

Nyelőcső-adenocarcinoma

Mi lehet az oka az incidencia jelentős növekedésének?

Horváth Örs Péter dr. ■ Vereczkei András dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Janus Pannonius Klinikai Központ,
Sebészeti Klinika, Pécs

Az 1970-es évek előtt a nyelőcsőrákok csupán 1–3%-a volt adenocarcinoma. A 70-es évek közepétől a nyelőcső-adenocarcinoma mutatta a legnagyobb növekedést az összes malignus daganat közül, és a 90-es évek közepétől már meghaladta a laphámrákok előfordulási gyakoriságát a nyugati világban. Ma a nyelőcső-adenocarcinoma relatív incidenciája Magyarországon 34,7%, míg a nyugati világban már 60% körül van. A nyelőcső-adenocarcinoma etiológiájában meghatároztak néhány kockázati tényezőt, így a gastrooesophagealis refluxot, a Barrett-nyelőcsövet, a kóros kövérséget, a dohányzást és a csökkenő *Helicobacter pylori* fertőzöttséget. Ezek a tényezők azonban jelen voltak már a 70-es évek előtt is. A kövérség előfordulásának gyakorisága és a következményes gastrooesophagealis reflux megduplázódott az elmúlt 40 évben, de ez egyedül nem magyarázza az adenocarcinomák szaporodásának ütemét. Egy új, hatékony savcsökkentő gyógyszer-csoportnak, a H₂-receptor-blokkolóknak a bevezetésére 1976-ban került sor, és ez egybeesik a szokatlanul nagy incidencianövekedéssel. Tom DeMeester teóriája szerint a savcsökkentő kezelés által létrehozott pH-változás okozhatja a refluxátum carcinogenitását fokozódását. A Barrett-oesophagus és a nyelőcső-adenocarcinoma etiológiájában, megelőzésében és kezelésében számos ellentmondás és vitás kérdés tapasztalható, különösen a protonpumpagátló gyógyszerek (PPI-k) hosszú távú használata körül. A PPI-k hatékonysága a gyógyszer túlzott alkalmazásához vezetett nem mindig megfelelő indikációban, kitéve a betegeket potenciális kockázatoknak. Összefoglalva, a nyelőcső-adenocarcinoma drámai növekedésében biztosan szerepet játszik az elhízás és a refluxbetegség ezzel párhuzamos terjedése. Fontos továbbá a *H. pylori* fertőzöttség csökkenése, és új szempont a hatásos savcsökkentő szerek széles körű alkalmazása, melyek a refluxátumban okozott pH-változással erősíthetik a carcinogenesisist. Orv Hetil. 2021; 162(51): 2040–2046.

Kulcsszavak: nyelőcső-adenocarcinoma, gastrooesophagealis reflux, Barrett-oesophagus, protonpumpagátlók

Esophageal adenocarcinoma

What can be the cause of substantially rising incidence?

Before the 1970s, only 1–3% of esophageal cancers were adenocarcinoma. Since the mid-70s, the incidence of esophageal adenocarcinoma has shown the greatest increase compared to all other cancer types and overtook squamous carcinoma incidence in the mid-90s in the Western countries. Today, the relative incidence of esophageal adenocarcinoma in Hungary is 34.7% and around 60% in the Western countries. Some risk factors for esophageal adenocarcinoma have been identified such as gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, obesity, smoking and decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection, but these risk factors were already present before the 70s. The prevalence of obesity and the consequentially developed gastroesophageal reflux has doubled during the last 40 years, but it does not explain alone the dramatic rise in the esophageal adenocarcinoma incidence. The H₂ blockers, as new effective antisecretory medication, were introduced in 1976, coinciding in time with the substantial rise of esophageal adenocarcinoma. According to the DeMeester theory, the change in the pH of gastric refluxate caused by acid suppression enhances its carcinogenic potential. There are a lot of controversies among the prevention, etiology and treatment of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, especially regarding the long-term use of proton pump inhibitors (PPIs), an even more effective group of acid suppressors. The effectiveness of PPIs has led to an overuse exceeding its regular indications with little benefit, exposing patients to a number of potential risks. In conclusion, in the dramatic rise of the esophageal adenocarcinoma incidence, obesity accompanied by reflux disease and the decreased incidence of *H. pylori* infection certainly play important roles. The introduction of modern antisecretory drugs in the treatment of acid-related diseases promoting carcinogenesis, arises as a new consideration.

Keywords: esophageal adenocarcinoma, gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus, proton pump inhibitors

Horváth ÖP, Vereczkei A. [Esophageal adenocarcinoma. What can be the cause of substantially rising incidence?] Orv Hetil. 2021; 162(51): 2040–2046.

(Beérkezett: 2021. július 14.; elfogadva: 2021. július 27.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; EAC = (esophageal adenocarcinoma) nyelőcső-adenocarcinoma; GER = gastro-oesophagealis reflux; GERD = (gastroesophageal reflux disease) gastroesophagealis refluxbetegség; LES = (lower esophageal sphincter) alsónyelőcső-sphincter; OR = (odds ratio) esélyhányados; PPI = (proton pump inhibitor) protonpumpagátló; SEER = (Surveillance, Epidemiology, and End Results) megfigyelés, epidemiológia és a végeredmények

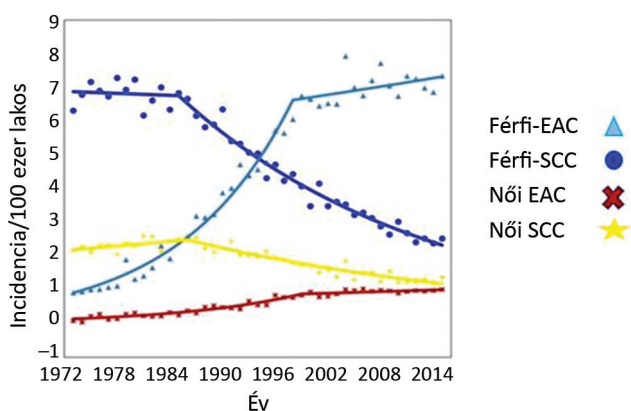
A daganatok incidenciaváltozásainak okát az epidemiológiai kutatások a legtöbbször nagyon meggyőzően tudják megmagyarázni és részben igazolni [1]. A malignus melanoma gyakoriságának növekedését a légkör ózonrétegének elvékonyodásával, a napozási szokásokkal, az újszülöttek sárgaságának ultraibolya-kezelésével stb. jól meg lehet indokolni [2]. A gyomorrák európai incidenciamezősülését az ételkonzerválás megváltozásával, a higiéné javulásával, a nem eradikációs célú antibiotikum-kezelésekkel és a táplálkozás változásával szintén jól el lehet fogadni [3]. Ugyanez mondható el a dohányzási szokások változása miatt a nők tüdőrákjáról, valamint a szájüregi rákokról [1]. Kivételt jelent a nyelőcső-adenocarcinoma (EAC). Az 1970-es évek előtt az EAC ritka betegségnek számított, a nyelőcsőrákok 0,5–3%-át jelentette [4]. 1975 után az incidencianövekedés páratlan méreteket öltött: ma a nyugati világban az EAC-ok a nyelőcsőrákok 60%-át alkotják [5, 6], míg Közép-Európában ez az arány meghaladja a 30%-ot [7]. A növekedés legalább 400%-os, és az EAC jelenleg a leggyorsabb incidencianövekedést mutató rosszindulatú daganat [6]. A szegedi Sebészeti Klinikán 1965 és 1980 között reszekált 210, nyelőcsőrákos beteg között nem volt EAC [8].

Az első hazai közlemény esetismertetés formájában 1982-ben jelent meg [9]. Ennek a betegnek 20 éves refluxos anamnézise volt, szódabikarbónát szedett rendszeresen, és daganata a cardia felett kezdődött. A hazai adatokról megjelent friss közlemény szerint 2009 és 2018

között az EAC aránya 34,3%-ra emelkedett a nyelőcsőrákok között [7]. Két évtizedes késéssel tehát Magyarországon is megjelent az a tendencia, hogy az EAC aránya növekszik. Megjegyzendő, hogy míg máshol a nyelőcső-laphámrákok száma csökken, nálunk ez még nem figyelhető meg, feltehetően a jelentős alkoholfogyasztás miatt, és emiatt a két daganat aránya nem változik olyan ütemben, mint a nyugati világban. A SEER-adatbázis szerint a férfiaknál az EAC szignifikánsan növekedett, míg a laphámrákok csökkennek, és a két vonal 1996 körül keresztezte egymást. Az EAC növekedése az ezredforduló után kissé mérséklődni látszik. Nőknél kismértékben csökken a laphámrákok száma, és mérsékelten emelkedik az EAC száma; a kétféle daganat gyakorisága jelenleg közel egyenlő (1. ábra) [6].

A gastroesophagealis reflux

Az EAC a gastroesophagealis reflux (GER), Barrett-metaplasia úton fejlődik ki. Az alapvető tehát a GER, melynek gyakorisága félmillió vizsgált személy alapján 13%, nagy földrajzi különbségekkel (Kínában 2,5%, Görögországban 51,2%) [10]. A GER két fő oka az elhízás és a csökkenő *Helicobacter pylori* fertőzöttség. Az említett metaanalízis alapján a GER kialakulásában a kövérség kockázata a legnagyobb (OR: 1,73), utána sorrendben a nonszteroid/aszpirin szedés (OR: 1,44), az 50 év feletti életkor (OR: 1,32) és a dohányzás (OR: 1,26) következik. A kövérség kockázata az adenocarcinoma szempontjából jelentősen magasabb (OR: 2,25) [11]. A *H. pylori* atrophias gastritist létrehozva a savas GER ellen hat. A civilizált világban a *H. pylori* fertőzöttség jelentős csökkenésben van [11]. A *H. pylori* fertőzöttség nagy földrajzi különbségeket mutat, így Európában és Észak-Amerikában a fertőzöttség kb. 25%-os, míg a fejlődő országokban 70%-ra tehető [12]. A genetikai eredet 0–20%-ban fordul elő [11], egy ikervizsgálaton alapuló tanulmányban 13%-ban adták meg a feltételezett genetikai okot [13]. A reflux gyakoribbá válásának egyik fő oka tehát az elhízás: az elhízás változást hozhat létre a cardia-táj mikrobiomjában, ami refluxot provokálhat [14], valamint az elhízással gyakran együtt járó metabolikus szindróma reflux nélkül is Barrett-oesophagushoz vezethet [15], ami az adenocarcinoma kialakulásának alapfeltétele. Az elhízás a hasüregi nyomásfokozódás miatt rövidíti az alsónyelőcső-sphincter (LES) teljes hosszát és a hasi szakasz hosszát; a gyakoribbá váló spontán relaxációk hosszú távon gyengítik a sphincter tónusát, ami lassan nyelőcső-motilitási zavarhoz, az öntisztulás gyengüléséhez vezet, és ezek adnak alapot az oesophagitis, a Barrett-oesophagus és az EAC kialakulásához [16]. Az elhízás gyakorisága Amerikában és Európában 1975 és 2015 között kb. 2–2,5-szeresére nőtt; a reflux, valamint a Barrett-oesophagus – amely a reflux következményeként kialakulhat – a 2000-es évek elejéig nőtt az elhízással hasonló ütemben, azóta viszont a növekedés üteme kissé lassabbá vált [11]. Az elhízással (BMI>30) a GERD gya-



1. ábra

A nyelőcsőrákok incidenciaváltozása nem és hisztológia alapján
EAC = nyelőcső-adenocarcinoma; SCC = nyelőcső-laphámrák

korisága kétszeresére, az adenocarcinoma gyakorisága két és félszeresére nő a normális testsúlyúakkal összehasonlítva [17], az elhízás és a reflux növekedésének üteme azonban mérsékeltebbnek tűnik, mint ami megfelelne az adenocarcinoma szaporodási ütemének, tehát más tényezőknek is szerepet kell játszaniuk okként.

Campos és mtsai [18] fontossági sorrendben hét faktort soroltak fel a Barrett-oesophagus kialakulásában: abnormális epés reflux (OR: 4,2); ha 4 cm-nél nagyobb hiatus hernia van jelen (OR: 4,1); defektív LES (OR: 2,7); továbbá a férfinem, a motilitási zavar a distalis harmadban, a gyakori, 5 percnél hosszabb refluxepizódok, illetve az 5 évnél hosszabb refluxos anamnézis.

A GER nyomán genetikai módosulások jönnek létre a nyelőcső nyálkahártyájában [16]. Az első lépésként – még enyhe refluxnál is – a distalis nyelőcsőben a laphám átalakul cardia típusú mirigyhámmá, mely döntően mucinosus sejteket tartalmaz. Innen két genetikai átalakulás lehetséges: a benignus út, amely a „sonic hedgehog” gént érinti, és ún. „oxyntocardiac” mucosa alakul ki, mely parietalis sejteket tartalmaz. Ezt a változást a gyomorsav egyedül is létre tudja hozni. Ebből azonban sosem alakul ki intestinalis metaplasia, amely a carcinogenesis elengedhetetlen stációja. A másik út a praemalignus irány, amelyhez agresszív reflux szükséges, és ez vezet az intestinalis metaplasiahoz, amelyben már megtalálhatók a „goblet” sejtek (kehelysejtek). Ezen átalakulásban a *Cdx2*-gén vesz részt. Ez az epithelium már magában hordozza a malignus átalakulás lehetőségét adenocarcinomává. Ezt az átalakulást kísérleti körülmények között csak alkalikus pH-val (itt lehet szerepe az epének) lehet létrehozni, önmagában savval nem [19]. A genetikai folyamatok visszafordítása protonpumpagátló szerekkel (PPI-k) vagy antirefluxműtétrel nagy vitákat vált ki az irodalomban [20–22]. Egyesek azt állítják, hogy a PPI-k nemhogy nem gátolják a malignus átalakulást, hanem a refluxátum alkalikussá alakításával elősegíthetik azt [16, 23]. Leírták azt is, hogy savcsökkentő kezelés hatására a laphám-epithelialisatio elindulhat proximális irányban, közben a mélyben Barrett-szigetek maradhatnak, amelyekből adenocarcinoma fejlődhet ki [16]. A sav carcinogen hatása ellen érv, hogy kísérletesen még sosem sikerült H⁺-ionnal mutációt kiváltani. A proliferációs aktivitás fokozódása esetén a random mutációk esélye természetesen megvan [16].

A Barrett-oesophagus kialakulásának legelfogadottabb és részben bizonyított elmélete szerint a savas reflux megbontja a laphámsejtek közötti kapcsolódást, és a sejtközi hézagokon keresztül az őssejtekig lejuthatnak a genetikai elváltozást okozó anyagok, melyek valószínűleg bilieris eredetűek [24]. Kimutatták, hogy a Barrett-hám kialakulása után a sejtek közötti szoros illeszkedés (tight junction) sokkal kifejezettebb, és csökken a sejtek közötti permeabilitás [25]. Ennek fontos tényezője, hogy szignifikánsan megnő a szoros illeszkedés legfontosabb alkotórészének, a Claudin-18-nak a mennyisége a sejtek között, és ez nagyban hozzájárul a savas reflux elleni vé-

delemhez. A carcinogen anyag ettől kezdve nem a progenitor sejtekre hat, hanem a Barrett-nyálkahártya sejtjeire. *Wang és mtsai* [26] 40 génről állapították meg, hogy másképpen expresszálódnak Barrett-oesophagusban, mint a normális laphámában. *Mitre és mtsai* érdekes összefüggést találtak két ismert refluxszövődmény: a Barrett-oesophagus és a Schatzki-gyűrű között, mégpedig azt, hogy a Schatzki-gyűrűs beteganyagban nem fordul elő Barrett-oesophagus [27]. Ez az összefüggés azt támasztja alá, hogy a Schatzki-gyűrű kialakulásával a reflux mérséklődik vagy megszűnik, és ezzel „megvédi” a nyelőcsövet a további szövődményektől [28].

Az EAC etiológiájában a legtöbb mértékadó szakember között vannak alapvető egyetértések. Az egyik, hogy az EAC a Barrett-oesophagusban kialakuló intestinalis metaplasiaiból indul ki. A másik alapvetés az, hogy a carcinogen anyag a gyomorban van, és reflux útján kerül be a nyelőcsőbe. Az ilyen anyag vagy az étellel jut be a gyomorba (nitrózamin-tartalmú vegyületek), vagy endogén szekréció útján. Ez utóbbiak közül a sav, a pepszin és az epe jön szóba.

A refluxátum pH-értékének szerepe a carcinogenesisben

A sav szerepét a carcinogenesisben és a PPI-kezelés hatássosságát a Barrett-oesophagusban kialakuló adenocarcinoma prevenciójában számos neves szakember tartja a legfontosabbnak, alapvetően három fő okból [11, 20, 29]:

1) A savas reflux krónikus gyulladást hoz létre a nyelőcsőben refluxoesophagitis formájában. Az oesophagitis a savcsökkentő kezelésre meggyógyul.

2) A sav DNS-károsodást hozhat létre a Barrett-nyálkahártya sejtjeiben, valamint proliferációt indukál, ezért lehet feltételezeten carcinogen tényező a Barrett-oesophagusban. Ezt a hatást a leginkább a Barrett-nyálkahártyából szerzett biopsziás minták *in vitro* vizsgálatával igazolták. A gyomorsavcsökkentő kezelés mérsékli a proliferációt és ezáltal a carcinogen kitettséget.

3) A gyomorsav stimulálja a citokinkiválasztást a nyelőcsőben, és ezzel járulhat hozzá a carcinogenesishez. A savcsökkentő kezelés megelőzi a citokinképződést. A PPI-k blokkolják a citokinkiválasztást a nyelőcső-nyálkahártyában, savtól független mechanizmuson keresztül.

Az epe nagyon gyakori komponense a GER-nek, mert a duodenogastricus reflux útján gyakran jelenik meg a gyomorban. Az epe komponensei – név szerint a kolin, a taurokolin és a glikokolin epesavak – és ezek metabolitjai komoly szerepet játszanak a súlyos nyelőcsősérülések kiváltásában, így az erosiv oesophagitisben, a stricturákban és a Barrett-oesophagusban [23, 30]. Az epesavak metabolitjai képesek penetrálni a nyelőcső nyálkahártyasejtjeibe és fokozott proliferációra készíteni azokat, valamint meggátolni az apoptosist. Az epesavak metabolizációjának van egy kritikus pH-értéke: 3 és 6 között, amelynél az epesavak oldott, nem ionizált formában vannak jelen,

és át tudnak hatolni a sejtmembránon, és akkumulálódnak a sejtekben.

Alacsonyabb pH-értéknél az epesavak precipitálódnak, és pH6 felett is nem agresszív, ionizált formában vannak jelen. Az epesavak állatkísérletben is igazoltan genetikusan változásokat képesek létrehozni a Barrett-nyelőcső hámfájában [31]. A szerzők cikkükben feltételezik, hogy a savcsökkentő terápia oldottá teszi az epesavakat, és elősegíti behatolásukat a sejtekbe, így létrehozva olyan változásokat, amelyek carcinogenezist indukálhatnak. A duodenogastrooesophagealis reflux mellett a nyelőcső-szövődmények (strictura, Barrett, EAC) szignifikánsan magasabbak, mint a nélkül [30].

A pepszin szerepéről a carcinogenesisben keveset tudunk, de azt kimutatták, hogy a Barrett-nyálkahártya képes pepszint kiválasztani, és ennek a folyamat progressziójában lehet szerepe [32].

A protonpumpagátlók megjelenése

Elsőnek DeMeester munkacsoportja vetette fel, hogy a Haggitt [5] által „new epidemic”-nek nevezett, robbanásszerű EAC-incidencia-növekedés időben teljesen egybeesik a modern savszekréció-gátló szerek bevezetésével és elterjedésével [16, 24]. A H₂-receptor-blokkolók bevezetésére 1976-ban került sor, míg a PPI-k az 1980-as évek végén kerültek forgalomba. Azóta a betegek több 100 milliója szedi rendszeresen, sokszor indokolatlanul az egyébként kiváló savcsökkentő PPI-ket. A gyógyszeripar évi bevételét 12 milliárd dollárra becsülik, emiatt minden erővel igyekeznek tagadni az összefüggést a PPI-k szedése és az EAC-incidencia növekedése között [16]. Nagy tapasztalatú nemzetközi és hazai gastroenterológus szakemberek sora nem említi meg, hogy az EAC etiológiájában a savcsökkentő gyógyszerek feltételezetten szerepet játszanának [11, 20, 29, 33, 34]. Ugyanakkor igen komoly szakemberek teszik fel a kérdést, miszerint az „omeprazol lesz a következő Vioxx vagy thalidomid?” [16]. Ez a Chandrasoma és DeMeester által írt könyv 15 éve jelent meg, és szerencsére egyelőre nem igazolódott a jóslatuk.

A PPI-k egyéb mellékhatásaival viszont számos cikk foglalkozik. A PPI-k bevezetése óta a gyógyszer fogyasztása a nyugati világban a többszörösére nőtt, és Magyarországon havonta egymillió doboz PPI fogy. Ez azt jelenti, hogy kb. a lakosság ötöde szed rendszeresen vagy alkalmanként PPI-t, nem mindig jó indikációval és dózisban [34, 35]. A PPI-t rendkívül elterjedten szedők időnként biztosan részesülnek antibiotikumterápiában urológiai, felső légúti gyulladás vagy műtétek stb. kapcsán, és a két gyógyszer együttesen nem szándékos *H. pylori* eradikációhoz vezethet, ami elősegítheti a Barrett-oesophagus és az EAC kialakulását [36]. Ez lehet az egyik magyarázata, hogy a fejlett világban populációs szinten miért alacsony a *H. pylori* fertőzöttség [12].

A PPI feltételezett mellékhatásait négy fő csoportba lehet osztani [29, 37]:

1) Növeli a felső gastrointestinalis traktusban a daganat kialakulását.

2) Növeli számos infekció kockázatát.

3) Érinti bizonyos vitaminok és ásványi anyagok felszívódását vagy metabolizmusát.

4) Számos egyéb szövődményben teszik felelőssé a hatását.

A gyomorsav-szekréciót ismerten az antrumban felszabaduló gasztrin stimulálja. A savszekréció a klasszikus „feedback” (visszacsatolási) mechanizmus alapján visszaszorítja a gasztrin hormon termelődését. A PPI-k leállítják a savszekréciót, emiatt a gasztrinkiválasztás folyamatos lesz, és a gasztrinszint magasra emelkedik. A gasztrin egy növekedési faktor, amely fokozott proliferációt indít el a Barrett-metaplasziában. Sav nélkül baktériumkolonizáció kezdődik a gyomorban [38]. Ráadásul a baktériumok részt vesznek az epesavak pH-függő metabolizmusában és az étkezéssel bevitt nitrátvegyületek N-nitrozo carcinogen vegyületté alakításában. Néhány tanulmány felveti, hogy paradox módon a PPI-k is elősegíthetik a gyomornyálkahártya atrophiját a *H. pylori* fertőzöttek esetén [12]. Ezek együtt növelik a malignus daganatok kifejlődésének kockázatát a felső gastrointestinalis traktusban.

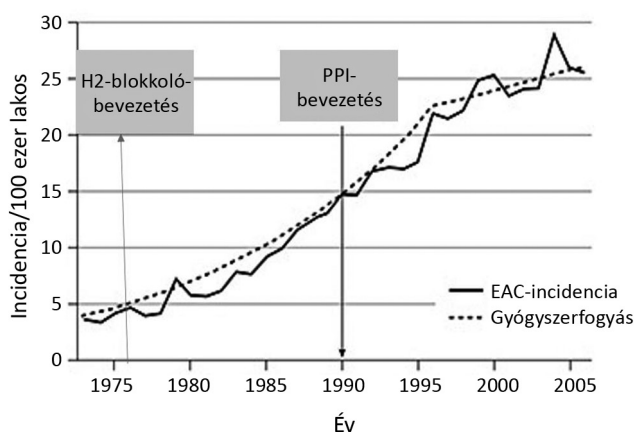
A gyomorsav fontos szerepet játszik az étkezéssel bekerülő baktériumok elpusztításában, és ennek hiányában azok enterális fertőzéseket, *Clostridium difficile* colitist, pneumoniákat és cirrhoticus betegeken peritonitist okozhatnak.

A PPI-k előidézhetnek B₁₂-vitamin-felszívódási zavart, továbbá magnézium- és kalciumanyagcsere-zavart, amelyek a csonttörések kockázatát emelhetik meg [29, 34, 37]. További, még kevésbé bizonyítottan vehető mellékhatás az interstitialis nephritis, ételallergia kiváltása, a klopidrogél hatásának csökkentése, az akut coronaria szindróma kockázatának növelése, Alzheimer-kór stb. [29, 34, 37].

A szerzők jelentős része a PPI-kezelést mégis megbízhatónak tartja, és a felsorolt mellékhatásokról írott közleményeket több oldalról támadják, így metodikai kérdéseket vetnek fel: a betegek legtöbbje többféle gyógyszert szed, nem egységes a gyógyszeresedés hossza, a betegek kora stb. [29].

A kevert reflux- és savcsökkentő kezelés szerepét a carcinogenesisben számos állatkísérletes [19, 23] és epidemiológiai tanulmány [39] is alátámasztva látja. Egy metaanalízis pedig állítja, hogy a savcsökkentő terápia nem véd meg az EAC kialakulásától [21]. Összességében számos kérdés és ellentmondás merül fel, elsősorban a tartós savcsökkentő szerek használatával kapcsolatban.

Nagyon fontos kritika a PPI-kezelés daganatprevenziós és -indukciós hatásával szemben az, hogy az adenocarcinoma-incidencia növekedése az 1970-es évek közepén indult el (H₂-receptor-blokkoló kezelés bevezetésével egy időben), és a PPI-kezelést 1989-ben kezdték széles körben alkalmazni, de az utóbbi az incidenciánövekedés ütemét nem változtatta meg, azaz se nem csök-

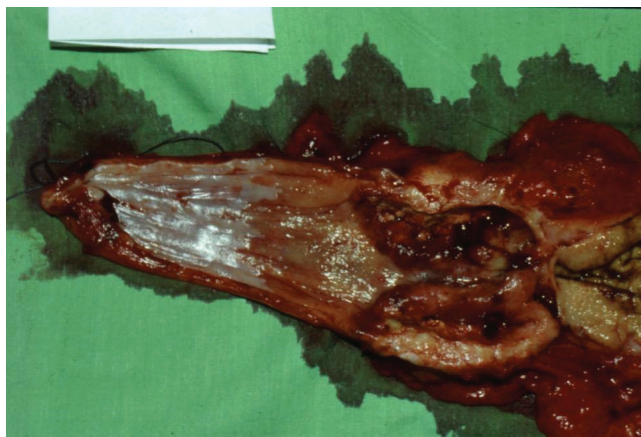


2. ábra A H2-blokkolók és a PPI-k bevezetése az incidenciaváltozás görbéjén
EAC = nyelőcső-adenocarcinoma; PPI = protonpumpagátló

kentette, se nem növelte (2. ábra) [37]. A PPI-kezelés tehát a görbe lefutása alapján se nem véd a malignus átalakulással szemben, se nem segíti elő azt.

Gyakran elhangzó érv a savcsökkentő kezelés védelmében az, hogy az adenocarcinomás betegek kb. 40%-ának soha nem volt refluxos panasza, és nem szedett savcsökkentő szert [40]. Az ellenérv ezzel kapcsolatban az, hogy a felnőtt lakosság közel 100%-ának van a gastrooesophagealis átmenetben cardia típusú mucosája, mely biztos jele annak, hogy volt refluxa, amely még nem okozott panaszt [16]. A cardiamucosában kifejlődhet Barrett, amely az esetek kb. 18%-ában endoszkópiával akár nem is látható, és benne intestinalis nyálkahártya kialakulhat [41].

A carcinogenesis útját kérdőjelezi meg azzal, hogy az EAC mellett nem mindig mutatható ki Barrett-oesophagus. Ugyanakkor megállapították, hogy korai daganat mellett 100%-ban kimutatható intestinalis metaplasia, és csak az előrehaladottabb daganatok esetén nem mutatható ki mindig, vagy tévesen a cardiacarcinómát gondolták nyelőcsőcarcinomának. A határesetek elkülönítése a



3. ábra Típusos nyelőcső-adenocarcinoma Barrett-metaplasia talaján

patológusoknak gyakran gondot jelent [42]. A 3. ábra egy típusos esetet szemléltet: a reszekált nyelőcső felső harmadában látható a gyöngyházfényű laphám, a középső harmadban a rózsaszínű Barrett-hám, alatta pedig az EAC. Ez alatt a gyomornyálkahártya ismerhető fel.

Az incidencia emelkedésének nemi megoszlása

Nehezen vagy nem megmagyarázható tény, hogy nőkben miért nem látható ez a hatalmas incidencianövekedés, pedig a nők között gyakoribb az elhízás, gyakoribb a refluxbetegség, valamint a savcsökkentő gyógyszerek szedése és a dohányzás gyakorisága is közelíti a férfiaknál tapasztaltakéhoz. Saját beteganyagunkban az 1998 és 2015 között antirefluxműtéten átesett 407 beteg között 65%-ban voltak nők [42]. Ráadásul tankönyvi adat, hogy az epekövesség szignifikánsan gyakoribb nőkben, és epehólyag-eltávolítás után a duodenogastrius reflux általános, amely ismerten súlyosbíthatja a GER-t. Laphámráknál az ösztrogén védőhatásával magyarázzák a nők kisebb érintettségét, de az ösztrogén szerepet játszik az elhízásban és a refluxgyakoriság növekedésében – különösen praemenopausában és az ösztrogént szedők között postmenopausában [43] –, tehát jelenleg még nincs elfogadható magyarázat arra, hogy az EAC-incidencia a nőknél miért csak mérsékelten növekszik.

Nem teljesen érthető, hogy az intestinalis metaplasia a Barrett-metaplasia proximalis harmadában fordul elő a leggyakrabban, míg az EAC döntően a nyelőcső alsó harmadában fordul elő. Erre az lehet a magyarázat, hogy a carcinogen koncentráció az alsó harmadban a legmagasabb, ezért a hatása ott érvényesül jobban [16].

A reflux lehet egy közös ok a tüdő adenocarcinomáinak és a fej-nyak tumorok incidencia növekedésének hátterében is?

Nagyon érdekes érv a reflux-PPI-EAC teória ellen (vagy mellett?) az, hogy ugyanebben az időperiódusban a tüdő-adenocarcinomák incidenciája is jelentős mértékben megnőtt, míg a laphámdaganatok száma mérséklődött. Felmerül természetesen az is, hogy az extraoesophagealis komplikációkban a reflux is szerepet játszik. Arra is van teoretikus válasz, hogy miért okozhat a reflux tüdő-adenocarcinómát, amikor azok inkább perifériásan helyezkednek el, és a bronchusokat érinti az aspiráció először. A refluxátum aspirációja következtében köhögési ingere lesz a betegnek, a köhögés a kis alveolusokba juttatja a carcinogen anyagot, és az öntisztulás a perifériáról nehezebb [44]. *Herbella és mtsai* [45] felvetik, hogy nemcsak a tüdő adenocarcinomái szaporodtak meg, hanem a fej-nyak tumorok is, és mindkét daganatnál eltolódás látszik a nem dohányzó nők irányában, aminek hátterében az elhízás és a reflux állhat bizonyított HPV (humán papillomavírus) infekció mellett. Kicsit messzire

vezető következtetésünk az, hogy nagy beteganyagon végzett vizsgálatok kimutatták: az antibiotikumkezelések hozzájárulnak a tüdőrák-incidencia növekedéséhez [46], amiben esetleg a nem szándékos *H. pylori* kiirtás miatt megváltozott refluxbetegség is szerepet játszhat.

A megelőzés lehetőségei

A legnagyobb ellentmondás és véleménykülönbség az EAC etiológiájában és a megelőzés kérdésében van. A vezető gasztroenterológusok a carcinogenesis okát a savas refluxban látják, és prevencióra tartós PPI-kezelést ajánlanak [11, 20]. A vezető amerikai gasztroenterológus-sebész *DeMeester* és követői a 4–6 közötti pH-jú kevert refluxot gondolják a fő felelősnek [16, 19, 23, 30]. Ezt a jelzett pH-t a savcsökkentő szerek hozzák létre, melyek bevezetésével teljesen egybeesik az EAC-„járvány” indulása. Emiatt daganatprevencióra mereven ellenzik a PPI-kezelést, és a sebési antirefluxműtétet [22] vagy a Barrett-oesophagus ablatiós kezelését tartják jobb megoldásnak. A saveóriában hívók úgy gondolják, hogy ha a PPI-kezelésre a gyulladás megszűnik a nyelőcsőben, akkor megszűnik a proliferáció és a citokinfelszabadulás, és ezzel elejét lehet venni a carcinogenesisnek. Több endoszkópos követéses tanulmány 8–10%-ban a Barrett regresszióját írta le, amit a metaplasia hosszának csökkenésével igazoltak [47]. Mások a PPI használatát eredménytelennek látták endoszkópos követéses vizsgálatban [21]. PPI-kezelés alatt a beteg panaszai 95%-ban megszűnnek, de impedanciamérésekkel kimutatták, hogy a reflux továbbra is fennáll, mert a PPI a gyomorsavtermelést alig csökkenti, csak a pH-t emeli [48].

Az epe mutagen hatását több kísérletben igazolták. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a panaszos, Barrettben szenvedők között, akik természetesen PPI-kezelést kaptak, az EAC kockázatát háromszorosan találták a panaszmentes, de prevencióra PPI-t kapó betegekkel összehasonlítva [40]. A panaszos betegeknek feltehetően agresszívabb refluxuk volt, és ez okozhatta a gyakoribb daganatos elfajulást. A daganatos degeneráció kockázatát több tanulmány is túlzottnak tartja, mert Barrett esetén az évi kockázat 0,12–0,14%-os, az 1000 betegévre számított daganatos elfajulás pedig 1,2–1,4%-os [49]. Emiatt megkérdőjelezi költség/haszon szempontból a szűrővizsgálat értelmét. Természetesen más kérdés a panaszos Barrett-beteg, akit kezelni kell. Nagyjából megegyezés van abban, hogy 50 éves kor alatt sebési kezelés ajánlható, míg idősebb korban ablatiós terápia vagy lehetőleg alacsony dózisu PPI-kezelés.

A címben feltett kérdésre, hogy miért az EAC a leggyorsabb incidencianövekedést mutató daganat, nem lehet egyértelmű magyarázatot adni. Biztosnak tűnik, hogy az elhízásból és a táplálkozási szokások megváltozásából eredő, egyre gyakoribb refluxbetegség komoly szerepet játszik. Nem elhanyagolható szempont azonban a *H. pylori* fertőzöttség csökkenése mellett az antiszekretorikus terápia bevezetése, mely az időbeli egyezésen túl

a gyomorsav pH-jának emelése révén a refluxátumban az epesavak agresszívvá válását hozza létre, ami bizonyítottan carcinogen, és ez az egyetlen új tényező, amely magyarázhatja, hogy egy korábban ritka daganat hogyan válhat „járványszerűvé”. A dohányzásnak és az alkoholfogyasztásnak az incidencianövekedésben valószínűleg kevés szerep jut [50]. Komolyan mérlegelni kell tehát a PPI-k mértéktelen és sokszor indokolatlan szedésének jelentőségét, nemcsak az EAC kockázatában, hanem az egyéb, egyelőre még nem teljesen bizonyított mellékhatások miatt is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. Ö. P.: A koncepció kidolgozása, a kézirat megírása. V. A.: Az összefoglalás és az ábrák elkészítése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kásler M. (ed.) Basics of oncology. [Az onkológia alapjai.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2018. [Hungarian]
- [2] Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, et al. Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 243–249.
- [3] Horváth ÖP, Vereczkei A, Nagy T, et al. Gastric cancer. In: Kásler M. (ed.) Basics of oncology. [Gyomorrák. In: Kásler M. (szerk.) Az onkológia alapjai.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2018; pp. 459–480. [Hungarian]
- [4] Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997; 26: 487–494.
- [5] Haggitt RC. Adenocarcinoma in Barrett’s esophagus, a new epidemic? *Hum Pathol.* 1992; 23: 475–476.
- [6] He H, Chen N, Hou Y, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: a SEER database analysis. *Thorac Cancer* 2020; 11: 1121–1128.
- [7] Tinusz B, Szapáry LB, Paládi B, et al. The esophageal adenocarcinoma epidemic has reached Hungary: a multicenter, cross-sectional study. *Front Oncol.* 2020; 10: 541794.
- [8] Horváth ÖP, Csanádi J, Csíkos M, et al. Surgery for esophageal cancer, long term survival, factors influencing survival. [Nyelőcsőrák miatt resécált betegek hosszú távú túlélése és a túlélést befolyásoló tényezők.] *Magy Seb.* 1985; 38: 10–19. [Hungarian]
- [9] Horváth ÖP, Petri I, Csanádi J, et al. Two complications in endobrachyoesophagus. [Az endobrachyoesophagusról két szövőd-ménnyel társult eset kapcsán.] *Magy Seb.* 1982; 35: 169–174. [Hungarian]
- [10] Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430–440.
- [11] Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267–276.
- [12] Bravo D, Hoare A, Soto C. *Helicobacter pylori* in human health and disease: mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 3071–3089.

- [13] Lembo A, Zaman M, Jones M, et al. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 1343–1350.
- [14] Snider EJ, Freedberg DE, Abrams JA. Potential role of the microbiome in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 2217–2225.
- [15] Drahoš J, Ricker W, Pfeiffer RM, et al. Metabolic syndrome and risk of esophageal adenocarcinoma in elderly patients in the United States: an analysis of SEER-Medicare data. *Cancer* 2017; 123: 657–665.
- [16] Chandrasoma PT, DeMeester TR. GERD: reflux to esophageal adenocarcinoma. Elsevier, Amsterdam, 2010.
- [17] El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2307–2312.
- [18] Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, et al. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg.* 2001; 136: 1267–1273.
- [19] Greene CL, Worrell SG, DeMeester TR. Rat reflux model of esophageal cancer and its implication in human disease. *Ann Surg.* 2015; 262: 910–924.
- [20] Spechler SJ. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? *Dig Dis.* 2014; 32: 156–163.
- [21] Hu Q, Sun TT, Hong J. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0169691.
- [22] Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, et al. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 706–713.
- [23] Theisen J, Peters JH, Fein M, et al. The mutagenic potential of duodenoesophageal reflux. *Ann Surg.* 2005; 241: 63–68.
- [24] DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG, et al. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Annu Rev Med.* 1999; 50: 469–506.
- [25] Gyórfly H, Holczbauer A, Nagy P, et al. Claudin expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2005; 447: 961–968.
- [26] Wang J, Qin R, Ma Y, et al. Differential gene expression in normal esophagus and Barrett's esophagus. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 897–911.
- [27] Mitre MC, Katzka DA, Brensing CM, et al. Schatzki ring and Barrett's esophagus: do they occur together? *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 770–773.
- [28] Bognár L, Vereczeki A, Papp A, et al. Gastroesophageal reflux disease might induce certain – supposedly adaptive – changes in the esophagus: a hypothesis. *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 2529–2535.
- [29] Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35–48.
- [30] Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, et al. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2: 333–341.
- [31] Stamp D. Glycine conjugated and free bile acids, aided by acid suppression, can easily enter the esophageal epithelium where they can activate oncogenes and eventually carcinogenesis. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1428–1429.
- [32] Samuels TL, Altman KW, Gould JC, et al. Esophageal pepsin and proton pump synthesis in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Laryngoscope* 2019; 129: 2687–2695.
- [33] Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 200–207.
- [34] Herszényi L. One million a month – there are times when many, there are times when there is little. [Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés.] *Gasztroenterol Hepatol Szle.* 2019; 5: 174–175. [Hungarian]
- [35] Bajor J. Meaningful antisecretory therapy. [Ésszerű savcsökkentő terápia.] *Gasztroenterol Hepatol Szle.* 2020; 6: 163–166. [Hungarian]
- [36] Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman D, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1148–1155.
- [37] Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 627–636.
- [38] Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *Gastrointest Surg.* 2000; 4: 50–54.
- [39] Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2018; 53: 172–177.
- [40] Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al. Prevalence of metaplasia at the gastro-esophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533–1536.
- [41] Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999; 340: 825–831.
- [42] Horváth ÖP, Varga G, Biró Zs, et al. Complications and reoperations following laparoscopic antireflux surgery. [Szövődmények és reoperációk laparoszkoos antireflux műtétek után.] *Magy Seb.* 2016; 69: 91–99. [Hungarian]
- [43] Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2340–2348.
- [44] Vereczeki A, Horvath ÖP, Varga G, et al. Gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer. Results of a pilot study. *Dis Esophagus* 2008; 21: 457–460.
- [45] Herbella FA, Neto SP, Santoro IL, et al. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 815–819.
- [46] Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, et al. Use of antibiotics and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1174.
- [47] Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The effect of proton pump inhibitors on Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44: 415–424.
- [48] Tamhankar AP, Peters JH, Portale G, et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8: 890–897.
- [49] Lepage C, Drouillard A, Jouve JL, et al. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis.* 2013; 45: 625–629.
- [50] Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 390–405.

(Horváth Örs Péter dr.,
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624
e-mail: horvath.ors.peter@pte.hu)