



PRZEŁYK BARRETTA – ENDOSKOPOWE METODY LECZENIA

Barret's esophagus
– endoscopic methods of treatment



Piotr Królikowski¹, Piotr Gietka¹, Katarzyna Królikowska², Maciej Gonciarz¹

1. Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, Polska

Streszczenie: Przełyk Barretta (BE) to przewlekła choroba układu pokarmowego, która jest związana z przekształceniem nabłonka wielowarstwowego przełyku do typu walcowatego. Patologia występuje wtórnie do przewlekłego refluksu żołądkowo-przełykowego. Proces ten dotyka nawet 5% ludności z populacji ogólnej i jest jedynym znanym prekursorem gruczolakoraka przełyku. W rozpoznaniu najistotniejszą rolę odgrywają badania endoskopowe z użyciem zaawansowanych technik obrazowania wraz z odpowiednio pobranym materiałem biopsyjnym. W leczeniu wykorzystuje się techniki endoskopowe polegające na miejscowym usunięciu lub zniszczeniu zmienionej metaplastycznie, dysplastycznie lub nowotworowo tkanki, co zostanie przedstawione w poniższej pracy.

Abstract: Barrett's esophagus (BE) is a chronic gastrointestinal disease associated with transformation of the esophageal squamous epithelium to cylindrical epithelium. The pathology occurs secondarily to chronic gastroesophageal reflux. This process affects up to 5% of the general population and is the only known precursor to oesophageal adenocarcinoma. Advanced endoscopic imaging techniques with appropriately collected biopsy material play a critical role in establishing the diagnosis. Treatment involves endoscopic techniques consisting of local removal or destruction of metaplastic, dysplastic or neoplastic transformations, as will be presented in the following paper.

Słowa kluczowe: leczenie, endoskopia, nadzór, dysplazja, przełyk Barretta.

Key words: treatment, endoscopy, supervision, dysplasia, Barrett's esophagus.

DOI 10.53301/lw/148048

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.04.2022

Zaakceptowano do druku: 05.04.2022

Autor do korespondencji:

Piotr Królikowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK
MON WIM Warszawa

e-mail: krolikowski90@gmail.com

Wstęp

W 1906 r. Wilder Tileston, patolog z Bostonu, opisał trzy przypadki wrzodu trawiennego przełyku, wykazując, że budowa błony śluzowej wokół owrzodzenia odpowiada tej prawidłowo występującej w żołądku. Ponadto uważał, że warunkiem powstania tego typu owrzodzeń jest niewydolność wpustu żołądka [1]. Przez ponad 40 następných lat obserwacje te nie wzbudzały większego zainteresowania. Dopiero w 1950 r. urodzony w Australii Norman Rupert Barrett, chirurg z londyńskiego St Thomas' Hospital, opisał przypadek pacjenta, u którego w części dystalnej przełyku występowały owrzodzenia wyścielone nabłonkiem walcowatym. Ponieważ przyjmowano, że nabłonek walcowaty występować może tylko w żołądku, Barrett uznał, że chodzi o część żołądka, która uwięzła w klatce piersiowej w wyniku wrodzonej anomalii – tzw. krótkiego przełyku. Trzy lata później Allison i Johnstone opisali siedmiu chorych z refluksowym zapaleniem przełyku, u których w obrębie zmian zapalnych stwierdzono błonę śluzową żołądka. Autorzy odrzucili tezę o przemieszczeniu żołądka do klatki piersiowej jako wytłumaczenie zaobserwowanych zmian. Zgodził się z tym sam Barrett, który zaproponował nazwę „dol-

ny przełyk wyścielony nabłonkiem walcowatym” (*lower oesophagus lined by columnar epithelium*). Od tego czasu utarł się eponim „przełyk Barretta”, do dziś powszechnie używany [2, 3].

Definicja

Definiowanie przełyku Barretta (*Barrett's esophageus*, BE) podlegało różnym modyfikacjom, głównie ze względu na obecność lub brak metaplazji jelitowej w biopsjach endoskopowych. Określenie „metaplazja” też nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Za Virchowem przyjmowano, że oznacza ono prawidłową tkankę w nieprawidłowej lokalizacji. Zjawisko to dotyczyć może nie tylko przełyku, ale również żołądka, pęcherzyka żółciowego i innych narządów [3]. W przypadku przełyku metaplazja jelitowa oznacza stan, w którym nabłonek płaski w dystalnej części przełyku jest zastąpiony przez nabłonek walcowaty z obecnością komórek kubkowych. Ponieważ tkanka metaplastyczna zbudowana jest z wielu różnych typów różnicowanych komórek i może być prekursorem zmian rakowych, dlatego uznaje się ją za patologiczną [4]. Naukowe Towarzystwa Gastroenterologiczne – *The American Gastroenterological Association of Gastroentero-*

logy (AGA), American College of Gastroenterology (ACG), European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) i Benign Barrett's and Cancer Taskforce Consensus Group (BOB CAT) – przyjmują, że metaplasja jelitowa jest niezbędnym warunkiem dla rozpoznania BE. Według innych – *British Society of Gastroenterology* (BSG) i *Asia-Pacific Working Group* (APWG) – metaplasja jelitowa nie jest wymogiem koniecznym dla rozpoznania. W stanowisku BOB CAT podkreśla się jednak, że stwierdzenie metaplasji jelitowej powinno być odnotowane w rozpoznaniu [5].

Epidemiologia

Główną przyczyną BE jest choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD), trwająca dłużej niż 5 lat. Według różnych badań choroba ta występuje u około 10-20% populacji europejskiej i USA [6]. Innymi czynnikami ryzyka są: wiek powyżej 50 lat, płeć męska, palenie tytoniu i otyłość typu centralnego. Również podnosi się możliwość udziału takich czynników jak: występowanie rodzinne, cukrzyca typu 2, bezdech senny czy picie kawy [7, 8, 9, 10]. Ze względów metodologicznych trudno jest dokładnie określić częstość występowania BE w populacji ogólnej. Szacuje się ją na około 2% [11]. W populacji osób dorosłych w USA odsetek ten ocenia się na 5,6% [12].

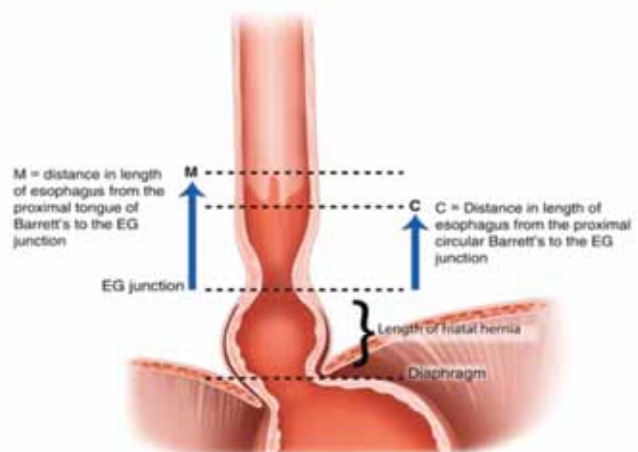
Obraz endoskopowy

W badaniu endoskopowym według wytycznych ACG z 2016 r. [10, 12] warunkiem rozpoznania BE jest wykazanie zmienionej błony śluzowej na długości większej niż 1 cm powyżej połączenia żołądkowo-przełykowego. Aby nie pominąć metaplasji jelitowej, zaleca się pobranie minimum 8 bioptatów do badania histopatologicznego. Nie zaleca się pobierania bioptatów z niezmienionego połączenia żołądkowo-jelitowego – linii Z lub obszaru obejmującego długość mniejszą niż 1 cm powyżej linii Z. W tym ostatnim przypadku wyniki oceny tego samego preparatu przez kilku patomorfologów mogą się różnić zbyt znacznie, żeby były konkluzywne. Dla opisu zmian endoskopowych widocznych w segmencie Barretta zaleca się używać ujednoliconej międzynarodowej skali, zwanej Klasyfikacją Praską [13]. Uwzględnia ona dwie cechy zasięgu BE. Wartość C (*circumferential extent*) określa długość odcinka łososiowej błony śluzowej obejmującej cały obwód przełyku (gdy występują wyłącznie wypustki linii Z, wartość C wynosi 0) i wartość M (*maximal extent*), która określa całkowity zasięg BE, a więc zasięg obwodowy (nie zawsze występuje) i wypustek (Ryciny 1, 2).

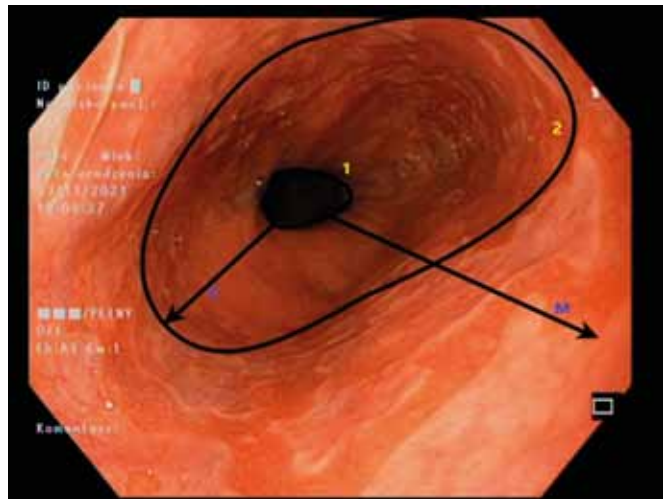
Chromoendoskopia

Techniki barwienia błony śluzowej „*in vivo*” w trakcie badania endoskopowego (chromoendoskopia) mają na celu zwiększenie wykrywalności zmienionego nabłonka błony śluzowej w stosunku do badania endoskopowego bez użycia tej techniki. Metoda polega na rozproszaniu barwnika po powierzchni błony śluzowej, w następstwie czego barwnik jest wychwytywany przez metaplastyczny nabłonek, co jest dobrze widoczne w czasie badania. W chromoendoskopii przewodu pokarmowego używa się takich barwników, jak: błękit metylenowy, błękit toluidyny, fiolet kryzylowy, fiolet krystaliczny, czerwień Kongo, płyn Lugola i kwas octowy. W tym ostatnim przy-

Rycina 1.



Rycina 2.



Cyfrą 1 oznaczona została fizjologiczna lokalizacja złącza przełykowo-żołądkowego (tzw. linia Z) – linia pomiędzy dolną granicą naczyń palisadowatych przełyku a górną granicą fałdów żołądkowych. Cyfrą 2 oznaczone zostało patologiczne położenie linii Z w badaniu endoskopowym u chorego z przełykiem Barretta. Cechą C w Klasyfikacji Praskiej określane jest przesunięcie Linii Z powyżej jej naturalnego położenia. Cecha M wg powyższej klasyfikacji określa maksymalny zasięg wypustek lub wysepek przełyku Barretta położonych powyżej złącza przełykowo-żołądkowego. Na przykładzie przedstawionym na Ryc. 2 zasięg BE wg Klasyfikacji Praskiej został określony jako C3M5 (materiał własny Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM).

padku błona śluzowa przybiera barwę białą, jednak po kilku minutach BE zabarwia się na czerwono, podobnie jak błona śluzowa żołądka. Barwienie kwasem octowym pozwala na istotne zwiększenie wykrywalności BE w stosunku do innych barwników. Wykorzystując tę technikę, biopsja celowana daje potwierdzenie histopatologiczne BE w podobnym odsetku, jaki uzyskuje się w standardowej biopsji czterokwadrantowej z wykorzystaniem tak zwanego Protokołu z Seattle. Polega ona na wykonaniu biopsji z 4 kwadrantów przełyku – co 2 cm z segmentu BE bez cech dysplazji oraz co 1 cm w przypadku występowania dysplazji, a także wycinki z każdej zmiany podejrzanej [14].

Tabela 1. Porównanie nadzoru nad BE wg towarzystw: *British Society of Gastroenterology (BSG)*, *American College of Gastroenterology (ACG)* oraz *International consensus (BOBCAT)* [14,10,5].

Stopień dysplazji	BSG	ACG	BOBCAT
Brak dysplazji	<ul style="list-style-type: none"> BE <3cm, brak IM: powtórzenie gastroskopii. Jeśli brak IM koniec nadzoru BE <3cm z IM: gastroskopia co 3-5lat BE ≥3cm gastroskopia co 2-3 lata modyfikacja stylu życia 	<ul style="list-style-type: none"> gastroskopia z biopsją co 3-5 lat modyfikacja stylu życia 	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nie jest rekomendowany, ale jeśli jest podjęty, to jest celowany na pacjentów z ryzykiem rozwoju raka i bazuje na wieku, płci, otyłości, zasięgu BE i jego czasu trwania, nasilenia i częstotści objawów, nikotynizmie brak nadzoru jeśli przewidywana długość życia <5 lat
Nieokreślona dysplazja	<ul style="list-style-type: none"> optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa (nie uwzględnia kryterium czasu) 	<ul style="list-style-type: none"> optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 12 miesięcy
LGD	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zmian płaskich: Optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6 miesięcy. Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA. Jeżeli leczenia nie podjęto to kontrola gastroskopowa po 6 miesiącach w przypadku zmian guzkowych: EMR i RFA jako leczenie addytywne lub interwały gastroskopowe co 6 miesięczne 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zmian płaskich: Optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa (brak kryterium czasu). Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA. Jeżeli leczenia nie podjęto to kontrola gastroskopowa po 12 miesiącach w przypadku zmian guzkowych: EMR i RFA jako leczenie addytywne lub interwały gastroskopowe co 6 miesięczne 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zmian płaskich: optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6-12 miesięcy. Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA w przypadku zmian guzkowych: EMR jeśli obecność HGD lub IMC zalecenie RFA jako leczenie addytywne
HGD lub T1a IMC	<ul style="list-style-type: none"> zmiany płaskie: RFA zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany płaskie: RFA zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany płaskie: RFA zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne
Gruzołakorak	<ul style="list-style-type: none"> T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza ≥T1b sm2: ezofagektomia 	<ul style="list-style-type: none"> T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza ≥T1b sm2: ezofagektomia 	<ul style="list-style-type: none"> T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza ≥T1b sm2: ezofagektomia

LGD: dysplazja małego stopnia, HGD: dysplazja dużego stopnia, IMC: rak śródnabłonkowy, BE: przełyk Barretta, RFA: radiotermodablacja, EMR: endoskopowa mukozektomia
 *Warto podkreślić, iż powyższe towarzystwa sugerują ocenę przez dwóch niezależnych patomorfologów materiału histopatologicznego w przypadku stwierdzenia co najmniej nieokreślonej lub małej dysplazji w materiale biopsyjnym.

Chromoendoskopia wirtualna

Ostatnio coraz częściej wykorzystywane są techniki endoskopii wirtualnej: NBI (*Narrow Band Imaging*), i-scan, FICE (*Fuji Intelligent Color Enhancement*) i laserowa endomikroskopia konfokalna – CLE (*Confocal Laser Endoscopy*). W technice NBI wykorzystuje się właściwości fal świetlnych o długości 415 nm (kolor niebieski) i 540 nm (kolor zielony). Obszary bardziej intensywnego zabarwienia wskazują na zwiększone ich unaczynienie, co sugeruje zmiany patologiczne. Technika i-scan wykorzystuje wąską wiązkę światła i cyfrową obróbkę końcową obrazu, natomiast FICE opiera się na podobnej zasadzie jak NBI,

ale wykorzystuje algorytmy komputerowe „post hoc”. CLE jest kombinacją tradycyjnej wideo endoskopii i mikroskopii konfokalnej, co umożliwia ocenę błony śluzowej z dokładnością podobną do badania histopatologicznego. Przed badaniem podaje się dożylnie fluorescencyjny środek kontrastowy, najczęściej fluoresceinę, która bardzo szybko dyfunduje do tkanek i po wzbudzeniu przez wiązkę laserową powstają obrazy o wysokiej rozdzielczości (*Confocal Laser Endomicroscopy*). W praktyce klinicznej, również w naszym ośrodku, najczęściej wykorzystuje się NBI i i-scan.

Klasyczne badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego pozostaje niedoścignionym „złotym standardem” w ramach diagnostyki BE. Poszukuje się jednak alternatywnych technik diagnostycznych BE. Zalicza się do nich Cytosponge, konfokalną endomikroskopię laserową oraz testy oddechowe. Te ostatnie mogą być atrakcyjną metodą prowadzenia przesiewu w kierunku raka przełyku, ponieważ są nieinwazyjne i mogą być wykonywane w ramach podstawowej opieki medycznej [15]. W jednym z doniesień określono panel lotnych związków organicznych (*volatile organic compounds, VOCs*), które można wykorzystać w tej technice [16, 17]. W badaniu Changa i wsp. wykorzystano urządzenie donosowe (Aeonose, The eNose Company, Zutphen, Holandia) zawierające sondy pokryte tlenkami metali pozwalającymi na reakcje z szerokim zakresem lotnych związków organicznych zmieniających przewodnictwo w sensorze, co można odnotować w postaci wykresu [17]. Mimo stosowania nowych technik diagnostycznych, badanie histopatologiczne pozostaje złotym standardem rozpoznawania BE i jego powikłań.

Patogeneza przełyku Barretta nie została jednoznacznie wyjaśniona. Potencjalnym mechanizmem odgrywającym rolę jest transdiferencjacja. Oznacza to przekształcanie jednego rodzaju zróżnicowanych komórek w inny rodzaj zróżnicowanych komórek. Proces ten zachodzić może w dwóch etapach: najpierw dochodzi do odmłodzenia komórek – dedyferencjacji, w wyniku czego komórki nabywają zdolność do dzielenia się i różnicują się w inny niż wyjściowy rodzaj komórek. Niekiedy proces transdiferencjacji przebiegać może bez dedyferencjacji. Alternatywną drogą jest proces określany angielską nazwą *transcommitment*, w trakcie którego szereg komórek prekursorowych lub komórek macierzystych podlegać może molekularnym przekształceniom, co prowadzi do nieprawidłowego różnicowania. Najpewniej przyczyną tego procesu jest zmienne środowisko, jakie stwarza GERD [18]. Wykazano, że gruczoły metaplastycznego nabłonka w BE odpowiadać mogą nie tylko gruczołom jelitowym, ale również gruczołom części odzwiernikowej żołądka. Wysunięto też hipotezę, że do intestinalizacji dochodzi z biegiem czasu [19, 20]. Obserwacje te dodatkowo ilustrują trudności w jednoznacznym definiowaniu BE.

Przełyk Barretta jako czynnik ryzyka raka przełyku

Przełyk Barretta jest jedynym znanym prekursorem raka gruczołowego przełyku. Pierwsze obserwacje, wskazujące na możliwość progresji BE do raka, pochodzą z badań endoskopowych poczynionych w latach 70. XX wieku [3]. Etapami pośrednimi jest dysplazja małego stopnia i dysplazja wysokiego stopnia. Ryzyko raka przełyku u chorych z BE jest 11-krotnie większe niż w populacji ogólnej, natomiast roczne ryzyko w tej populacji ocenia się na 0,11% [9]. Metaanalizy wielu publikowanych badań wskazują, że progresja BE do raka przełyku występuje pomiędzy 2,2% a 6,3% na 1000 pacjentów rocznie [3]. Badanie retrospektywne obejmujące 460 pacjentów z BE, diagnozowanych w latach 1992-2013 w John Hopkins Hospital (USA), wykazały, że u 120 chorych doszło do progresji zmian do dysplazji wysokiego stopnia, a u 62 – do raka przełyku [9]. Czynniki ryzyka dysplazji i raka przełyku są: starszy wiek, długość przełyku Barretta, otyłość typu centralne-

go, palenie tytoniu, niezazywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej i statyn. Roczne ryzyko progresji dysplazji małego stopnia do raka ocenia się na około 0,7%, natomiast dysplazji wysokiego stopnia na około 7% [10]. Intensywnie prowadzone w ostatnich latach badania nad biomarkerami zwiększonego ryzyka raka przełyku są obiecujące. Szczególne zainteresowanie budzą badania nad zaburzeniami genetycznymi, które można stwierdzić już na wczesnych etapach rozwoju zmian, jednak na obecnym etapie nie mają jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej.

Leczenie farmakologiczne

Podstawą farmakoterapii BE są inhibitory pompy protonowej (IPP) w dawkach standardowych (tj.: esomeprazol 20 mg/dobę; lansomeprazol 30 mg/dobę; omeprazol 20 mg/dobę oraz pantoprazol 40 mg/dobę), które w największym stopniu mają wpływ na modelowanie przebiegu choroby [21]. Nie ma danych na temat chemoprewencyjnego działania IPP na rozwój BE. Niektóre badania wskazują na korzystne działanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg/dobę i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz statyn w połączeniu z IPP. Obecnie brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować takie postępowanie. Próbuje się również stosować antyoksydanty np. melatoninę, która działa ochronnie na błonę śluzową przełyku, chroniąc ją przed endogennymi (kwas solny, pepsyna) oraz egzogennymi (alkohol, NLPZ) czynnikami toksycznymi. Suplementacja melatoniny jest bezpieczna, a mechanizm jej działania, poza „zmiataniem” wolnych rodników, związany jest również z jej działaniem immunomodulującym i proapoptycznym [22].

Endoskopowe metody leczenia

Rozwój endoskopii zabiegowej doprowadził do stworzenia technik leczenia BE, które są bezpieczne, małoinwazyjne i obciążone stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Polegają głównie na śródzabiegowej resekcji i ablacji zmian ogniskowych. Procedury te wymagają odpowiedniego doświadczenia oraz doboru i przygotowania chorych. Wśród endoskopowych metod leczenia BE wyróżnia się: endoskopową mukozektomię (EMR), endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD), radiotermaablację (RFA), krioterapię, koagulację plazmą argonową (APC), multipolarną elektrokagulację (MPEC), terapię fotodynamiczną (PDT), terapię laserową z użyciem Nd:YAG oraz laser KTP. U chorych z nieskuteczną terapią farmakologiczną i/lub endoskopową zaleca się ezofagektomię.

• Endoskopowa mukozektomia

Endoskopowa mukozektomia (*endoscopic mucosal resection, EMR*) jest zabiegiem terapeutycznym polegającym na oddzieleniu błony podśluzowej i mięśniowej oraz na usunięciu dysplastycznego nabłonka. EMR obciążona jest niskim ryzykiem perforacji, co wynika z luźnego połączenia tych dwóch warstw [23]. EMR jest techniką skuteczną w leczeniu segmentu BE do 15 mm. Obecnie najskuteczniejsze i stosunkowo najbezpieczniejsze są warianty leczenia z użyciem nasadki oraz opasek gumowych, choć występować mogą miejscowe krwawienia, perforacje oraz zwężenia występujące wskutek bliznowacenia. Krwawienia

występują z częstością 0-46% i najczęściej zdarzają się podczas zabiegu. Ryzyko perforacji ocenia się na 5% (największe jest w trakcie procedury zabiegowej), z kolei ryzyko zwężenia – ma szeroki zakres 2-88% i jest ono wprost proporcjonalne do rozległości obszaru objętego zabiegiem, największe w przypadku BE obejmującego >75% średnicy przełyku [23,24].

- Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (*endoscopic submucosal dissection*, ESD) jest techniką wprowadzoną w Japonii z intencją usuwania wczesnych zmian nowotworowych żołądka. Ze względu na uniwersalność zabiegu obecnie wykonywana jest u chorych ze zmianami przednowotworowymi oraz nowotworowymi żołądka, przełyku, jelita grubego oraz dwunastnicy. Po przygotowaniu i oznakowaniu obszaru do resekcji oddziela się resekowany obszar do warstwy mięśniowej przy użyciu dedykowanych metodzie narzędzi endoskopowych. Technika ta umożliwia więc usunięcie *en bloc* z dużą precyzją nawet rozległych zmian, co przekłada się na radykalność zabiegu [25]. Ryzyko krwawienia jest podobne jak w przypadku mukozektomii, natomiast ryzyko perforacji jest wyższe. Większość przypadków tej ostatniej można zapatrywać endoskopowo metodą klipsowania [26].

- Radiotermoablacja

Radiotermoablacja (*radiofrequency ablation*, RFA) jest najczęściej stosowaną metodą endoskopową w leczeniu BE. W metodzie tej prąd zmienny o częstotliwości 300–500 kHz, przepływając przez osadzoną na zestawie balonów elektrodę, generuje dużo ciepła, co prowadzi do termicznego uszkodzenia okolicznych tkanek na głębokość do 500-1000 μm . Zakres zabiegu uzależniony jest od sposobu osadzenia elektrod na balonach: 360° – kąt leczenia zmian okrężnych, 90° i 60° – zmian ogniskowych. Do eradykacji BE konieczne jest zazwyczaj wykonanie 2-4 zabiegów w czasie 3-6 miesięcy [27], a skuteczność RFA ocenia się na 98%. Najczęstszym objawem niepożądanym, występującym zwykle do 3-4 dni od wykonania zabiegu, jest ból w klatce piersiowej. Zwężenia przełyku występują u około 8% chorych i mogą być skutecznie leczone endoskopowym poszerzaniem. Występowanie krwawień i perforacji jest niezmiernie rzadkie [28]. Biorąc powyższe pod uwagę, uważa się, że RFA jest obecnie metodą z wyboru. Pomimo wymienionych korzyści w Polsce metoda ta nie jest ogólnodostępna. Zapewne powodem takiego stanu jest konieczność posiadania specjalistycznego sprzętu oraz wysokie koszty zabiegu.

- Koagulacja plazmą argonową

Koagulacja plazmą argonową (*argon plasma coagulation*, APC) jest bezdotykową techniką endoskopową, powszechnie używaną do niszczenia zmian naczyniowych. APC wykorzystuje zjawisko przewodzenia prądu wysokiej częstotliwości przez zjonizowany gaz, w tym wypadku argon. Gaz ten pod wpływem prądu ulega jonizacji, tworząc plazmę, w obrębie której powstają łuki elektryczne wytwarzające wy-

soką temperaturę. To co z kolei powoduje termiczne uszkodzenie tkanki. Głębokość łuku elektrycznego może być regulowana poprzez zmianę natężenia prądu, przepływu gazu i/lub jego ciśnienia. Ze względu na termiczne uszkodzenie u ok. 5-10% chorych metoda ta może prowadzić do zwężeń i bliznowacenia tkanek. Odsetek ten można zmniejszyć, stosując tzw. hybrydowe APC z iniekcją podśluzówkową płynów, np. chlorku sodu. Do innych powikłań APC zalicza się dyskomfort w nadbrzuszu i klatce piersiowej, dysfagię oraz odynofagię. Perforacje i krwotoki występują rzadko [29]. Krytycy metody wskazują na rozbieżności ocen jej skuteczności wynoszące około 50-80% [30]. Ponadto u około 9% chorych, mimo kompletnej eradykacji BE, występowało tzw. zjawisko „spalenia gruczołów”. Stwarza ono ryzyko przetrwania komórek dysplastycznych, które mogą ulegać przemianie złośliwej do ECA [31]. Za stosowaniem tej metody przemawia jej szeroka dostępność i niskie koszty.

- Multipolarna elektrokoagulacja

Multipolarna elektrokoagulacja (*multipolar electrocoagulation*, MPC) to kolejna po APC metoda wykorzystująca technikę termicznej ablacyjnej. Polega ona na użyciu prądu elektrycznego, który za pomocą cewnika wprowadzonego przez kanał roboczy endoskopu, jest przewodzony do nieprawidłowej tkanki. Technika tę stosuje się przede wszystkim u chorych na BE o płaskiej morfologii nabłonka, bez zmian wzniesionych [32]. Badania randomizowane wskazują na wyższą skuteczność MPC w stosunku do APC, odpowiednio 75% vs. 63%. Do najczęstszych powikłań około- i pozabiegowych MPC należą bóle i dysfagia. Ryzyko krwotoku i perforacji jest znikome.

- Krioterapia

Krioterapia jest również techniką termicznej ablacji. Nieprawidłowa tkanka jest niszczone poprzez zamrażanie, z następczym rozmrażaniem, a cykl ten jest powtarzany kilkakrotnie w ciągu kilkunastu minut. Procedurę należy powtarzać co kilka miesięcy, celem uzyskania pełnego sukcesu terapeutycznego. Do krioterapii stosuje się skroplone gazy, takie jak azot, podtlenek azotu czy dwutlenek węgla. Ich aplikacja w postaci aerozolu (metoda bezkontaktowa) prowadzi do przerwania ciągłości błon komórkowych oraz tworzenia mikrozakrzepów w drobnych naczyniach, co indukuje apoptozę. Modyfikacją „kriosprawy” jest terapia kontaktowa z użyciem kriobalonu. Rozległość, a przede wszystkim głębokość obszaru zamrożenia, zależy od czasu ekspozycji, co z kolei wpływa na liczbę powikłań, do których zalicza się bóle zamostkowe, zwężenia wymagające leczenia dylatacyjnego oraz dysfagię. Perforacje zdarzają się rzadko. Obecnie w użyciu jest kilka typów systemów do krioterapii pozwalających na aplikowanie temperatur od -78° C do -196° C [33]. Krioterapia jest zabiegiem skutecznym, bezpiecznym i stosunkowo tanim. Do głównych jej wskazań zalicza się leczenie powierzchni znajdujących się w zwężeniach i/lub o nierównej strukturze. Ze względu na głęboką penetrację termiczną stosuje się ją również w rozległych zmianach i w ECA [34]. Krioterapia, zwłaszcza z zastosowaniem kriobalonu,

ma podobną do RFA skuteczność wynoszącą około 88%-90% [35]. Może być stosowana w przypadku nieskuteczności RFA (druga linia leczenia), co daje redukcję dysplazji u 75% pacjentów i redukcję metaplastyji jelitowej u blisko 50% [36].

- Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy*, PDT) jest jednym z narzędzi najdłużej wykorzystywanym do leczenia ablacyjnego BE. Zabieg polega na aplikacji fotouczulacza na metaplastycznie przebudowany nabłonek przełyku. Następnie jest on aktywowany przy użyciu światła o odpowiedniej długości fali. Do fotouczulaczy zaliczamy pochodne grup barwnikowych, takich jak: hematoporfiryny, rodaminy, chlorofilu oraz ftalocjanin. W niektórych krajach stosowany jest doustnie kwas 5-aminolewulinowy w dniu zabiegu, jednak jego użycie może się wiązać z nadwrażliwością i bólami. Fotouczulacze mogą być także podawane dożylnie pod postacią porfimeru sodowego photofrin [37]. Decyzje odnośnie wykonywania kolejnych sesji zabiegów są podejmowane po kontrolnej ocenie histopatologicznej wycinków z miejsc po PDT. Analogicznie do APC wystąpić tu może zjawisko spalonych gruczołów, co jak wspomniano, wiąże się z możliwością przetrwania komórek metaplastycznych. Ryzyko zwężenia po zabiegach jest duże, co zwiększa koszty leczenia. Ponadto wystąpić może nadwrażliwość tkankowa na stosowane fotouczulacze, która utrzymywać się może do 6 tygodni po zabiegu. Czasami występują nudności i wymioty oraz przejściowo dysfagia. Skuteczność PDT jest stosunkowo niska. W badaniu randomizowanym, obejmującym 68 chorych, skuteczność eradykacji oceniono na 50% w stosunku do 97% u leczonych techniką APC [29]. W metaanalizie V. Thoguluva Chandrasekara i wsp. skuteczność eradykacji u chorych z LGD i HGD wynosiła odpowiednio 92,2% i 77,5% oraz 44,1% u chorych na raka śródnapłonkowego [38]. Zaletą metody jest głęboka penetracja tkanek wiązką światła, z czym wiąże się duża możliwość redukcji rozwoju ECA u pacjentów z dysplazją. Walorem jest prostota metody [32]. Nowe, skuteczniejsze sposoby leczenia wypierają PDT.

- Metody laserowe – Nd:YAG oraz laser KTP

Metody laserowe, jak granat itrowo-glinowy domieszowany jonami neodymu (Nd:YAG) oraz laser potasowo-tytanowo-fosforanowy (KTP), są również metodami termicznymi. Nie są one tak powszechnie stosowane jak pozostałe opisywane techniki termiczne. W metodach tych wykorzystuje się kryształy, które pod wpływem działania lasera o odpowiedniej długości fali (532 nm) uszkodzają tkanki. Głębokość penetracji jest stosunkowo niewielka, co czyni metodę bezpieczną pod względem potencjalnego ryzyka perforacji. Stosowane są w połączeniu lub jako techniki samodzielne. Metody laserowe wydają się stosunkowo bezpieczne oraz relatywnie skuteczne. Gossner i wspól. stosując technikę laserową u 10 chorych z krótkimi segmentem BE, nie odnotowali działań niepożądanych, a skuteczność eradykacji po 15 miesiącach wynosiła 80% [39].

Podsumowanie

Gruczolakorak przełyku stanowi istotny problem zdrowotny, a zachorowalność na ten typ nowotworu ciągle rośnie. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie metod wczesnego wykrywania nie tylko raka, ale również stanów przednowotworowych, które można skutecznie leczyć. W tym ostatnim zakresie duże znaczenie przypisuje się metodom endoskopowym oraz prawidłowo prowadzonemu nadzorowi u chorych na BE. Jak wskazują liczne badania połączenie metod resekcyjnych i ablacyjnych, rokuje najwyższą skutecznością. Codzienna praktyka kliniczna wskazuje, że nadzór nad chorymi na BE wciąż, pomimo szeroko dostępnych wytycznych, nie jest prowadzony zgodnie z nimi. Propagowanie akceptowanego przez międzynarodowe towarzystwa naukowe postępowania w przypadkach BE jest głównym celem niniejszej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Gindera C, Birla R, Hoara P, Caraguni A, et al. Barrett Esophagus: History, definition and etiopathogeny, *J Med Life*, 2014; 7, Spec Iss 3: 23–30
2. Spechler S. J, Fitzgerald R. C, Prasad G. A, Wang KK, History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus, *Gastroenterology*, 2010; 138: 854-869
3. Dent J, Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol, Ther* 24, 1269-1281
4. Sanghi V, Thota P, Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance, *Therapeutic Advances in Chronic Diseases*, 2019; 10: 1-14
5. International Consensus of the Management of Benign Barrett's. Benign Barrett's and Cancer Taskforce 'BoB CAT' consensus group, *Gastroenterology*, 1 August 2012; 143, (2): 336-346
6. El-Serag H. B, Sweet S, Winchester C. C, Dent J, Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review, 2014 June; 63 (6): 871-880
7. Amadi C, Gatenby P, Barrett's oesophagus: Current controversies, *World J Gastroenterol*, 2017 July 28; 23 (28): 5051-5067
8. Kuipers E. J, Spaander M. C, Natural History of Barrett's Esophagus, *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 63: 1997-2004
9. Kambhampati S, Tieu AH, Lubber B, et al. Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma, *Scientific Reports*, 2020; 10: 4899
10. Shaheen N, Falk G, Iyer P, Gerson L, ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus, *American Journal of Gastroenterology*, January 2016; 111 (1): 30-50
11. Chiteman D., Kendall BJ, Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management, *MJA* 205 (7): 317-324
12. Falk G, Updated Guidelines for Diagnosing and Managing Barrett Esophagus, *Gastroenterology & Hepatology*, 12 (7): 449-451
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria, *Gastroenterology*, 2006; 131: 1392-9

14. Sanghi V, Thota P, Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance, *Therapeutic Advances in Chronic Diseases*, 2019; Vol. 10, 1-14
15. O'Donovan M, Fitzgerald R. C., Screening for Barrett's Esophagus: Are New HighVolume Methods Feasible?, *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 63: 2105-2114
16. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma, *Ann Surg*, 2015; 262: 981-90, PubMed: 25575255
17. Chan D. K, Zakko L, Visrodia K. H, et al. Breath Testing for Barrett's Esophagus Using Exhaled Volatile Organic Compound Profiling With an Electronic Nose Device. *Gastroenterology*, 2017; 152: 24-26
18. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M, Ujarmianie starzenia: odmładzanie komórek, dedyferencjacja i transdiferencjacja, *Gerontologia Polska*, 2015; 4: 165-171
19. Smith K, Origin of Barrett oesophagus, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11: 203
20. Lavery D. L, Nicholson A. M, Poulosom R, et al. The stem cell organisation, and the proliferative and gene expression profile of Barrett's epithelium, replicates pyloric-type gastric glands, 2014; 63: 1854-1863
21. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline. Published online: 3 September 2014, updated october 2019; www.nice.org.uk/guidance/cg184
22. Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, et al. Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives; *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 2033
23. Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, Guerra del Rio M, Multiband mucosectomy for advanced dysplastic lesions in the upper digestive tract, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2015 April 16; 7 (4), 370-380
24. Jin X, Chai T, Gai W, Chen Z, Guo J, Multiband Mucosectomy Versus Endoscopic Submucosal Dissection for Treatment of Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Esophagus, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016; 14, 948-955
25. Vance R. B, Dunbar K. B, Endoscopic options for treatment of dysplasia in Barrett's Esophagus, *World J Gastrointest Endosc*, 2015 December 25; 7 (19): 1311-1317
26. Noordzij I. C, Curvers W. L, Schoon E. J, Endoscopic resection for early esophageal carcinoma; *J Thorac, Dis* 2019; 11 Suppl 5: 713-722
27. Wolfsen H, Advances in GERD, *Gastroenterology & Hepatology*, Volume 14, Issue 8, August 2018
28. Mansour N, El-Serag H, Anandasabapathy S, Barrett's esophagus: best practices for treatment and posttreatment surveillance, *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2017; 6 (2) :75-87
29. Kelty C. J, Ackroyd R, Brown N. J, et al. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation, *Alimentary & Pharmacological Therapeutics*, 2004; 20, 1289-1296
30. Singh T, Sanaka M, Thota P, Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal cancer: Where do we go from here?, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2018 September 16; 10 (9): 165-174
31. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy [ESGE] Position Statement, Weusten Bas et al. *Endoscopic management of Endoscopy*, 2017; 49: 191-198
32. Leggett C, Gorospe E, Wang K, Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma, *Gastroenterology Clinics of North America*, 2013 March; 42 (1)
33. Lal P, Thota P, Cryotherapy in the management of premalignant and malignant conditions of the esophagus, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2018 November 21; 24 (43)
34. Fleischer D, Sharma V, Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus Using the Halo System, *Digestive Diseases* 2008; 26: 280-284
35. Van Munster S, Overwater A, Haidry R, et al. Focal cryoballoon versus radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus: impact on treatment response and postprocedural pain, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2018 Nov; 88 (5): 795-803
36. Visrodia K, Zakko L, Singh S, et al. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis, *Gastrointest Endosc*, 2018 June; 87 (6) :1396-1404
37. Strzelczyk N, Stanek A, Kwiatek S et al. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna*, vol. 23, nr 1, 2017
38. Thoguluva Chandrasekara V, Vennalagantib P, Sharma P, Management of Barrett's esophagus: Screening to never treatments, *Revista de Gastroenterología de México*, 2016; 81 (2): 91-102
39. Gossner L, May A, Stolte M, et al. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus, *Gastrointest Endosc*, 1999 Jan; 49 (1): 8-12
40. Verheij EPD, Pouw RE, Bergman JJ. Mistakes in endoscopic treatment of Barrett oesophagus neoplasia and how to avoid them, *UEG Education* 2021; 21: 35-39