

Újdonságok és új lehetőségek a nyelőcsődaganatok diagnosztikájában

Rosztóczy András

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A nyelőcső rosszindulatú daganatainak diagnosztikája máig komoly kihívás. A korai esetek tünetszegénysége, a széles körben használható, megbízható (jó prediktív értékű) szűrési módszerek hiánya jelentősen megnehezíti a korai felismerést, ami pedig elengedhetetlen a sikeres kezeléshez, a költséghatékony menedzsmenthez, illetve a jelenlegi túlélési esélyek jelentős javításához. Az alábbiakban a diagnosztika jelenleg hozzáférhető eszközeit és a közeljövő lehetőségeit mutatja be a szerző. Magyar Onkológia 59:56–59, 2015

Kulcsszavak: nyelőcsőrák, Barrett-nyelőcső

The diagnosis of esophageal malignancies remains to be a significant challenge. The lack of symptoms and widely applicable, predictive screening tests make their early recognition difficult, however this would be essential for the successful treatment, cost-effective management and the improvement of survival. In this manuscript the author discusses the diagnostic tools available at present and in the near future.

Rosztóczy A. New tools and actual possibilities in the diagnosis of esophageal malignancies. Hungarian Oncology 59:56–59, 2015

Keywords: esophageal cancer, Barrett's esophagus

BEVEZETÉS

A nyelőcső primer daganatainak túlnyomó részét a hámból kiinduló rosszindulatú daganatok alkotják, melyek szövetségi megjelenési formájuk alapján laphámrákok vagy mirigyhámsejtes rákok (adenokarcinómák) lehetnek. Előfordulási gyakoriságuk világrészenként változó. Míg a keleti országokban továbbra is domináns a laphámrákok előfordulása, addig nyugaton (USA, Európa) az adenokarcinómák egyre növekvő incidenciája okoz problémát, mely bizonyos szubpopulációkban – pl. idős, fehér férfiak – immár meghaladja a laphámrákok gyakoriságát. Hazánkban a nyelőcsőrákok túlnyomó többsége még ma is laphámkarcinóma (1). A laphámrák etiológiája összetett, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a magas nitrózamin-tartalmú ivóvíz, illetve

ételek fogyasztása a legfontosabb rizikótényezők. Emellett számos, krónikus gyulladással járó kórkép hosszú időn át tartó fennállása is emeli kialakulásának kockázatát. Az adenokarcinóma elsősorban a refluxbetegség szövődményeként kialakuló Barrett-nyelőcső (specializált intesztinális metaplázia) talaján jön létre, illetve jóval ritkábban kialakulhat a kardiáhamból is.

MIÉRT VAN SZÜKSÉG ÚJ DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREKRE?

A nyelőcső rosszindulatú daganatainak tünettana szegényes. A korai esetek szinte kivétel nélkül tünetmentesek, míg a daganat jelenlétére utaló „alarm” tünet – diszfágia, vérszegénység, hányás, fogyás – előfordulása csaknem minden esetben

Levelezési cím: Dr. Rosztóczy András, SZTE I. Belgyógyászati Klinika,
H-6720 Szeged, Korányi fasor 8–10. Tel.: +36-62-545-186, e-mail: rostoczy.andras@med.u-szeged.hu

Közlésre érkezett: 2015. január 15. • Elfogadva: 2015. február 5.

előrehaladott kórforma fennállására utal. E problémát a kórjóslati statisztikák teszik még inkább hangsúlyossá, hiszen amíg a korai, csak a nyálkahártyára korlátozódó karcinómák kimagaslóan sikeresen kezelhetők (5 éves túlélési arányuk 98–100%), addig a nyirokcsomó-metasztázissal járó esetekben ez az arány már alig éri el a 30%-ot. Tekintve, hogy a nyelőcsődaganatok epidemiológiai sajátosságai és a tünettan fent részletezett jellegzetességei miatt a betegek többsége ez utóbbi csoportba tartozik, kiemelten fontos az előrehaladott esetek minél pontosabb stagingje. Ugyanakkor azonban nem kérdéses, hogy a korai esetek felismerését lehetővé tevő, széles körben alkalmazható módszerre lenne igazán nagy szükség. E tekintetben speciális kérdést jelent a prekancerózus állapotok felismerése, valamint olyan specifikus prognosztikai faktorok azonosítása, amelyek lehetővé teszik a költséghatékony terápiát és gondozást (2).

AZ ENDOSZKÓPIA SZEREPE

A hagyományos fehér fényű endoszkópia a tünetmentes nyelőcsődaganatok diagnózisának referenciamódszere. A tüneteket okozó daganat felismerése általában nem jelent problémát, könnyen észrevehető ugyanis a nyelőcsőben megjelenő vérzékeny, gyakran kifeléyesedő, szabálytalan idegen szövet jelenléte. Kivételt képez, ha a szűkület magasságában a daganat „magára húzza” a tőle proximális ép nyelőcsőhámot, és az innen vett szövettani vizsgálat nem igazolja a malignóma jelenlétét. Ilyenkor a szűkület nyelőcsőszakasz tágítása után érdemes a mélyebben fekvő területekből megismételni a mintavételt (akár „big particle” biopszia végzését). A rosszindulatú daganatok endoszkópos kórismézésében a legnagyobb kihívást a korai karcinómák felismerése jelenti. Ezek szabad szemmel sokszor alig észrevehető, lumenbe nem beoltosuló, olykor csak néhány milliméteres hámlatérések, melyek azonosítására az egyetlen esélyt a nyelőcsőhám alapos és körültekintő vizsgálata jelenti. Ez egyrészt magába foglalja a hám viselkedésének megfigyelését is levegőbefújás és dekompreszió során. Ilyenkor ugyanis a vastagabb és merevebb falrészlet mozgása elmarad a környezetétől, és láthatóvá válhat a szabad szemmel egyébként észrevehetetlen térszűkítő folyamat.

Barrett-nyelőcső esetén az endoszkópos vizsgálat során törekedni kell a metaplasztikus hámterület minél pontosabb leírására, melynek alapját a Prága C&M klasszifikációs rendszer adja. Ennek segítségével a leleten megadandó a metaplasztikus terület körkörös (C) és maximális (M), centiméterben mért hossza, valamint a lehető legpontosabban le kell írni az összes látható izolált elváltozást is. Ezek alapján egy 7 cm maximális és 5 cm körkörös hosszúságú metaplázia a leleten C5M7-ként szerepel (3).

A hagyományos fehér fényű endoszkópos vizsgálat legnagyobb hátránya, hogy „szabad szemmel” látható elvál-

tozások hiányában is állhat fenn korai karcinóma. Barrett-nyelőcső esetén például a hám mélyebb rétegeiben is lehetnek diszpláziás mirigyek, melyek nem okozva látható mértékű hámvastagodást, endoszkópos megtekintéssel nem ismerhetők fel. Ez teremtette meg az igényt az elmúlt évtizedekben újabb és újabb technikák kifejlesztésére, melyektől a korai rák felismerési esélyének javítását várták.

A sor a különböző vitális festési eljárások (lugol, metilénkék, ecetsav, indigókármin) alkalmazásával kezdődött. Később a digitális technika fejlődése lehetővé tette a modern, nagy felbontású videoendoszkópok megjelenését. Emellett számos további technikai fejlesztésre – nagyító endoszkópia, különböző virtuális „festési” eljárások (narrow band imaging – NBI, intelligent color endoscopy – FICE stb.), autofluoreszcencia imaging (AFI), konfokális lézer-endomikroszkópia (CLE) – is sor került, azonban ezek többnyire nem vagy legalábbis nem eléggé váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A nagy felbontású fehér fényű endoszkópia még jelentősen javította a korai karcinóma felismerésének esélyét a megnövekedett felbontás következtében alkotott jóval részletgazdagabb kép révén. Az azóta megjelent módszerek azonban már nem tudták ezt szignifikánsan felülmúlni. Egyedül az AFI segített hozzá újabb, a fehér fényű endoszkópiával nem látott korai daganatok felismeréséhez, azonban ezek aránya igen alacsony (mindössze 2%-ban fordult elő más módszerrel nem azonosított adenokarcinóma), és a sok álpozitív terület miatt a módszer rutin alkalmazását egyelőre nem javasolják. Nincs még végleges állásfoglalás a CLE esetében, de mivel a módszer legnagyobb előnye (a sejtszintű vizsgálat lehetősége) egyben a legnagyobb korlátját is jelenti (nincs lehetőség a teljes nyelőcsőfelszín átvizsgálására), biztosan nem fogja jelen formájában megoldani az endoszkópos diagnosztika problémáját. A többi felsorolt módszer is csak a már fehér fényű endoszkópiával azonosított területekről adott pontosabb (kontrasztosabb) képet (4–6). Jelenleg tehát úgy tűnik, hogy inkább a már azonosított eltérések kiterjedésének megítélésében várható tőlük diagnosztikus előny. Ezek alapján fogalmazódott meg a holland Barrett-munkacsoport kezdeményezésére a BORN (Barrett Oesophagus Related Neoplasia) projekt, mely abból indul ki, hogy a gyakorlott szem könnyebben és pontosabban ismeri fel az eltéréseket. Ez az endoszkópos szakemberek oktatására helyezve a hangsúlyt próbálja fokozni a szubtilis léziók diagnosztizálásának eredményességét a jelenleginél sokkal hatékonyabb vizsgálmódszer megjelenéséig.

A SZÖVETTANI VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE

A hagyományos fehér fényű endoszkópia segítségével a daganat jelenléte csak valószínűsíthető. A diagnózist szövettani vizsgálattal kell megerősíteni. Barrett-nyelőcső esetében

kiemelten fontos a szövettani vizsgálat, mert az adenokarcinóma jellemzője a metachron előfordulás, azaz egyidejűleg egymástól függetlenül több gócpontban is kialakulhat az invazív daganat. A fals negatív hisztológiai eredmény minimalizálása tekintetében jelenleg a Seattle-protokoll szerinti biopsziás mintavétel jelenti a referenciát. Ez a metapláziás hámból 2 centiméterenként 4 kvadránsból random biopszia vételét, valamint ezenkívül minden látható hámtérés célzott biopsziáját jelenti. Bár az utóbbi idők technikai fejlesztéseinek eredményeképp egyre közelebb kerülünk a célzott mintavétel lehetőségéhez, még a legutóbbi vizsgálatok is mutatnak minimális diagnosztikai előnyt a Seattle-protokoll javára (7). Ugyanakkor még e nagyszámú biopszia vétele (10 cm-es metaplázia esetén legalább 20 minta!) sem garancia arra, hogy minden tumorpozitív lókuszt felismerésre kerül. Ez a tény hívta életre a szövettani biomarkerek kutatását, mely jelenleg a korai nyelőcsőrák diagnosztikájában az egyik fő irányt jelenti.

BIOMARKEREK

A metaplázia – diszplázia – karcinóma szekvencia folyamatának megértése és feltérképezése a Barrett-nyelőcső esetében is a legfontosabb kérdés. Ezáltal ugyanis mind egy adott eset várható kórlefolyásáról, mind pedig a terápia lehetőségeiről is információ nyerhető.

A hipermetiláció vizsgálata egy ilyen célpont. E folyamat azonban nem kizárólag a neoplasztikus átalakulás markere, hanem a kor előrehaladtával normális esetben is észlelhető. A tapasztalatok alapján ezeknek a vizsgálatoknak inkább a negatív prediktív értéke hangsúlyos (8, 9). További lehetőség a mikroRNS-ek vizsgálata, mely szintén ígéretes eszköz lehet a progresszivitás veszélyének becslésében (10).

Ismertebb markerek a p53 és Ki-67, illetve az EGFR, melyeket gyakran vizsgáltak a különböző gasztrointesztinális neoplasztikus folyamatokban. Barrett-nyelőcsőben e két gén fokozott expressziójának valószínűsége egyenes arányban emelkedik a metaplázia – karcinóma szekvencia folyamatában. Ugyanakkor sajnos esetükben sem beszélhetünk könnyen használható, direkt cut-off értékről, inkább csak a rizikóbecslésre alkalmasak. Fokozott expressziójuk körülbelül 5–6-szorosára emeli a nyelőcső-adenokarcinóma kialakulási valószínűségét (11–13).

Az epés, illetve a kevert savas és epés reflux patogenetikai szerepe a Barrett-nyelőcső kialakulásában egyre inkább elfogadott. A Barrett-nyelőcső kialakulása eszerint egy adaptív folyamat eredménye, mely során a nyelőcső nyálkahártyája alkalmazkodik a megváltozott körülményekhez. Szemben a nyelőcsövet normális esetben borító laphámmal, a vékonybélben található enterociták epesavtranszportáló fehérjékkel rendelkeznek, és így el tudják

távolítani az agresszív epesavakat a lumenből. Hasonló transzporter fehérjék megjelenését bizonyította Dvorak és munkacsoportja a diszplázia-mentes intesztinális metaplázia esetén. A diszplázias folyamat előrehaladtával e protektív szerepet játszó transzporterfehérjék előfordulási valószínűsége számottevően csökken, és míg diszplázia-mentes állapotban gyakorlatilag mindig megtalálhatók, addig az adenokarcinómás eseteknek már csak alig harmadában fordulnak elő (14).

Az eddig felsorolt biomarkerek vizsgálata feltételezi a költség- és eszközigényes endoszkópos vizsgálat elvégzését, ráadásul a folyamat követése az endoszkópos vizsgálat adott időközönként történő megismétlését teszi szükségessé. Mindez a beteg számára jelentős megterhelést jelent, mely jelentősen csökkenthető, sőt ideális esetben elkerülhető lenne, ha rendelkeznénk olyan specifikus biomarkerekkel, melyek endoszkópos vizsgálat nélkül is lehetőséget biztosítanának a rizikóbecslés elvégzésére. Ilyen esélyt jelent az elmúlt években jelentős publicitást kapott vizsgálómódszer, mely egy zselatinborítású szivacs kapszula segítségével végez citológiai vizsgálatot, lehetőséget biztosítva a Barrett-metaplázia felismerésére. Ez akár az alapellátásban is végrehajtható. A módszer alapját ez esetben is egy fehérje (TFF3, Trefoil factor 3) detektálása jelenti, mely a specializált intesztinális metaplázia hámsajtjeinek luminális felszínén expresszálódik, de normális nyelőcső-laphám-, illetve gyomorhámsajtjeiken nem fordul elő. A módszer 78%-os szenzitivitásának és 94%-os specificitásának bizonyult, ami alapján alkalmas lehet a Barrett-nyelőcső előszűrésére (15).

A PROGNÓZIS KULCSKÉRDÉSE

A nyelőcső-karcinómák szövettani szerkezetüktől (laphámrák, adenokarcinóma) függetlenül hasonló prognózissal bírnak. Amint az fentebb már említésre került, ebből a szempontból éles határt jelent a nyirokcsomóát-tét megjelenése. A kórszövettani vizsgálatok eredményei alapján ennek előfordulása lokálisan csak a hámszövetre korlátozódó daganat esetén elhanyagolhatóan alacsony. Ugyanakkor, ha a nyálkahártya alatti kötőszövetnek (szubmukóza) már érintett a legfelső rétege (sm1 invázió), akkor már 12%-os valószínűséggel kell számolni a rossz prognózist jelentő nyirokcsomóát-tétek jelenlétével. Ez a prognózis mellett a terápia megválasztását is alapvetően befolyásolja, hiszen amíg *in situ* esetekben a terápiát endoszkópos ablációs technikák jelentik (nyálkahártya-reszekció, szubmukózadisszekció, radiofrekvenciás abláció stb.), addig a szubmukóza érintettsége sebészi beavatkozást tesz szükségessé. Jelenleg tehát a daganat jelenlétének bizonyítását követően a legfontosabb feladat a szubmukózainvázio

jelenlétének bizonyítása, illetőleg kizárása. Erre a célra a legalkalmasabb módszer a mucosetomia elvégzése, melynek diagnosztikus értéke jóval meghaladja a képalkotó vizsgálatokét (16–18) (1. táblázat).

1. táblázat. A különböző diagnosztikus módszerek értéke a korai nyelőcső-karcinómák azonosításában (17, 18)

Módszer	Submukózinvázió	Nyirokcsomó-érintettség
EUS	±*	++
CT	–	++
PET	–	++
EMR	+++	–

*Nagy frekvenciájú UH esetén, egyébként nem alkalmas a T1m és T1sm elkülönítésére

A KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK SZEREPE

A hagyományos képalkotó diagnosztika – CT, MRI, PET, endoszonográfia (EUS) – diagnosztikus értéke korlátozott a nyelőcső korai daganatainak a felismerésében. Az EUS nagyfrekvenciájú transzducert használva ad csak összemérhető eredményt a nyálkahártya-reszekcióval. Ugyanakkor az előrehaladott kórformák esetén rendkívül fontos szerepük van a lokális kiterjedés, a nyirokcsomó-érintettség és a távoli propagáció felismerésében. Mindezek pontos megítélése elengedhetetlen a beteg számára legjobb terápiás döntés (primer sebészi kezelés, neoadjuváns terápia, palliatív onkológiai kezelés) meghozatalában. Összehasonlító vizsgálatok alapján jelenleg a lokális invázió és a nyirokcsomók státuszának megítélése tekintetében az EUS bizonyult a legpontosabb eljárásnak, hiszen e vizsgálat során lehetőség van szövettani mintavétel (FNA) végzésére is. A távoli áttétek tekintetében a PET/CT-vizsgálaté a vezető szerep, míg az EUS elsősorban májmetasztázisok felismerésére alkalmas (18–20).

IRODALOM

1. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 100:1184–1187, 2008
2. Horváth ÖP. A nyelőcső daganatai (in: Varró Gasztroenterológia. Szerk.: Lonovics J, Nemesánszky E, Simon L, Tulassay Zs, Wittmann T. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011, pp. 165–172)
3. 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* 131:1392–1399, 2006

4. Curvers WL, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of abnormalities in the esophagus and stomach (with video). *Gastrointest Endosc* 69:307–317, 2009
5. Curvers WL, Singh R, Wallace MB, et al. Identification of predictive factors for early neoplasia in Barrett's esophagus after autofluorescence imaging: a stepwise multicenter structured assessment. *Gastrointest Endosc* 70:9–17, 2009
6. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 70:645–654, 2009
7. Pohl J, Pech O, May A, et al. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? *Am J Gastroenterol* 105:2350–2356, 2010
8. Jin Z, Cheng Y, Gu W, et al. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 69:4112–4115, 2009
9. Wang JS, Guo M, Montgomery EA, et al. DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 104:2153–2160, 2009
10. Bansal A, Lee IH, Hong X, et al. Feasibility of microRNAs as biomarkers for Barrett's esophagus progression: a pilot cross-sectional, phase 2 biomarker study. *Am J Gastroenterol* 106:1055–1063, 2011
11. Binato M, Gurski RR, Fagundes RB, et al. P53 and Ki-67 overexpression in gastroesophageal reflux disease – Barrett's esophagus and adenocarcinoma sequence. *Dis Esophagus* 22:588–595, 2009
12. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 104:2673–2680, 2009
13. Cronin J, McAdam E, Danikas A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus and may represent a biomarker of histological progression in Barrett's esophagus (BE). *Am J Gastroenterol* 106:46–56, 2011
14. Dvorak K, Watts GS, Ramsey L, et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 104:302–309, 2009
15. Lao-Sirieix P, Boussioutas A, Kadri SR, et al. Non-endoscopic screening biomarkers for Barrett's esophagus: from microarray analysis to the clinic. *Gut* 58:1451–1459, 2009
16. Badreddine RJ, Prasad GA, Lewis JT, et al. Depth of submucosal invasion does not predict lymph node metastasis and survival of patients with esophageal carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:248–253, 2010
17. Waxman I. EUS and EMR/ESD: is EUS in patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma necessary prior to endoscopic mucosal resection? *Endoscopy* 38(S1):2–4, 2006
18. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, et al. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 55:44–49, 2002
19. Pech O, Günter E, Dusemund F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 42:456–461, 2010
20. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *WJG* 14:1479–1490, 2008