC, Schreiber R, Boulware D i wsp. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg* 2000; 231: 635-43.
22. Headrick JR, Nichols FC 3rd, Miller DL i wsp. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1697-702; discussion 1702-3.
23. Moraca RJ, Low DE. Outcomes and health-related quality of life after esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal cancer. *Arch Surg* 2006; 141: 545-9; discussion 549-51.
24. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO i wsp. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003; 238: 486-94; discussion 494-5.
25. Stein HJ, Feith M, von Rahden BH i wsp. Approach to early Barrett's cancer. *World J Surg* 2003; 27: 1040-6.
26. von Rahden BH, Feith M, Stein HJ. Limited surgical resection versus local endoscopic therapy of early cancers of the esophagogastric junction. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 97-104.
27. Burian M, Stein HJ, Sandler A i wsp. Sentinel node detection in Barrett's and cardia cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11: 255-8.

Otrzymano: 3 listopada 2008 r.

Przyjęto do druku: 26 stycznia 2009 r.