



DOI:

[10.1556/1046.2022.20007](https://doi.org/10.1556/1046.2022.20007)

© 2022 Szerző(k)

EREDETI KÖZLEMÉNY



A gastro-oesophagealis refluxbetegség és a Barrett-nyelőcső sebészi kezelése

Simonka Zsolt^{1*}, Paszt Attila¹, Kovách Kornél¹, Tóth Illés¹, Horváth Zoltán¹, Pieler József¹, Tajti János¹, Leprán Ádám¹, Tizslavicz László², Németh István², Rosztóczy András³, Lup Márton⁴ és Lázár György¹

¹ Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Lázár György)

² Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Tizslavicz László)

³ Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Lengyel Csaba)

⁴ Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Érsebészeti Osztály, Szeged, Magyarország (osztályvezető: Dr. Rokszin Tibor)

Beérkezett: 2022. március 29. - Elfogadva: 2022. április 4.

Bevezetés: A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinika 100 éves évfordulójának tiszteletére közleményünkben a 2000. január 1-től 2021. május 31-ig a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikán 779 esetben elvégzett antirefluxműtét tapasztalait foglaltuk össze. Részletes kivizsgálást követően az endoscopos kép és a funkcionális vizsgálatok eredményének birtokában a gasztroenterológus munkacsoporttal szoros együttműködésben döntöttünk a műtėti indikációról. Elsődleges műtėti indikációt gyakorlatunkban a konzervatív kezelésre nem reagáló refluxbetegség jelentette. Klinikánk gyakorlatában 98,2%-ban Nissen szerinti funduplicatiót végeztünk. Elemeztük a posztoperatív szövődmények előfordulását. Hosszú távú utánkövetésben vizsgáltuk a funduplicatio hatását a savas, illetve epés refluxra, valamint a betegek életminőségbeli javulását a Visick score, illetve a módosított GERD-HRQL-kérdőív segítségével. Sajat vizsgálataink igazolták a savas és epés reflux kóroki szerepét a Barrett-nyelőcső kialakulásában, továbbá azt, hogy a laparoscopos antirefluxműtét hatékonyan állítja helyre az alsó nyelőcsősphincter működését és szünteti meg a savas és epés refluxot. Ennek hatására a Barrett-nyelőcső bizonyos eseteiben regressziót várhatunk. A betegség heterogenitása miatt azonban a folyamatos endoscopos követés továbbra sem hagyható el.

KULCSSZAVAK

GERD, laparoscopos antirefluxműtét, epés és savas reflux kontrollja, Barrett-nyelőcső, életminőség, Barrett-metaplasia regressio

Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus

Introduction: For the centenary of the Department of Surgery, University of Szeged we have investigated and summarized the results and outcomes of 779 anti-reflux surgery cases between 1. January 2000 – 31. May 2021. The indication for surgery was made in close collaboration with the internal medicine workgroup depending on the results of endoscopy and functional tests. The primer indication for surgery was medical therapy-resistant reflux disease. Based on our clinical practice we performed laparoscopic Nissen fundoplication in 98,2% of the cases.

Besides the long- and short-term postoperative complications, we investigated the long-term effect of anti-reflux surgery on acid and bile reflux, and the improvement of the patients' quality of life using the Visick score, and modified GERD-HRQL score. Our investigations have proven the effect of acid and bile reflux in the pathogenesis of Barrett's esophagus and furthermore we have confirmed that laparoscopic anti-reflux surgery restores the function of the lower esophageal sphincter and eliminates acid and bile reflux, so in certain cases Barrett's esophagus regression can be achieved. But due to the heterogeneity of GERD and Barrett's esophagus long-term and regular endoscopic control is necessary.

*Levelezési cím/Corr. adress:

Dr. Simonka Zsolt PhD, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8.
Tel.: +36-62-54-54-62.
E-mail: simonka.zsolt@med.u-szeged.hu



KEYWORDS

GERD, laparoscopic antireflux surgery, control of acid and bile reflux, Barrett's esophagus, quality of life, Barrett's metaplasia regression

BEVEZETÉS

Közleményünkben a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinika 100 éves évfordulójának tiszteletére mutatjuk be a gastro-oesophagealis refluxbetegség kezelésében szerzett két évtizedes tapasztalatunkat. 2000. január 1-től 2021. május 31-ig a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikán 779 esetben (66%-a [$n = 514$] nő, 34%-a [$n = 265$] férfi, átlagéletkor 54,2 év, testömegindexük átlaga 27,4) végzett antirefluxműtét tapasztalait foglaltuk össze.

A gastro-oesophagealis refluxbetegség (GERB) a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) károsodott működése következtében kórossá váló, a gyomorból a nyelőcsőbe visszaáramló gyomorbennék által kiváltott nyálkahártya-izgalom, -gyulladás és ezek következményeként megjelenő tünetegyüttesként foglalható össze. A GERB incidenciája a definíció függvényében gyakori, akár a lakosság 27%-át érintheti [1]. A fejlett nyugati országokban jelentős emelkedést mutat [2]. A GERB hátterében a megváltozott táplálkozási szokások, a túlsúly megjelenése, előbbieik miatt fokozódó hasúri nyomás, továbbá az átalakult étrend és a mindennapok részévé vált gyógyszerek humoralis és reflektorikus hatása az alsó nyelőcső-záróizom (LES) tónusának csökkenésére, valamint az ezek következtében kialakuló anatómiai defektusok (hiatus hernia) állnak [3]. Ezek a cardia táji barrier funkciót legyőzve fokozzák a fiziológiásan egyébként is jelen lévő refluxot. A nyelőcsőbe visszaáramló savas gyomorbennék a reflux súlyosságától függően okozhat tüneteket, bizonyos esetekben károsítja a nyelőcső laphámját: erósiót, gyulladást, fekélyt, striktúrát váltva ki [4]. A hagyományos osztályozás alapja az endoscopos képre támaszkodó „Los Angeles” klasszifikáció, amely elkülönítette a gyulladással jelek nélküli (non-erosiv) refluxbetegséget (NERD), illetve az erosiv oesophagitisszel (ERD), valamint a súlyos erózió szövődményeivel járó kórképeket [5]. A „Montreal” klasszifikáció az oesophagealis tünetek mellett már egyértelműen kezeli az extraoesophagealis tünetcsoportot is, hiszen az endoscopos kép mellett a betegek panaszait is figyelembe veszi [6]. A GERB lehetséges szövődménye a Barrett-nyelőcső (BE), amely mint precancerosis végső soron a nyelőcső alsó harmadában megjelenő adenocarcinoma prekursora [7].

A REFLUXBETEGSÉG KIVIZSGÁLÁSA, MŰTÉTI INDIKÁCIÓ FELÁLLÍTÁSA

A refluxbetegség műtéti indikációjának felállításához az endoscopos képen túl a nyelőcső funkció ismerete elengedhetetlen. Az SZTE Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai munkacsoportjával hatékony együttműködés alakult ki. A GERB gasztroenterológiai kivizsgálása során elvégzett

nyelőcső-gyomor endoscopia a refluxbetegség igazolására a standard vizsgálat első lépése. Gyakorlatunkban a refluxbetegség leírása a korábban használt „Los Angeles” klasszifikáció alapján történt [5]. Hiatus herniáról saját definíciónk alapján akkor beszéltünk, ha a rekeszszárak benyomata 2 cm-nél nagyobb mértékben szétnyílt. Barrett-metaplasia gyanúja esetén biopsia történt (mind a négy quadránsban, 2 cm-es távolságokban – „Seattle” protokoll szerint). A Barrett-nyelőcső a prágai C&M-kritériumok alapján került jellemzésre [8]. BE definíciójában klinikánkon a fundus, cardia és intestinalis metaplasziák egyaránt szerepeltek.

A refluxbetegség objektív megítélésében és a műtéti indikáció felállításában a gasztroenterológián elvégzett funkcionális vizsgálatok a műtét előtti kivizsgálás obligát feltételét képezték. A 24 órás pH-metria minden refluxbetegség esetén megtörtént. A savas reflux mérése az orron át levezetett és az alsó nyelőcsősphincter (LES) felső szélé felett 5 cm-es magasságban rögzített pH-elektrodával történt. A szonda 24 órán át rögzítette a savas reflux epizódjait (a nyelőcső 4 alatti pH-ját, az 5 percnél hosszabb refluxepizódok számát, a leghosszabb refluxepizód időtartamát, a pH 4 alatti expozíciós idő arányát %-ban kifejezve, valamint meghatároztuk a DeMeester-féle „composite score”-t) [10, 11]. Impendanciavizsgálat beteganyagunkban csak elvétele került elvégzése [9–13].

A manometria során a nyelőcső motoros működését perfúziós módszerrel vizsgáltuk, feltérképezve a teljes nyelőcsőtest, a pharyngo-oesophagealis junctio, valamint a LES funkcióját: a sphincter hosszát (iLES), átlagnyomását (pLES), relaxációját (rLES), a nyelőcsőtest kontrakcióinak amplitúdóját, időtartamát és opcionális esetben a garat motilitását is. Általánosan elfogadott értékek UES esetén 2–5 cm-es hossz, 40–100 Hgmm átlagnyomás; LES esetén 2–4 cm-es hossz, 10–40 Hgmm átlagnyomás. A nyelési nyomás a nyelőcső alsó harmadában 20–170 Hgmm [9, 14–16].

Bilitec-vizsgálat szelektíven csak akkor került elvégzésre, ha az endoscopia során epés regurgitáció gyanúja felmerült. Ezekben az esetekben a katétert a LES fölött 5 cm magasságban pozicionálva szálóptikás spektrofotométerrel detektáltuk a nyelőcsőbe jutó epesavak fotoabszorpcióját (450 nm) [9–12].

Amennyiben a műtéti indikációt a nagy méretű hiatus hernia jelentette, funkcionális vizsgálatok – csak a parallel jelentkező refluxpanasz függvényében – opcionálisan kerültek elvégzésre. Nagy hiatus hernia esetén a mellkasi és hasi CT-vizsgálat a műtét előtti kivizsgálás részét képezte.

MŰTÉTI INDIKÁCIÓK

A GERB esetén a gyógyszeres terápia az elsődlegesen választott kezelés. Részletes kivizsgálást követően az endoscopos kép és a funkcionális vizsgálatok eredményének birtokában a gasztroenterológus munkacsoporttal szoros együttműködésben dönthetünk a műtéti kezelés mellett is.



A laparoscopos antirefluxműtét (LARS) eredményessége a gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva legalább egyenértékűnek mondható, bár rövid távon életminőségben, refluxkontroll tekintetében lehet eredményesebb is [1, 17–19].

A laparoscopos antirefluxműtétek indikációs köre jelentős különbségeket mutat a világban. Klinikánk gyakorlata részben igazodik a SAGES-ajánlásokhoz, bár bizonyos kiegészítésekkel bővült [18, 19].

Elsődleges műtéti indikációt gyakorlatunkban a konzervatív kezelésre nem reagáló refluxbetegség jelentette. Ennek hátterében gyakran a savcsökkentő gyógyszeres terápiára rezisztens kevert, illetve alkalikus (epés) reflux, volumen reflux, inkompetens LES-működés, illetve a magasra terjedő és akár extraoesophagealis manifesztációval jelentkező reflux állt. A műtétet megelőzően a betegeink átlagosan 19,8 hónapos gyógyszeres kezelést követően kerültek műtétre.

Eredményes refluxkontrollt biztosító gyógyszeres kezelés mellett a laparoscopos antirefluxműtét szintén jelenthet racionális választást. Érvként szól a műtét mellett, hogy ebben a betegcsoportban érhető el a legjobb műtéti eredmény. A műtét alternatívát jelenthet akár a fiatal betegek esetében a tartós (hosszan tartó) gyógyszeres kezelés helyett, vagy a beteget terhelő gyógyszeres kezelés költségeinek csökkentésére is. A gyenge gyógyszeres kezelési hajlandóságot mutató betegek esetén pedig a relapsusok gyakorisága miatt érdemes inkább a műtéti megoldást választani.

A refluxszal társult hiatus herniák esetén szintén ajánlott a műtéti megoldás. További sebészi indikációt jelent a GERB szövődményeinek megjelenése, melyek közül a gyakorlatunkban a BE emelendő ki (18%). GERB mellett egyéb sebészi kezelést feltételező társbetegségek (10,2%) (pl.: cholecystectomy) esetén szintén megfontolandó lehet az együlésben végzett műtét lehetősége.

A műtéti elbírálásba és a végső döntés meghozatalába a beteg bevonása – kiemelten hangsúlyozva a részletes tájékoztatását – elengedhetetlen. A panaszok és tünetek pontos értékelése, a lehetséges nyereségek és várható következmények reális felvázolása, és a beteg igényeinek figyelembevétele teszi egyénre szabottá a műtéti indikáció felállítását vagy elvetését.

ANTIREFLUXMŰTÉT TÍPUSA

A laparoscopos műtéti technika napjainkra gold standardnak tekinthető. A műtét során a cardia tájék anatómiai és funkcionális helyreállítására törekszünk. A laparoscopos antirefluxműtét (LARS) jól standardizálható, így a későbbiekben is bármikor rekonstruálhatók a műtét lépései, és ezek alapján összehasonlíthatók a sebészi kezelés eredményei [1, 17–19].

A LARS fontos lépései (a) a nyelőcső alsó szakaszának mobilizálása, ezáltal a LES feszülésmentes (pozitív hasüregi nyomású) intraabdominalis pozicionálása és a His-szög anatómiai rekonstrukciója, (b) a hiatus oesophagei helyreállítása a rekeszszárak feszülésmentes (nem felszívódó csomós öltésekkel történő) zárásával, és a mobilizált fundussal végzett (c) fundoplicatio.

Napjainkban is folyamatos szakmai vita tárgya, milyen antireflux-barriert képezzünk. Az anterior fundoplicatiókat a gyenge antireflux-működésük, -hatékonyságuk miatt nem vagy csak speciális esetekben tartjuk elfogadhatónak. A posterior fundoplicatio között a teljes (Nissen) fundoplicatio, illetve a részleges (Toupet) fundoplicatio egyaránt elfogadott [1, 20]. A Nissen-fundoplicatio előnyének a biztosabb refluxkontrollt tekintik az ajánlások. Ezt támasztja alá, hogy hosszú távon a teljes fundoplicatiohoz mérve a partiális fundoplicatio esetén 5,1%-kal gyakrabban maradnak meg a refluxos tünetek, és 5,6%-kal gyakoribb a posztoperatív savcsökkentő gyógyszer szedése a betegek körében [1, 20]. Ugyanakkor a dysphagia 7,4%-kal valószínűbb Nissen-fundoplicatio esetén, és ebből adódóan a műtét utáni dilatáció is gyakoribb lehet [1, 20].

Klinikánk gyakorlatában 98,2%-ban Nissen szerinti fundoplicatiót végeztünk. A gastricae brevesek átvágásával megmobilizált fundussal 30 Ch Boas szonda kalibrálása mellett laza és keskeny (2–2,5 cm széles) Nissen-mandzsettát képeztünk.

A NISSEN SZERINTI ANTIREFLUXMŰTÉT KOCKÁZATA

A LARS alacsony morbiditású és mortalitású beavatkozás. A betegek számára a kis kockázat mellett eredményes refluxkontrollt biztosít. Klinikánk gyakorlatában a korai (30 napon belüli) szövődmények között halálozás nem fordult elő. Az intraoperatív szövődmények között transzfúziót igénylő vérzés 1,1%-ban, drainage-t igénylő légmell 4,1%-ban jelentkezett. Major subcutan emphysemát 1,2%-ban észleltünk. Converstóra ritkán, 0,6%-ban kényszerültünk: leggyakoribb okai a hasüregi összenövések, ritkábban lép-sérülés volt. Legsúlyosabb korai szövődményünk a helyreállított hiatus oesophagei öltéseinek átszakadása és a gyomornak a gátor-vagy mellüregi felcsúsztatása, incarcerationa volt (0,8%). A korai szakban az intézeti visszavetelt igénylő dysphagia 1,4%-ban fordult elő.

A kései szövődmények között a leggyakrabban (7,5%) a perzisztáló nyelészavar (dysphagia) szerepelt, endoscopos tágitás vagy idegentest (falat) eltávolítása 1,2%-ban történt. Az endoscopos utánkötés során 0,6%-ban nyelőcsőfekély megjelenését, míg 0,8%-ban BE kialakulását észleltük. Legsúlyosabb késői szövődményünk a háló usuratio okozta nyelőcső-perforáció 0,3%-ban fordult elő.

NISSEN SZERINTI ANTIREFLUXMŰTÉT EREDMÉNYESSÉGE

2001–2008 között végzett retrospektív vizsgálatunkban 176 beteg LARS rövid távú (13,8 hónap) utánkötési eredményei alapján elmondhatjuk, hogy a pre- és posztoperatív eredményeket összevetve a Nissen szerinti fundoplicatio hatékonyan állította helyre a LES nyomását, szüntette meg a savas refluxot, javította a DeMeester score-t



1. táblázat. A LES-funkció változása Nissen-műtét után [3] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Manometria	Preop	Postop	p-érték
LES	átlagérték ± szórás	átlagérték ± szórás	
Nyomás	12,10 ± 7,93	17,58 ± 7,60	<0.001
Relaxációs idő	10,39 ± 2,99	9,31 ± 2,60	n.s.
Hossz	3,02 ± 1,84	3,39 ± 1,34	n.s.

2. táblázat. A pH-metria változása Nissen-műtét után [3] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

pH-metria cardia felett 5 cm-rel	Preop	Postop	p-érték
#T (24 óra alatti reflux)	65,62 ± 69,39	18,04 ± 37,96	<0.001
#U ébrenlét	55,37 ± 58,21	14,33 ± 33,43	<0.001
#S fekvő	11,00 ± 23,21	3,53 ± 8,77	<0.001
# PP postprandiális/étkezés után	31,34 ± 34,42	8,38 ± 21,15	<0.001
5 percnél hosszabb	2,20 ± 3,64	0,56 ± 2,14	<0.001
Leghosszabb	12,04 ± 17,50	6,24 ± 20,75	<0.001
DeMeester score	18,85 ± 21,39	7,73 ± 17,41	<0.001

3. táblázat. Epés reflux változása Nissen-műtét után [3] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Bilitec	Preop	Postop	p-érték
#T (24 óra alatti reflux)	26,97 ± 28,79	22,08 ± 30,57	<0.001
#U ébrenlét	17,41 ± 19,70	18,24 ± 26,14	n.s.
#S fekvő	9,80 ± 15,17	3,92 ± 7,78	n.s.
# PP postprandiális/étkezés után	8,30 ± 9,84	7,52 ± 11,16	n.s.
5 percnél hosszabb	6,69 ± 9,53	3,00 ± 4,61	<0.001
Leghosszabb	82,96 ± 105,14	58,88 ± 131,77	<0.001

(1., 2. táblázat). A Barrett-nyelőcsővel társult GERB-betegek körében a Nissen-fundoplicatio a korai (16,7 hónap) posztoperatív periódusban eredményesen kontrollálta az epés refluxot is (Bilitec 3. táblázat) [3].

A betegek életminőség-javulását retrospektív vizsgálatunk bizonyította. A korai posztoperatív sebészikontrollvizsgálatokon mért Visick score alapján a GERB miatt műtétre került betegek 73%-ban panaszmentessé váltak, vagy mérséklődtek a refluxos panaszai; 15%-uk panaszos maradt, és 12%-ban romlásról számoltak be, aminek elsődleges oka átmeneti dysphagia volt [3].

AZ ANTIREFLUXMŰTÉT HOSSZÚ TÁVÚ EREDMÉNYESSÉGE AZ ÉLETMINŐSÉG TÜKRÉBEN

Az antirefluxműtét hosszú távú eredményességét vizsgáltuk célzottan a 2001–2008 között Nissen szerinti LARS-műtéten átesett 78, Barrett-nyelőcsővel szövődött refluxbeteg körében. Módosított GERD–HRQL kérdőív [21] alapján értékeltük a betegek életminőségét. A válaszadási hajlandóság 70,5%-os volt. A betegeket a műtétet követően átlagosan 8 és fél évvel később (73–165 hónap) kérdeztük ki.

A refluxot jellemző gyomorégéses panaszok (heartburn) tekintetében a betegek 61,9%-a panaszmentes volt. Enyhe panasz 29,1%-os gyakorisággal fordult elő. A betegeknek

7,3%-a közepes gyomorégést panaszolt. Súlyos panasz csak 1,8%-ban fordult elő. A testhelyzetváltozással provokálhatók a panaszok: míg álló helyzetben a betegek csak 12,8%-a jelzett gyomorégést, fekvő helyzetben már 32,7%-ban vált panaszossá. Étkezést követően a betegek 23,6%-ában jelentkező gyomorégés. Súlyos fokú panaszok fekvés során valamint étkezést követően is csak 1,8%-ban jelentkeztek (1. ábra).

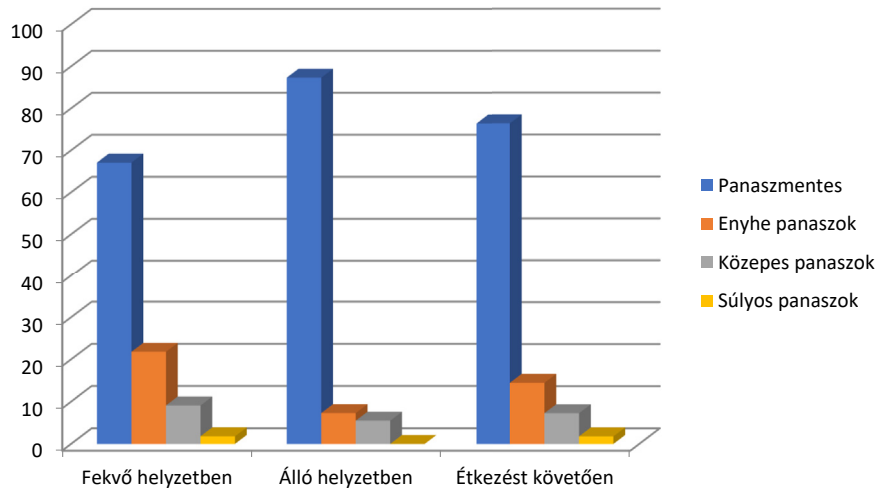
Hosszú távon a betegek étkezési szokásai a műtétet követően 65,3%-ban nem változtak. A műtét 18,4%-ban enyhe fokban, 6,1%-ban közepes mértékben befolyásolta a betegek korábbi étkezési habitusát. A műtét a betegek egy jelentős hányadában (10,2%-ában) jelentősen megváltoztatta az étkezési szokásaikat.

A műtét utáni panaszok 81,8%-ban nem akadályozták alvásukban a betegeket. Enyhe alvászavart 14,5%-ban észleltünk. Mérsékelt és súlyosan alvászavart 1,8–1,8%-ban tapasztaltunk (2. ábra).

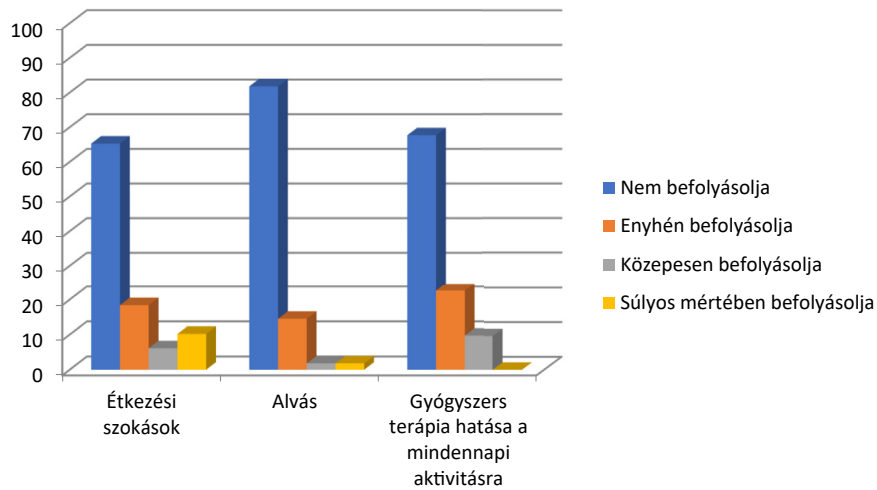
A Nissen-műtét utáni súlyos dysphagia gyakorisága 5,5% volt, ami korrelál a nemzetközi irodalom eredményeivel. Nyelészavart nem észlelt hosszú távon a betegek 72,7%-a. Enyhe dysphagiás panaszok 21,8%-os gyakorisággal jelentkeztek. Nyelés közben a betegek 83,7%-a nem érzett fájdalmat, enyhe odynophagia 10,9%-ban, közepes 1,8%-ban, míg súlyos fokú fájdalom 3,6%-ban jelentkezett.

A betegek 46,3%-ának nem voltak puffadásos panaszai. Enyhe puffadásról (gas-bloat syndroma) 25,9%-uk számolt be. Közepes vagy kifejezett gázosság 14,8 és 13%-ban jelezte (3. ábra).

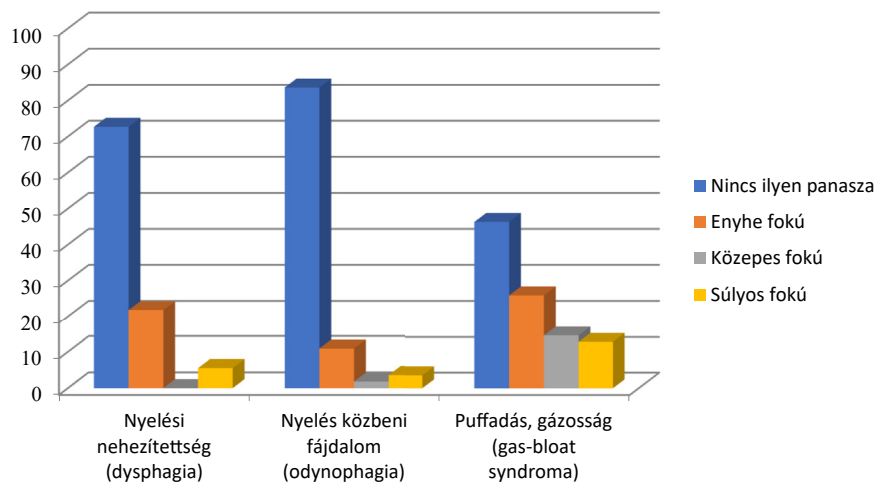




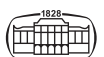
1. ábra. Gyomorégéses panaszok (heartburn) (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

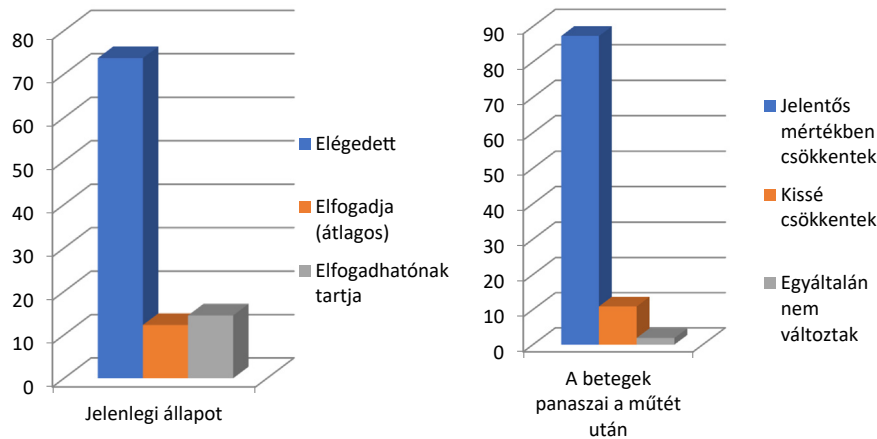


2. ábra. Mindennapi aktivitást befolyásoló tényezők (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)



3. ábra. Alarmírózó tünetek és a gas-bloat szindróma (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)





4. ábra. A betegek műtéti elégedettsége és a műtét eredményessége (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

A jelenlegi állapotával a betegek 74,6%-a elégedett volt, míg 10,9%-uk azt átlagosnak írta le. A betegek 14,5%-a csak elfogadhatónak tartotta állapotát (4. ábra).

A betegek 57,4%-a ismételt savcsökkentő gyógyszeres terápia alatt állt. Közülük 67,7%-ban a gyógyszeres terápia nem befolyásolta mindennapi aktivitásukat (2. ábra).

A LARS hosszú távon a betegek refluxos tüneteit 86,8%-ban jelentősen csökkentette, míg 11,3%-ban a betegek mérsékelt javulást tapasztaltak. A betegek 1,9%-ában az elvégzett LARS nem érte el a kívánt eredményt (4. ábra). A laparoscopos Nissen szerinti antirefluxműtét hatékonyságát jól mutatja, hogy a betegek 94,2%-a ajánlaná a laparoscopos antirefluxműtétet betegársainak is.

BARRETT-NYELŐCSŐ

BE esetén a tartós savas, illetve kevert reflux hatására kialakuló nyálkahártya-gyulladás, majd károsodás „regenerációjaként” a savas környezetnek ellenállóbb hengerhám jelenik meg a nyelőcső alsó harmadában a laphám mellett, illetve helyett [22–26]. A Barrett-metaplasia, illetve -dysplasia mint precancerosis a nyelőcső malignus transzformációjának kockázatát 30–125-szeresére növeli az egészséges populációhoz viszonyítva [19]. A nyelőcső-adenocarcinoma incidenciájának fokozatos emelkedése szükségessé teszi a kórkép követését, kezelését. BE prevalenciája különböző

közleményektől függően 1,6–5,6% között mozoghat. GERB-betegek körében ez az arány magasabb lehet [27–31].

Saját vizsgálataink igazolták a savas reflux kóros szerepét a BE kialakulásában [3, 32]. A Barrett-metaplasziát mutató betegeink között súlyosabb és hosszabb ideig fennálló savasreflux-expozíciót mutattunk ki, mint a csak refluxos betegcsoportban (4. táblázat) [32]. Saját beteganyagunkban a LES működésének károsodásában nem találtunk különbséget a BE- és GERB-csoport között. A BE-betegek átlagos 5,6 éves refluxanamnesise azonban összhangban áll Öberg megfigyelésével, miszerint közel ennyi idő (6,2 év) szükséges, hogy a fokozott savas expozíció hatására a hengerhám-metaplasia megjelenhessen [32, 33]. A laphám-hengerhám átalakulás egyik legfontosabb tényezője tehát maga a sav megjelenése a nyelőcsőben [34]. További megfigyelés, hogy ebben a savas közegben a Schaffer-mirigy pluripotens sejtjeinek köszönhetően gyakran egymással parallel több „evolúciós válasz” (fundus, cardia és intestinalis vagy akár a légutakra jellemző cilliaris hengerhám, sőt akár pancreas acinaris vagy ductalis metaplasia) is megjelenhet [35]. A metaplasziák egymás melletti előfordulásán túl az egymás közötti átalakulás sem zárható ki. Bár az endoscopos vizsgálatok kapcsán többszörös biopsziák történnek, azok csak a nyelőcső kis területének pillanatnyi állapotáról hordoznak információt. A fentiek fényében fontosnak tartjuk, hogy Barrett-nyelőcső megjelenése esetén ne csak – a bizonyítottan malignus transzformáció képességét

4. táblázat. Preoperatív funkcionális vizsgálatok eredményei a GERB- és BE-betegek körében [3] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Preoperatív Funkcionális Eredmények	GERB	BE	p-érték
pH-metria cardia felett 5 cm-rel	Átlagérték ± szórás	Átlagérték ± szórás	
#T (24 óra alatti reflux)	65,62 ± 69,39	123,11 ± 134,71	<0,001
#U ébrenlét	55,37 ± 58,21	97,84 ± 112,53	<0,001
#S fekvő	11,00 ± 23,21	25,49 ± 36,68	<0,001
# PP postprandiális/étkezés után	31,34 ± 34,42	55,55 ± 57,77	<0,001
5 percnél hosszabb	2,20 ± 3,64	4,55 ± 6,72	<0,001
Leghosszabb	12,04 ± 17,50	25,96 ± 49,80	<0,001
DeMeester score	18,85 ± 21,39	41,93 ± 51,15	<0,001



5. táblázat. Preoperatív funkcionális vizsgálatok eredményei a BE-alcsoportok között (NI: non-intestinalis; I: intestinalis; D: dysplasticus) [32] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

		Átlagérték	szórás	
24 óra alatti epés expozíció	NI	22,38	22,90	P = 0,025
	I	23,33	30,53	
	D*	70,75	32,52	
Ébrenlét alatti epés reflux	NI	13,88	17,64	P = 0,027
	I	16,60	15,77	
	D*	48,75	28,36	
Fekvő helyzetű epés reflux	NI	8,66	12,16	P = 0,017
	I	6,80	19,04	
	D*	23,00	14,90	
>5 min epés reflux	NI	6,97	10,27	P = 0,021
	I	3,00	2,90	
	D*	17,50	14,39	

magában hordozó – intestinalis metaplasiákra koncentrálnak, hanem a non-intestinalis metaplasiákat (fundus és cardia metaplasiákat) is kövessük [32].

A hengerhámon belüli további transzformáció (az intestinalis metaplasia talaján kialakuló dysplasia megjelenésének) mozgatórugója a savhoz keveredő epés reflux [36–38]. Az epesavak a nyelőcsőben a lúgos nyállal keveredő gyomorsav 3–5 közötti pH-tartományában nem ionizált, de még oldott formában képesek a nyálkahártyamembránon át a sejtekbe diffundálni, ott azonban az intracellularis pH-n legnagyobb arányban ionizált formába alakulnak vissza, ezáltal csapdába esve a sejten belül koncentrálnak. A sejt mitochondriumát károsítva beindíthatják a dysplasticus folyamatokat [39, 40]. Azonban nemcsak a carcinogenesis elindításában, hanem az adenocarcinoma irányába történő differenciálódásban is szerepük lehet [41]. Vizsgálataink alátámasztották, hogy a BE esetén low-grade dysplasiát (LGD) mutató betegek csoportjában szignifikánsan gyakoribb és súlyosabb epés refluxot mértünk, mint a nem dysplasticus betegek esetén (5. táblázat) [32].

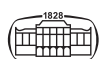
Eredményes LARS hatására a savas, illetve epés expozíció megszűnése után a BE-betegek egy csoportjában várható a hengerhám metaplasia visszafejlődése is. Közleményünkben a BE miatt operált betegek 42 hónapos endoscopy utánkötése során az esetek harmadában (29,7%) a Barrett-metaplasia regresszióját mutattuk ki [32]. Fontos kiemelni, hogy a regressziót mutató betegcsoportban a posztoperatív funkcionális eredmények szignifikánsan jobbak voltak a regressziót nem mutató csoportokhoz képest (6. táblázat). Ugyanakkor kiemeljük, hogy ezen esetek többségében (85,9%) short segment BE-ről volt szó [32]. A laparoscopos antirefluxműtét után észlelt BE-regresszió

megítélése azonban továbbra is igen ellentmondásos, ezért endoscopy követése elengedhetetlen [42–44]. A LARS utáni BE progresszióját magyarázhatja egyrészt az eredménytelen (nem megfelelő refluxkontrollt biztosító) műtét vagy a biopsziák adta korlátozottság (mintavétel helye mellett már korábban perzisztáló Barrett-metaplasia, mely csak később kerül felismerésre) [32]. A progresszió további lehetséges magyarázatát jelentheti DeMeester és munkatársai megállapítása, mely szerint, ha a carcinogenesis a kevert reflux hatásra már a műtét előtt megindult, és a genetikai károsodások miatt a meta- és dysplasticus sejtek már korábban kikerültek az autoregulatio folyamatából, az antirefluxműtét ekkor már nyilván nem nyújt védelmet az előrehaladott dysplasticus folyamatokkal szemben, és ilyenkor az adenocarcinoma a műtétet követő 5 éven belül megjelenhet [39].

Mindazonáltal véleményünk szerint a BE klinikai megjelenését nem szabad egységes kórképnek tekinteni. A korábbi közleményünkre hivatkozva fenntartjuk, hogy bizonyos BE-betegcsoportban az eredményes refluxkontrollt biztosító műtét képes regressziót előidézni (primer prevenció). A BE egy másik betegcsoportjában azonban a műtétet követően változatlanul észleltük a Barrett-metaplasiát, és a betegek egy kisebb hányadában a progresszió sem kizárt. Ezen betegcsoport felismerése és fokozott követése a secunder preventio, azaz a korai carcinoma felismerése és sikeres kezelése szempontjából elengedhetetlen [32]. Természetesen a fenti hipotéziseket egyértelmű evidenciák még nem támasztják alá, és a kis betegpopuláció miatt nagy esetszámú prospektív randomizált vizsgálatok nem is várhatóak. Az eredmények interpretálását tehát korlátozza, hogy viszonylag kis betegszámon végzett, többségében retrospektív

6. táblázat. BE-regresszió és a posztoperatív funkcionális vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása (Kruskal–Wallis-teszt) [32] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

	Csoportok			P-érték
	Regresszió (SD)	Stabil betegség (SD)	Progresszió (SD)	
pH-metria DeMeester Score	3,52 (±3,617)	40,88 (±51,37)	43,089 (±6,094)	<0,001
Bilitec leghosszabb epés reflux	3,25 (±5,188)	81,72 (±99,8)	72,78 (±93,641)	0,050



vizsgálatokról van szó, és az utánkövetési idő sem tekinthető elegendően hosszúnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A refluxbetegség kezelésében a gyógyszeres terápia mellett a laparoscopos antirefluxműtét szintén ajánlható. A műtéti indikáció helyes fellállításában a sebész-gasztroenterológus szoros együttműködése javasolt. Az endoscopos és szövettani kép mellett a funkcionális vizsgálatok eredménye szabja meg, mely betegek esetén érdemes antirefluxműtétet végeznünk. A sebészi kezelés alacsony morbiditás mellett a gyógyszeres terápiával megegyező hatékonyságú. A gyógyszeresen eredménytelenül kezelt betegek körében az antirefluxműtét további javulást érhet el. A teljes és a partialis fundoplicatio egyaránt ajánlható, az evidenciák alapján egyik sem mutat a másikhoz képest egyértelmű előnyt. A Nissen szerinti fundoplicatio véleményünk szerint hatékony refluxkontrollt biztosít, ugyanakkor ebből fakadóan gyakoribb lehet a dysphagia és a gas-bloat syndroma. A Barrett-nyelőcső kialakulásában a súlyos savas és epés reflux együttesen szerepet játszik. A laparoscopos antirefluxműtét hatékonyan állítja helyre az alsó nyelőcsősphincter működését és szünteti meg a savas és epés refluxot, így a Barrett-nyelőcső bizonyos eseteiben regressziót várhatunk. A betegség heterogenitása miatt azonban a folyamatos endoscopos követés továbbra sem hagyható el.

IRODALOMJEGYZÉK

- Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, Ansari MT, Kohn GP, Thosani N, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 2021; 35: 4903–17.
- Gallup A. Organization national survey. Heartburn across America. The Gallup Organization, Princeton, NJ, 1988.
- Simonka Z, Paszt A, Géczy T, Ábrahám Sz, Tóth I, Horváth Z, et al. Refluxbetegség és Barrett-nyelőcső miatt műtétre kerülő betegek összehasonlító vizsgálata. *Magy Seb* 2014; 67: 287–96.
- Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1053–61.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172–80.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
- Horváth ÖP. A korai Barrett-carcinomák sebészi kezelése. *Magy Seb* 2009; 62: 51–8.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, 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.
- Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459–70.
- Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2463–9.
- Barrett MW, Myers JC, Watson DI, Jamieson GG. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitex fibreoptic system. *Dis Esophagus* 2000; 13: 44–50.
- Tack J, Bisschops R, Koek G, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. Dietary restrictions during ambulatory monitoring of duodeno-gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1213–20.
- Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, et al. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; 71: 92–6.
- Rosztóczy A, Kovács L, Wittmann T, Lonovics J, Pokorny G. Manometric assessment of impaired esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 147–52.
- Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi TT, Lengyel C, Izbéki F, Lonovics J, et al. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1295–300.
- Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL 3rd, Castell JA, et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 583–92.
- Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. LOTUS Trial Collaborator: laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 1969–77.
- Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD, SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2010; 24: 2647–69.
- Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al., European Association of Endoscopic Surgery. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1753–73.
- McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, Hollands C, Arthur LE, Rodriguez N, et al. Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35: 4095–123.
- Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 217–24.
- Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, Skinner DB, Riemann JF. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 110: 145–52.
- Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 982–93.
- Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566–72.
- Barr H, Stone N, Rembacken B. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. *Gut* 2005; 54: 875–84.
- Zaninotto G, Rizzetto C. Surgical options and outcomes in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 452–5.



27. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857–9.
28. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 760–3.
29. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249–56.
30. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231: 303–21.
31. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277–85.
32. Simonka Z, Paszt A, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Tiszlavicz L, et al. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results. *Scan J Gastroenterol* 2012; 47: 13–21.
33. Oberg S, Johansson J, Wenner J, Johnsson F, Zilling T, von Holstein CS, et al. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of anti-reflux surgery. *Ann Surg* 2001; 234: 619–26.
34. Farré R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2010; 59: 164–9.
35. Nemeth I, Rosztoczy A, Izbeki F, Roka R, Gecse K, Sukosd F, et al. A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia. *Dis Esophagus* 2012; 25: 395–402.
36. Clark GWB, Ireland AP, Chandrasoma P, DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG. Inflammation and metaplasia in the transitional epithelium of the gastroesophageal junction: a new marker for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1994; 106: A63.
37. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 540–3.
38. Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, et al. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2001; 136: 1267–73.
39. DeMeester TR. Clinical biology of the Barrett's metaplasia, dysplasia to carcinoma sequence. *Surg Oncol* 2001; 10: 91–102.
40. DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG, Chandrasoma P. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Annu Rev Med* 1999; 50: 469–506.
41. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2: 333–41.
42. DeMeester SR. Antireflux surgery and the risk of esophageal adenocarcinoma: an antithetical view of the data from Sweden. *Ann Surg* 2013; 257: 583–5.
43. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Smok G, Henríquez A, Burgos AM. Late results of the surgical treatment of 125 patients with short-segment Barrett esophagus. *Arch Surg* 2009; 144: 921–7.
44. Löfdahl HE, Lu Y, Lagergren P, Lagergren J. Risk factors for esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Ann Surg.* 2013; 257: 579–82.

