

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Neues zum Management des Barrett-Ösophagus

Riegler M, Prager G, Zacherl J

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (3), 48-52

Interdisziplinäre Onkologie 2011;
3 (3), 48-52

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Neues zum Management des Barrett-Ösophagus

M. Riegler, G. Prager, J. Zacherl

In den vergangenen Jahren haben sich Verständnis und Management des Barrett-Ösophagus stark gewandelt. Barrett-Ösophagus ist eine präkanzeröse Erkrankung der Speiseröhre, welche durch gastroösophagealen Reflux entsteht. Die Diagnose erfolgt durch ein neues Biopsieprotokoll am ösophagogastralen Übergang und Histopathologie entsprechend der Paull-Chandrasoma-Klassifikation. Dies ermöglicht die Erkennung jener Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Ösophagusadenokarzinom und ist bestens für das Therapiemonitoring geeignet (Regression der Pathologie im Barrett-Ösophagus). Im Gegensatz zur abwartenden Surveillance-Strategie unter Protonenpumpenhemmertherapie sprechen rezente Daten für ein aktives chirurgisches Handeln im Frühstadium dieser prämaligen Erkrankung der Speiseröhre. Hier sollen die neuesten Erkenntnisse zur Diagnose und Therapie des Barrett-Ösophagus zusammengefasst werden.

■ Einleitung

Neben Beschwerden (Sodbrennen, Aufstoßen, Schluckstörung) ist die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit einer onkologisch bedeutsamen morphologischen Komplikation assoziiert: Zylinderepithelösophagus („columnar lined esophagus“ [CLE]) (Abb. 1, 2).

Durch Reflux wird das Plattenepithel des Ösophagus geschädigt, es kommt zur Zylinderzellmetaplasie, es entsteht „cardiac mucosa“ (Abb. 3). In weiterer Folge entsteht durch Einbau einer Parietalzelle in die „cardiac mucosa“ die so genannte „oxynto-cardiac mucosa“; wird hingegen eine Becherzelle („goblet cell“) in die „cardiac mucosa“ eingebaut, dann entsteht die intestinale Metaplasie (Barrett-Ösophagus) (Abb. 3, 4).

Barrett-Ösophagus ist präkanzerös (Adenokarzinom-Inzidenz 0,2–2,0 %/Jahr). Die Prävalenz des Barrett-Ösophagus beträgt 1,6 % in der Normalbevölkerung und 15–35 % bei GERD-Patienten. Die Inzidenz des Ösophagus-Adenokarzinoms (Adeno-CA) hat in den vergangenen 10 Jahren in den USA und in Europa um das 3–4-Fache zugenommen. Entsprechende Inzidenzdaten für das Adenokarzinom der Speiseröhre aus Österreich werden derzeit erhoben, ein mit den USA und Europa vergleichbarer Trend ist aber absehbar. Rezente Daten sprechen dafür, dass das so genannte Kardiakarzinom das im distalen Ösophagus entstandene Adenokarzinom darstellt (siehe unten).

■ Pathogenese des Barrett-Ösophagus (Abb. 4)

Normalerweise sind der Ösophagus mit Plattenepithel und der Magen mit „oxyntic mucosa“ (mit Parietal- und Nebenzellen) ausgekleidet. Durch Reflux geschädigtes Plattenepithel wan-

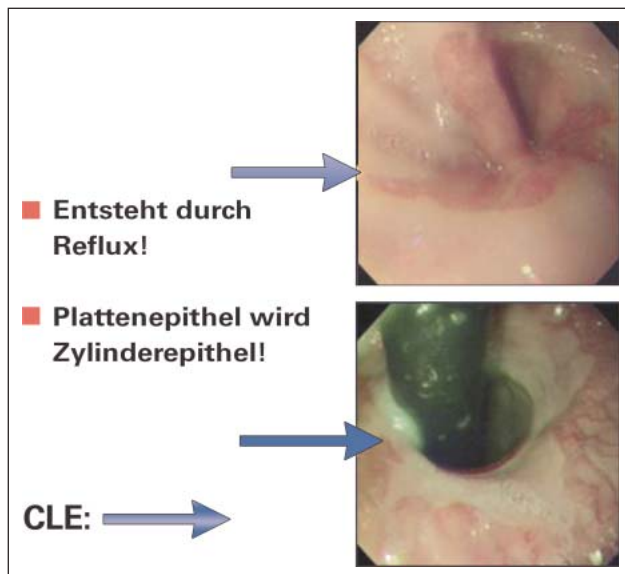


Abbildung 1: Columnar Lined Esophagus (CLE), Zylinderepithel Ösophagus.

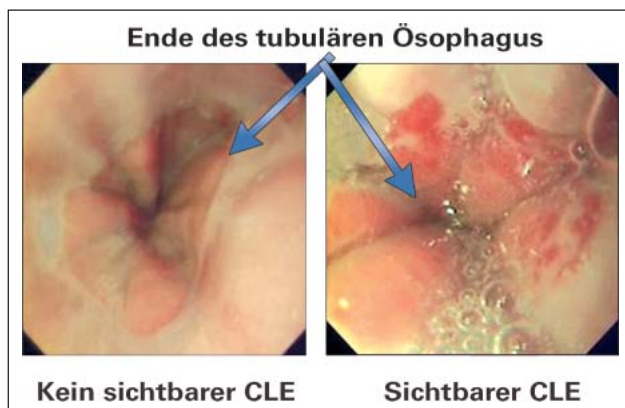


Abbildung 2: Endoskopie bei Columnar Lined Esophagus (CLE).

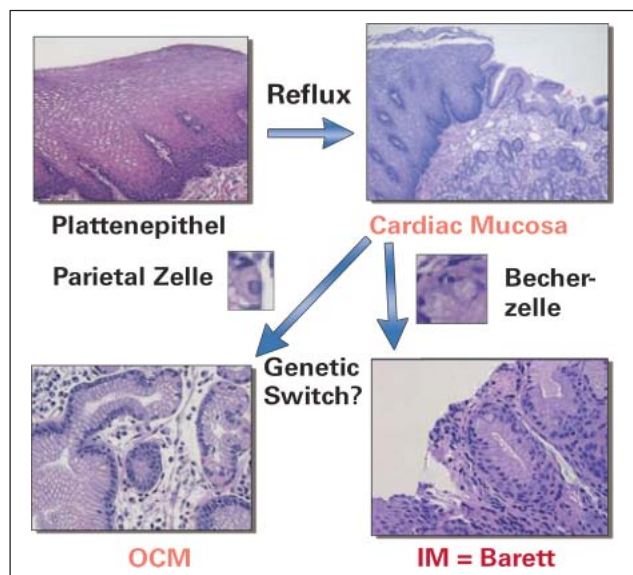


Abbildung 3: Pathogenese von Columnar Lined Esophagus (CLE).

delt sich in Zylinderepithelösophagus (CLE) um. Zuerst kommt es zur Schädigung des Plattenepithels und Entstehung von CLE in jenem Anteil des Ösophagus, der vom unteren Ösophagussphinkter ummantelt ist (= CLE im tubulären Ösophagus). Durch weiteren Reflux kommt es auch zur Schädigung des unteren Ösophagussphinkters, der Ösophagus verliert seine tubuläre Struktur und bildet magenartige Falten (= CLE im sackartigen Ösophagus). Durch CLE und Verlust der tubulären Struktur erhält der Ösophagus ein magenartiges sackartiges Aussehen und kann endoskopisch vom proximalen Magen nicht unterschieden werden, dadurch entstand auch die irrije Meinung, dass Kardia proximaler Magenanteil sei. Deshalb kann auch bei einer endoskopisch normal imponierenden Schleimhautgrenze (= „Magenfalten“ beginnen dort, wo das Plattenepithel endet) ein CLE ohne und mit intestinaler Metaplasie (= Barrett-Ösophagus) nicht ausgeschlossen werden! Im sackartigen Ösophagusanteil kann das so genannte Kardiakarzinom entstehen, im tubulären Ösophagus das Adenokarzinom des Ösophagus. Im eigenen Krankengut haben 22 % der GERD-Patienten einen Barrett-Ösophagus, bei endoskopisch normalem ösophagogastralem Übergang zwischen 10–17 % (entspricht der internationalen Erfahrung).

Cave: Das Kardiakarzinom ist häufig ein Ösophaguskarzinom!

Klinische Konsequenz

Immer eine Biopsie der Mukosagrenze durchführen! Die Histopathologie ergibt die Diagnose (siehe Biopsieprotokoll!).

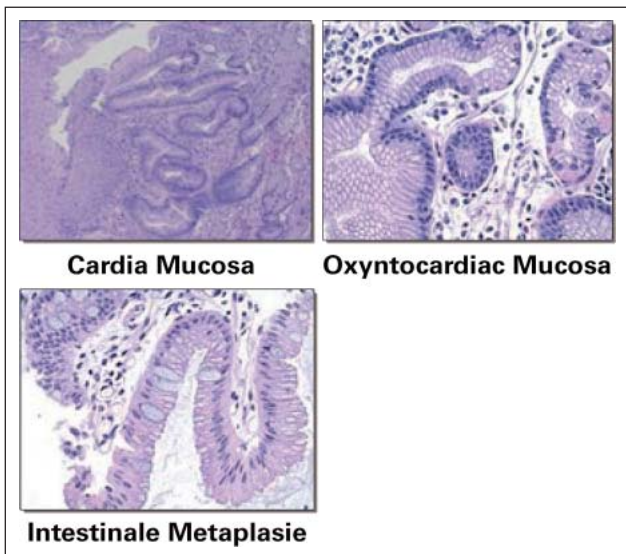


Abbildung 4: Paull-Chandrasoma-Klassifikation des Columnar Lined Esophagus (CLE).

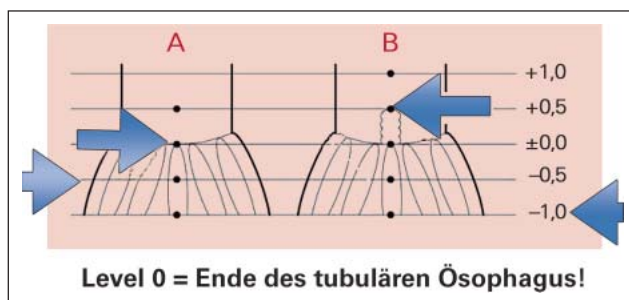


Abbildung 5: Multi-Level-Biopsieprotokoll.

Interpretation

CLE ist ein Nachweis für GERD! Bei CM besteht kein Krebsrisiko, aber das Risiko, eine intestinale Metaplasie (Barrett) zu erleben. Bei OCM besteht kein Risiko für eine intestinale Metaplasie (IM) (IM entsteht nur in CM!). Bei IM in CM, was mit dem Barrett-Ösophagus gleichzusetzen ist, besteht das Risiko, ein Adenokarzinom zu erleben.

■ Biopsieprotokoll bei GERD (Abb. 5–7)

Rationale

Endoskopie und Biopsie sollen jene identifizieren, die ein Risiko für ein Adenokarzinom der Speiseröhre (im tubulären und sackartigen Ösophagus) haben. Das sind jene mit intestinaler Metaplasie im Zylinderepithelösophagus!

Hintergrund

CLE entsteht entsprechend einem typischen proximal-distalen Muster, wobei sich CM immer proximal und OCM distal in

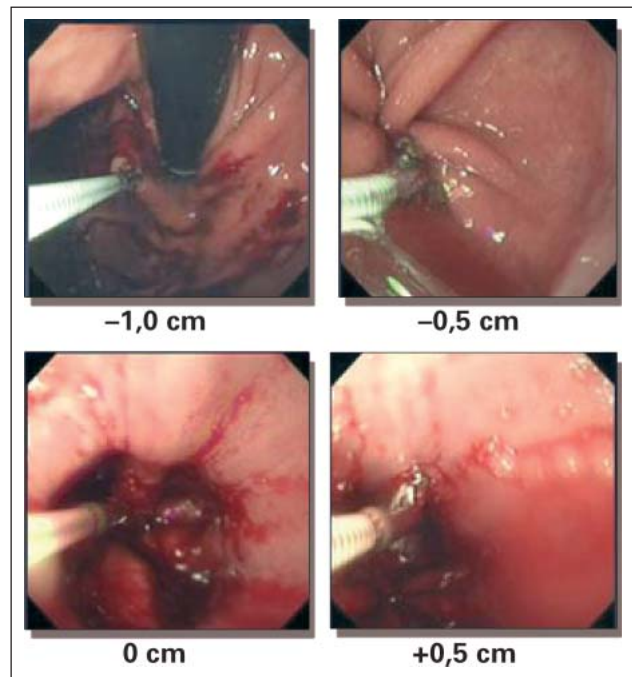


Abbildung 6: Multi-Level-Biopsieprotokoll.

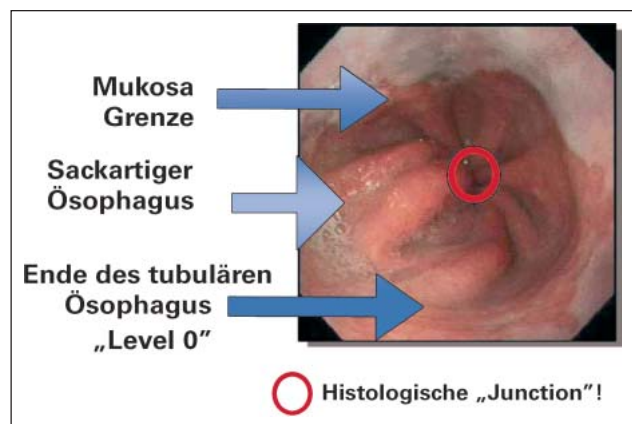


Abbildung 7: Ösophagoskopie: die „wahre“ Junction!

einem CLE-Segment finden. IM entsteht immer proximal, direkt neben dem Plattenepithel.

Klinische Konsequenz

Nachweis von IM durch Biopsien aus der Mukosagrenze im Rahmen der Indexendoskopie; bei jenen mit Barrett-Ösophagus in der Indexendoskopie empfehlen wir ein Multilevel-Biopsieprotokoll aus dem Übergang Ösophagus-Magen, um die Längsausdehnung der IM zu bestimmen und eine Dysplasie auszuschließen. Dysplasien entstehen unregelmäßig verteilt und meist bevorzugt im distalen Drittel des Zylinderepithelösophagus!

Endoskopiebefund (Abb. 7, 8)

Bezüglich des Ösophagus soll er folgende Informationen enthalten: Mukosagrenze, Ende des tubulären Ösophagus, Zwerchfellebene in cm ab Zahnreihe; Länge und Ausdehnung des endoskopisch sichtbaren CLE (= CLE im tubulären Ösophagus).

Biopsielevel (Abb. 7, 8)

Als Referenzebene für Multilevel-Biopsien aus dem distalen Ösophagus-Magen-Übergang dient „Level 0“ = das Ende des tubulären Ösophagus; Levels -0,5 und -1,0 cm sind distale Biopsieebenen, +0,5 und +1,0 cm sind proximale Biopsieebenen. Pro Level empfehlen wir 4-Quadranten-Biopsien. Sichtbarer CLE sollte in 0,5-cm-Schritten bis zur Mukosagrenze biopsiert werden. Biopsien sollten entsprechend den einzelnen Biopsie-

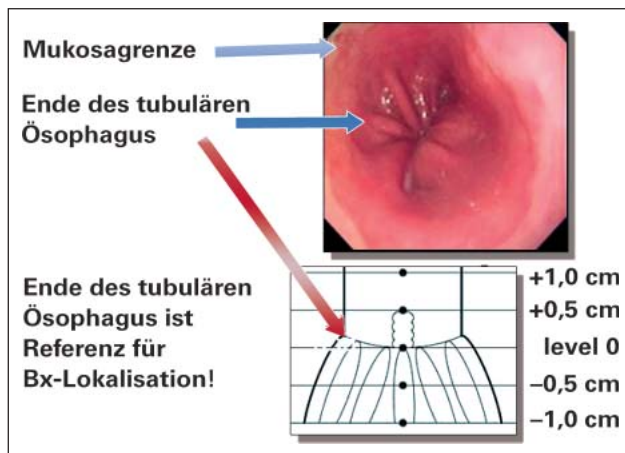


Abbildung 8: Endoskopische „landmarks“.

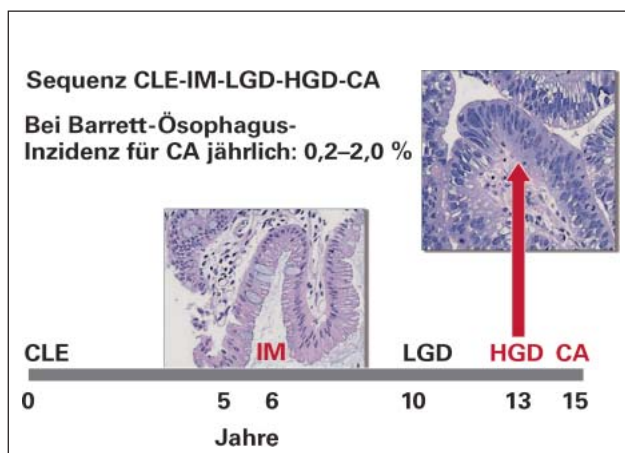


Abbildung 9: Rationale für Surveillance.

Tabelle 1: CLE-Management

Mukosatyp in Biopsie	Nachsorgeendoskopie/-therapie
„Oxyntocardiac mucosa“	Keine
„Cardiac mucosa“	3–5 Jahre, Fundoplicatio
Intestinale Metaplasie	3 Jahre, Ablation, Fundoplicatio
Niedriggradige Dysplasie	3 Monate, Mukosaresektion, Fundoplicatio!
„Indefinite for dysplasia“	2–3 Wochen Protonenpumpenhemmertherapie und Re-Biopsie
Hochgradige Dysplasie	Mukosaresektion, Operation
Adenokarzinom: Stadium T1a	Mukosaresektion, Operation
Adenokarzinom: Stadium $\geq$ T1b	Operation (= Ösophagusresektion)

ebenen markiert zur histopathologischen Untersuchung gelangen. Die biopsielevelabhängige CLE-Verteilung ergibt sich durch die Histopathologie (CM, OCM, IM).

Management bei CLE und Barrett Ösophagus (Tab. 1)

Entsprechend den neuesten Erkenntnissen findet sich im Management von Barrett-Ösophagus eine Mischung aus abwartender Nachsorge (Surveillance) oder Handeln (Fundoplicatio, Mukosaresektion, Mukosaablation $\pm$ Fundoplicatio).

Rationale zur Surveillance (Abb. 9)

Über intestinale Metaplasie sowie niedrig- und hochgradige Dysplasie entsteht das Adenokarzinom der Speiseröhre. Die IM-Dysplasie-Karzinom-Sequenz dauert etwa 6 Jahre ab IM. Deshalb wird bei IM (= Barrett-Ösophagus) die Surveillance-Endoskopie mit Biopsien nach 3–5 Jahren empfohlen (Tab. 1).

Rationale zur Fundoplicatio (Abb. 10)

Mittels Fundoplicatio kann die Ursache der Erkrankung, also der Reflux aus dem Magen, eliminiert werden. Arbeiten von Hofstetter et al. [1], Parilla et al. [2], Csendes et al. [3] und Rossi et al. [4] haben gezeigt, dass eine pH-metrisch erfolgreiche Fundoplicatio (= kein pH-metrisch nachweisbarer Reflux nach Fundoplicatio) zu Regression von Dysplasie zu IM [4] und von IM zu CM bzw. OCM führt. Die Datenlage rechtfertigt Fundoplicatio bei Barrett-Ösophagus im Rahmen von kontrollierten

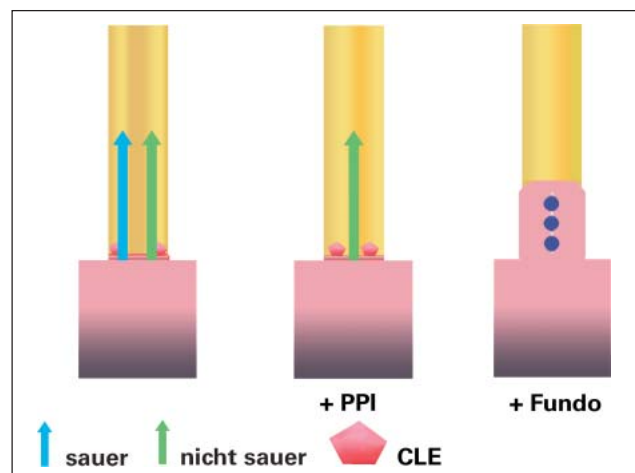


Abbildung 10: Columnar Lined Esophagus (CLE) und Fundoplikation.

Studien mit entsprechender Nachsorge (Endoskopie, Biopsie, Manometrie, pH-Metrie).

Multimodale therapeutische Konzepte (Tab. 1)

Fundoplicatio nach endoskopischer Ablation eines CLE mit IM oder nach Mukosaresektion bei unifokaler Dysplasie (LGD, HGD) wird derzeit in Schwerpunktzentren im Rahmen von Studien evaluiert. Eine Empfehlung kann diesbezüglich aber noch nicht abgegeben werden.

„Indefinite for dysplasia“ bezeichnet eine Histopathologie, welche wegen akuter Entzündung eine Dysplasie nicht sicher ausschließen kann. Es wird die Re-Biopsie im Anschluss an eine 2–3-wöchige Protonenpumpenhemmertherapie empfohlen.

Bei niedriggradiger Dysplasie reicht die Evidenz von Surveillance in 3 Monaten bis zur Mukosaresektion oder Fundoplicatio [4].

Bei hochgradiger Dysplasie (HGD) kann nach Bestätigung durch eine histopathologische Zweitmeinung bei unifokalem Auftreten die Mukosaresektion oder die Ösophagektomie durchgeführt werden; Danach sollte eine Surveillance in 3-monatigen Abständen erfolgen. Bei multifokaler HGD ist die Ösophagektomie indiziert.

Während beim T1a-Adenokarzinom noch eine Mukosaresektion möglich ist, sollte ab dem Stadium T1b ($\geq 50\%$ positive Lymphknotenmetastasen; siehe [5]) in jedem Fall die Ösophagektomie indiziert werden.

Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI)

PPI stellen den Schwerpunkt der Therapie bei GERD dar und führen in bis zu 90 % der GERD-Patienten zu einem Verschwinden der Symptome. Rezente Untersuchungen haben aber gezeigt, dass eine PPI-Therapie mit einem erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom der Speiseröhre und einer so genannte Antibiotika-Kolitis (durch *Clostridium difficile*) vergesellschaftet ist.

Klinische Konsequenz (Abb. 11)

Keine PPI-Therapie ohne Endoskopie und Biopsien aus dem Übergang Ösophagus/Magen; entsprechende Nachsorgeendoskopien. Bei Durchfallserkrankung Stuhlkultur mit *Clostridium-difficile*-Toxin-Bestimmung veranlassen.

Definitionen und Abkürzungen

Ösophagus

38–45 cm langer, tubulärer Muskelschlauch des oberen Verdauungstraktes zum Transport der Nahrung vom Pharynx in den Magen. Im Gegensatz zum Magen hat der Ösophagus submuköse Drüsen und kein Peritoneum. Wir unterscheiden einen zervikalen, thorakalen und abdominalen Ösophagus.

Normalerweise ist der Ösophagus mit nicht-verhornendem Plattenepithel ausgekleidet.

Im Ösophagus finden sich 2 manometrisch fassbare Druckzonen: der obere (willentlich beeinflussbare) und untere (willentlich nicht beeinflussbare) Ösophaguspinkter.

Magen

Sackartiger Anteil des oberen Verdauungstraktes zwischen Ösophagus und Duodenum; besitzt keine submukösen Drüsen, aber ein Peritoneum. In seinem proximalen Anteil ist der Magen mit säureproduzierender Schleimhaut ausgekleidet (Parietal- und Nebenzellen), in seinem distalen Anteil mit einer Schleimhaut, die nur aus schleimproduzierenden Zellen besteht.

Endoskopische „Landmarks“ (Abb. 1, 2, 7, 8)

Mukosagrenze Plattenepithel/Zylinderepithel; Ende des tubulären Ösophagus. *Cave*: Die anatomische Grenze zwischen Ösophagus und Magen kann in der Endoskopie nicht erhoben werden (erfolgt mittels Histopathologie von Multilevel-Biopsien = Ebene des Übergangs von Squ/CLE (= Ösophagus) zu OM (= Magen)).

Wichtig: CLE (CM, CM; OCM) ist ösophageal, unabhängig vom endoskopischen Eindruck.

Paull-Chandrasoma-Histopathologie-Klassifikation des Zylinderepithelösophagus (CLE) (Abb. 3, 4)

- CLE: „columnar-lined esophagus“ = Zylinderepithelösophagus: Zylinderepithelmetaplasie der Ösophagus, entsteht nur durch gastroösophagealen Reflux.
- CM: „cardiac mucosa“ = erste Stufe der Zylinderepithelmetaplasie im Ösophagus, besteht nur aus schleimbildenden Zellen.
- OCM: „oxyntocardiac mucosa“ = besteht aus schleimbildenden Zellen und Parietalzellen, die Magensäure (HCl) produzieren, entwickelt sich nicht weiter zur intestinalen Metaplasie.
- OM: „oxyntic mucosa“ = Magenschleimhaut mit Haupt- und Nebenzellen.
- Intestinale Metaplasie (IM) des Ösophagus: Becherzellen in „cardiac mucosa“ = Barrett-Ösophagus = Vorstufe zur Dysplasie und zum Adenokarzinom der Speiseröhre.
- LGD: „low-grade dysplasia“ = niedriggradige Dysplasie = niedriggradige intraepitheliale Neoplasie.
- HGD: „high-grade dysplasia“ = hochgradige Dysplasie = hochgradige intraepitheliale Neoplasie.
- „Indefinite for dysplasia“ bzw. intraepitheliale Neoplasie: Dysplastische Veränderungen, welche durch entzündliche

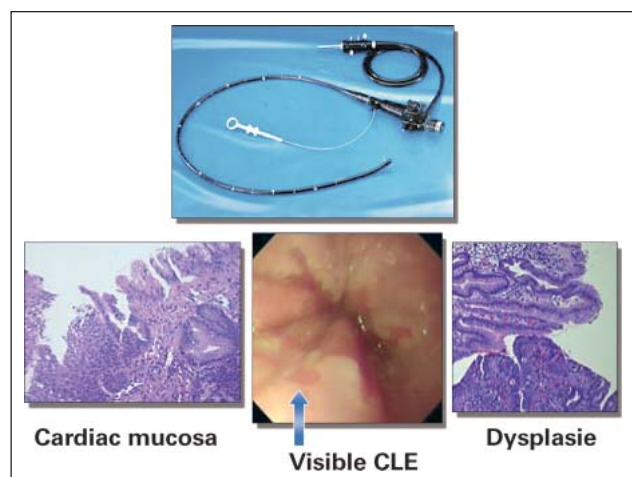


Abbildung 11: Keine Protonenpumpenhemmer- (PPI-) Therapie ohne Endoskopie und Biopsie.

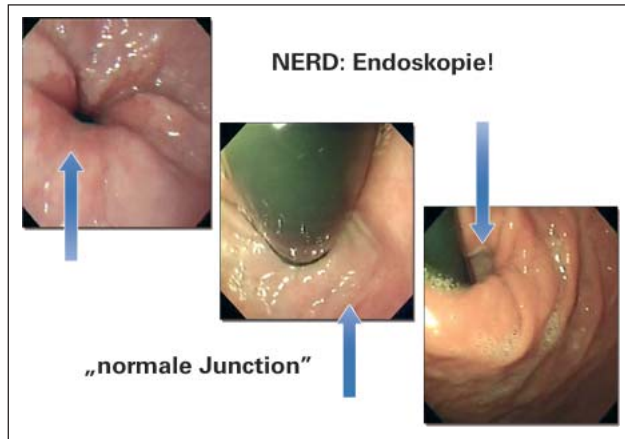


Abbildung 12: Non-erosive reflux disease (NERD): Endoskopie.

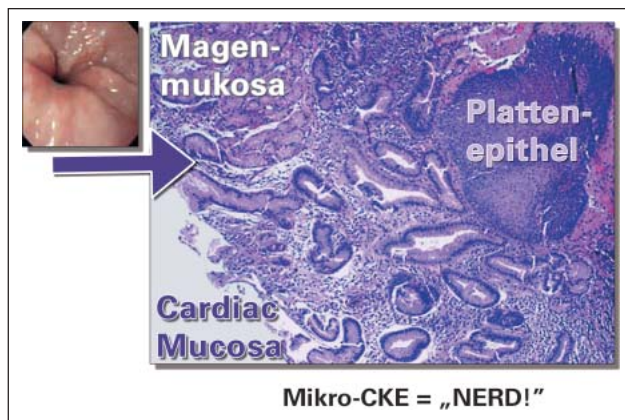


Abbildung 13: Histologie bei Non-erosive reflux disease (NERD): Cardiac Mucosa.

Komponenten überlagert sind, weshalb die Diagnose Dysplasie nicht eindeutig gestellt werden kann.

- Intestinale Metaplasie (IM) des Magens: IM in OM!!!

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* kann das Zylinderepithel im Magen und CLE betreffen.

NERD (Abb. 12, 13)

„Nonerosive reflux disease“ bezeichnet einen endoskopisch normal imponierenden Ösophagus und ösophagogastralen Übergang („junction“) bei Patienten mit Symptomen der Refluxkrankheit. Biopsiert man die endoskopisch normale „junction“ bei diesen Patienten, dann findet man mikroskopischen CLE! CLE ist mikroskopischer Hinweis für GERD, NERD = „mikroskopische Refluxkrankheit“!

Ösophagitis

Entzündung des mit Plattenepithel ausgekleideten Ösophagus; wird entsprechend der Savary-Miller- oder Los-Angeles-Klassifikation eingeteilt. Ösophagitis ist unspezifisch, neben Reflux führen auch Nahrungsmittel, Allergien, eosinophile Ösophagitis, Pilz-, bakterielle und Virusinfektionen zu einem Ösophagitis-Bild. Im Gegensatz dazu ist CLE spezifisch für Reflux, da es keine andere Ursache für CLE gibt.

Literatur:

- Hofstetter W, Peters J, DeMeester TR, et al. Long term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234: 532–9.
- Parilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003; 237: 291–8.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, et al. 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.
- Rossi M, Barreca M, de Bertoli N, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2006; 243: 58–63.
- Zacherl J, Neumayer C, Langer F. Esophageal cancer: international guidelines in interdisciplinary diagnosis and treatment. *Eur Surg* 2006; 38: 79–88.
- Lenglinger J, Ringhofer C, Eisler M, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur Surg* 2006; 38: 227–43.
- Wykypiel H, Bonatti H, Hinder RA, et al. The laparoscopic funduplications: Nissen and partial posterior (Toupet). *Eur Surg* 2006; 38: 244–9.
- von Rahden BHA, Stein HJ. Endoscopic treatment modalities for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur Surg* 2006; 38: 262–82.
- Lenglinger J, Eisler M, Ringhofer C, et al. Video-endoscopy for evaluation of columnar lined esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Eur Surg* 2006; 38: 293–301.
- Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142–6.
- Grandrath FA, Kamolz T, Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Principles of disease, diagnosis and treatment. Springer, Wien-New York, 2006.
- Bremner CG, DeMeester TR, Huprich JE, et al. Esophageal disease and testing. Taylor & Francis, London, 2005.
- Ringhofer C, Lenglinger J, Eisler M, et al. Videoendoscopy and histopathology of the esophagogastric junction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 283–90.
- Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, et al. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Alim Pharm Ther* 2006; 24: 613–9.
- Dial S, Delaney JAC, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006; 175: 745–8.

Weiterführende Literatur:

- Chandrasoma PT. Columnar lined esophagus: what it is and what it tells us. *Eur Surg* 2006; 38: 197–209.
- Chandrasoma PT, DeMeester TR. GERD Reflux to esophageal adenocarcinoma. Academic Press/Elsevier, 2006.
- Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, et al. Adenocarcinomas of the distal esophagus and „gastric cardia“ are predominantly esophageal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 569–75.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Franz Martin Riegler
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.riegler@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)