

## Radiofrequenz-Ablation von *Barrett Ösophagus*

Martin Riegler (MUW)

### Einleitung

Die *gastroösophageale Refluxkrankheit* (Sodbrennen, saures Aufstossen, Schluckstörung) betrifft 20-30% der europäischen Bevölkerung, entsteht durch Essgewohnheiten (Life Style), beeinträchtigt durch die Symptome Lebensqualität und Produktivität der Betroffenen und besitzt in der Form des *Barrett Ösophagus* ein erhöhtes Krebsrisiko. *Barrett Ösophagus* ist eine durch gastroösophagealen Reflux hervorgerufene Krebsvorstufe der Speiseröhre. Die *Radiofrequenzablation* ist eine neue, nachhaltig wirksame, minimal invasive endoskopische Methode zur Beseitigung von *Barrett Ösophagus* und Krebsrisiko.

### Hintergrund zu *Barrett Ösophagus*

*Barrett Ösophagus* ist

- Zylinderepithelösophagus mit Becherzellen (1-3),
- entsteht durch Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre (2,3),
- kann, muss aber nicht, mit Sodbrennen und saurem Aufstossen („Refluxkrankheit“) assoziiert sein (2),
- betrifft 20% jener mit Refluxkrankheit und 13% jener ohne Symptome (p=0.194; MUW Daten),
- ist mit einem erhöhten Speiseröhrenkrebs - Risiko verbunden (0.4% pro Jahr) (4).
- pro Jahr erkranken in Österreich 300 Personen an *Barrett-Karzinom* (5).

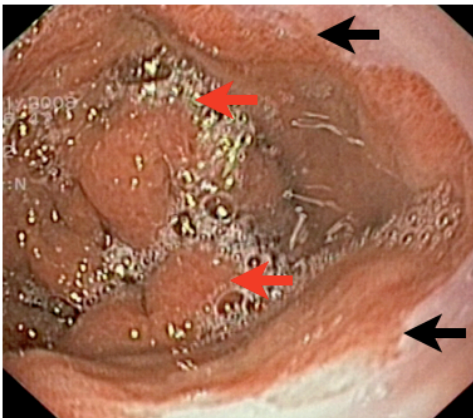
*Barrett Ösophagus* wird histologisch in endoskopisch gewonnenen Gewebeproben aus der unteren Speiseröhre nachgewiesen (Histopathologie) (1-3). Über eine Sequenz von *niedrig* und *hochgradiger Dysplasie* entsteht aus dem nicht dysplastischem *Barrett Ösophagus* das Karzinom (Dauer ca. 1-15 Jahre) (1-3).

*Diagnostische Unsicherheiten*: wir wissen nicht

- wer von jenen mit nicht dysplastischem *Barrett Ösophagus* einen Krebs entwickeln wird (2,6),
- wann er/sie einen Krebs entwickeln wird (1-15 Jahre?) (2,6),
- ob bei der Entnahme der Gewebeproben eine direkte Krebsvorstufe verfehlt wurde (Dysplasie nicht getroffen) (2,6),
- ob bei der Verarbeitung der Gewebeproben die Schnittebene mit der direkten Krebsvorstufe verfehlt wurde (Dysplasie nicht getroffen) (2,6,7).

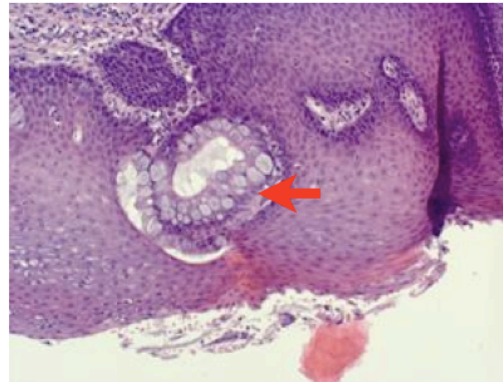
## BARRETT ÖSOPHAGUS

**A**



**ENDOSKOPIE**

**B**



**HISTOLOGIE**

**Abbildung 1.** Endoskopie (**A**) und Histopathologie (**B**) bei *Barrett Ösophagus*. (**A**) Endoskopisches Bild bei *Barrett Ösophagus* mit Zyliinderepithel-Zungen in der unteren Speiseröhre zwischen der Schleimhautgrenze (schwarze Pfeile) und dem Beginn der Magenfalten (rote Pfeile). (**B**) Histopathologie einer Biopsie von der Schleimhautgrenze (schwarze Pfeile in A) zeigt Zyliinderepithel mit Becherzellen (= *Barrett Ösophagus*; roter Pfeil) neben normalem Plattenepithel der Speiseröhre.

*Fakten:*

- Barrett Ösophagus ohne Dysplasien weist bereits genetische Eigenschaften bösartiger Entartung auf, nur sind diese eben noch nicht ausgeprägt und keiner weiss, ob und wann dies geschieht (Prof. Odze, Boston) (2,6);
- Speiseröhrenkrebs ist mit deutlich verkürzter Lebenserwartung und stark beeinträchtigtger Lebensqualität (Schmerzen, Leid) verbunden (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie, Palliative Therapie) (2,6,7).
- Oft besteht Uneinigkeit zwischen Pathologen/Innen bezüglich der Graduierung der Veränderungen (niedrig-, hochgradige Dysplasie) (Prof. Chandrasoma, Los Angeles; Prof. Odze Boston) (6).
- Jene mit *nicht-dysplastischem Barrett, niedrig und hochgradiger Dysplasie* haben ein 110-200x, 560x bzw. 2200 x erhöhtes jährliches Krebsrisiko verglichen mit der Normalbevölkerung (6) (NIH Daten, siehe Anhang).

- Das Krebsrisiko bei *nicht-dysplastischem Barrett Ösophagus* entspricht dem eines Kolonpolypen (0.4%-0.5% pro Jahr) (NIH Daten, USA) (siehe Anhang, Abbildung 5).

Die oben angeführten *biologischen* und *genetischen* Eigenschaften des *Barrett Ösophagus* bedingen *diagnostische Unsicherheiten* und führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen („Angst vor Krebs“). Je mehr die Veränderungen in Richtung *hochgradige Dysplasie* gehen, umso gefährlicher wird es für den Patienten/die Patientin (Krebsgefahr) und umso schwieriger für den Arzt/die Ärztin (lokale Therapie vs. gefährliche Operation). Die angeführten *diagnostischen* und *prognostischen Unsicherheiten* (+Krebsangst) können durch eine erfolgreiche Entfernung des *Barrett Ösophagus* (=prämaligene Schleimhaut) eliminiert werden.

Bis dato gab es nur die Möglichkeit der Überwachung, die Betroffenen mussten mit der „Krebsangst“ leben, agiert wurde üblicherweise erst beim Stadium der niedrig- bis hochgradigen Dysplasie (Schleimhautresektion, Operation) (6,7). Jene mit hochgradiger Dysplasie haben in 50% der Fälle an anderer Stelle in der Speiseröhre bereits ein *Barrett-Karzinom* (7). Endoskopische Ablationsmethoden (Laser-Ablation, Photodynamische Therapie) waren nur in 20-30% der Fälle effizient und meist mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden (Stenosen, Strikturen, Blutungen) (6).

### **Barrett Ösophagus: Ablation**

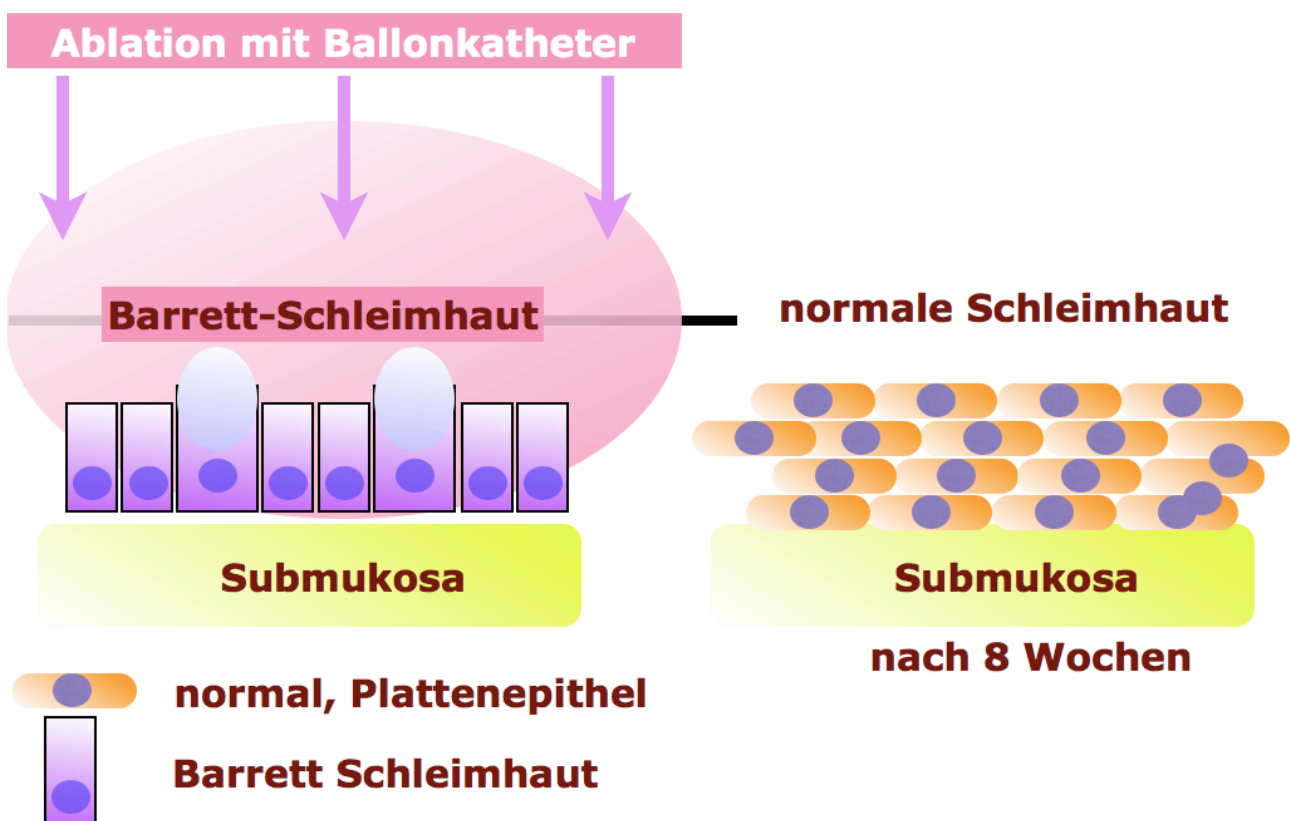
Die *Radiofrequenz Ablation* (RFA, HALO®, Barrx Medical, CA, USA) ist ein neues endoskopisches Verfahren, bei dem die *Barrett Schleimhaut* durch Mikrowellen-Energie (RFA) verbrannt wird (10-12 Joule/cm<sup>2</sup>) (Abbildung 2) (6,8). Die Energie wird von einem Generator produziert und mittels eines speziellen Behandlungsballons (HALO® 360) (Abbildung 3A-C) oder einer plättchenförmigen Elektrode (HALO® 90) (Abbildung 3D), welche auf die Spitze des Endoskops aufgebracht wird, an die Schleimhaut der Speiseröhre abgegeben. Dadurch wird die Schleimhaut, aber *nicht* tiefere Wandschichten der Speiseröhre zerstört. Die Abgabe der RFA Energie erfolgt IMMER unter endoskopischer Sicht. Bei der Ballon Behandlung wird die Ballongrösse zuvor mittels Messballon erhoben. Durchmesser des Behandlungsballons: 18,22,25,28 oder 31 mm (6,8,9) (Abbildung 4).

Unter einer hochdosierten Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI; 2 x 40 mg p.o.) entsteht in 70% der Fälle wieder eine normale Schleimhaut und das Krebsrisiko ist gebannt (6,9). In 30 % der Fälle ist eine 2. oder 3. Behandlung zur kompletten Entfernung des *Barrett Ösophagus* notwendig (9). Fünf Jahre nach erfolgreicher RFA und PPI-Dauertherapie (2 x 40 mg p.o.) ist *Barrett Ösophagus* in 92% der Fälle nicht mehr nachweisbar (Fleischer et al., Abstract, DDW 2010). Ein bis 2 Jahre nach RFA wegen einer direkten Krebsvorstufe (Dysplasie) ist diese in über 70% der Fälle nicht mehr vorhanden (8,9). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, verhinderte RFA die Entstehung 3 mal so viele Karzinome. Somit ist RFA bei *Barrett Ösophagus* mit Dysplasie krebspräventiv.

Die RFA-Behandlung wird in Allgemeinnarkose durchgeführt, dauert 20-30 min und die Patienten werden eine Nacht stationär aufgenommen. Nach über 60.000 Behandlungen weltweit beträgt die Komplikationsrate 0.2% (6).

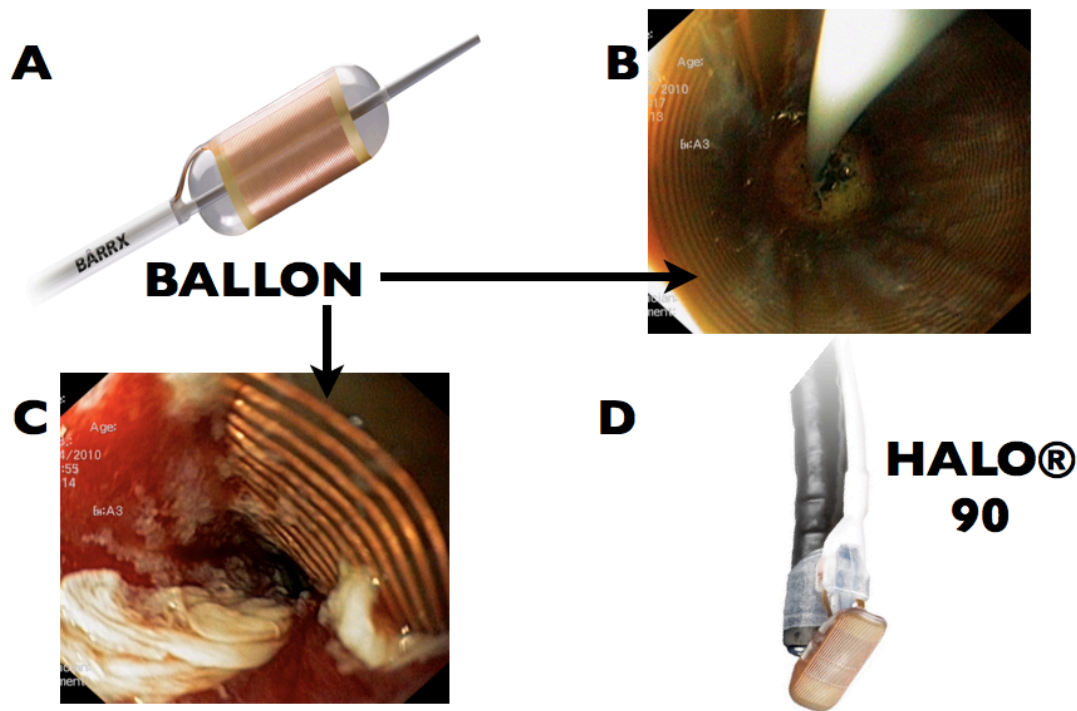
An der *Medizinischen Universität Wien (MUW)*, AKH Wien, wurde die RFA seit 2 Jahren an mehr als 60 Personen mit *Barrett Ösophagus* durchgeführt. In 3 Fällen kam es zu geringen Nebenwirkungen (Schüttelfrost, Schluckbeschwerden), schwerwiegende Komplikationen (Perforation, Blutung, narbige Enge) wurden nicht beobachtet. In 70% der Fälle war *Barrett Ösophagus* nach einer Behandlung entfernt (MUW Daten).

## HALO® Ablation von Barrett Ösophagus



**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der Radiofrequenzablation (HALO®). Die *Barrett Schleimhaut* wird zerstört, nicht aber tiefere Wandschichten (Submukosa). Nach 8 Wochen entsteht anstatt der *Barrett Schleimhaut* eine normale Schleimhaut mit Plattenepithel.

## HALO® ABLATION VON BARRETT ÖSOPHAGUS



**Abbildung 3.** Radiofrequenzablation (RFA) mit dem Behandlungsballon (HALO® 360) (A-C) und dem fokalen Ablator (HALO® 90) (D), der auf die Spitze des Endoskops gesteckt wird. Der Ballon-Katheter und der fokale Ablator werden über ein Kabel mit dem Generator verbunden, der die Radiofrequenzenergie (10-12 Joule / ccm<sup>2</sup>) erzeugt. Das Aufblasen des Ballons und die Abgabe der RFA Energie erfolgen durch Fusspedal-Aktivierung. (A) HALO® 360 Ballon, (B) endoskopische Sicht durch den aufgeblasenen Ballon während der Abgabe der RFA Energie an die Schleimhaut, (C) Bild nach Abgabe der Energie und Ablassen der Luft aus dem Behandlungsballon, zerstörte Schleimhaut bedeckt die Oberfläche. (D) HALO® 90, die plättchenförmige Elektrode auf der Spitze des Endoskops (siehe auch Anhang, Abbildung 5).

Mögliche Nebenwirkungen nach RFA werden medikamentös behandelt und inkludieren: Sodbrennen, Übelkeit, Magenschmerzen, selten Fieber & Schüttelfrost, Übelkeit und Brechreiz. Vorübergehend kann es nach RFA durch die Wundheilung in der Speiseröhre zu Schluckstörungen kommen. In den ersten 7 Tagen nach RFA sind kalte flüssige und breiige Nahrungsmittel empfohlen, weil dadurch ein Anschwellen der behandelten Schleimhaut begünstigt wird.

Zusammenfassend ist RFA eine hoch wirksame Methode zur Krebsprävention und Elimination von *Barrett Ösophagus*.

**Literatur:**

- 1.Chandrasoma PT. Columnar lined esophagus: what it is and what it tells us. Eur Surg 2006; 38/3: 197-209.
- 2.Spechler SJ, et al. History, molecular mechanism, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2010; 138: 854-69.
- 3.Lenglinger J, et al. Update: histopathology-based definition of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Eur Surg 2008; 40/4: 165-175.
- 4.de Jonge PJF, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. Gut 2010; 59: 1030-36.
- 5.Ringhofer C, et al. Epidemiology of esophageal, cardiac and gastric carcinoma in Austria. Eur Surg 2007; 39(suppl 215): 11.
- 6.Fleischer DE, et al. The case for endoscopic treatment of nondysplastic and low grade dysplastic Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2010; 55(7): 1918-31.
- 7.Oh DS, DeMeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. WJG 2010; 16(30): 3762-72.
- 8.Shaheen NJ, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. NEJM 2009; 360;2277-88.
- 9.Arora G, et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. Eur Surg 2009; 41/1: 19-25.

**Kontakt:**

Prof. Dr. Martin Riegler  
Chirurgische Funktionsdiagnostik  
Chirurgische Universitätsklinik  
AKH Wien, MUW  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien.

Tel.: +43 1 40400 3595

email: [franz.riegler@meduniwien.ac.at](mailto:franz.riegler@meduniwien.ac.at)

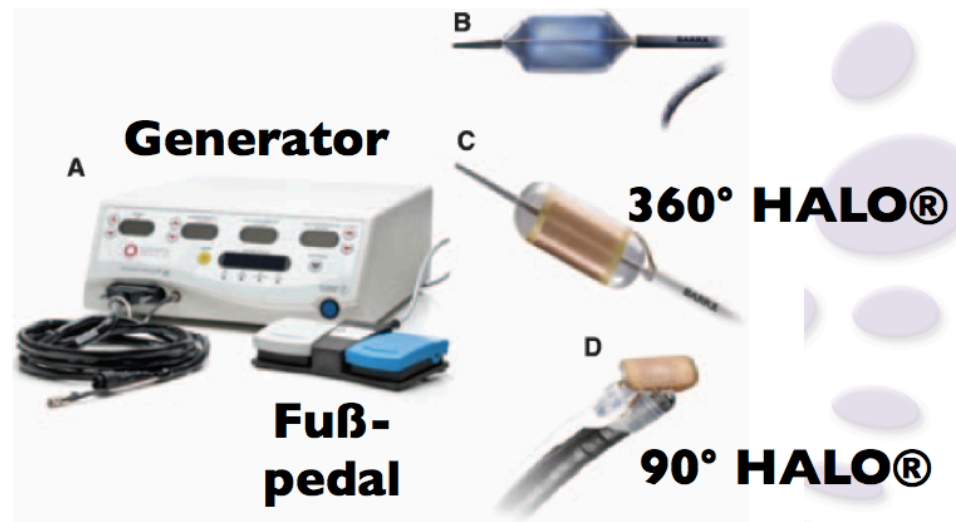
web: [www.igerd.com](http://www.igerd.com); [www.gerdcenter.at](http://www.gerdcenter.at)

## Anhang



## RFA Technologie

### Meßballon



<http://iGERD.com>

**Abbildung 4.** Technologie für Radiofrequenzablation (RFA) von *Barrett Ösophagus*. Generator erzeugt RFA Energie, die durch Fusspedal-Aktivierung über den Ballonkatheter (=Behandlungsballon) oder den 90° fokalen plättchenförmigen Ablator (auf das Endoskop aufgesteckt) an die Schleimhaut abgegeben wird und dadurch die Barrett Schleimhaut zerstört. Meßballon ermittelt die Grösse des Behandlungsballoons (18,22,25,28,31 mm) (ref. 9).

# Krebs Inzidenz (NIH-Daten)

	General Population Cancer Incidence	ND-IM Cohort CA Incidence	Multiple
Esophageal cancer	4.5 per 100,000 (0.0045%)	500 per 100,000 (0.5%)	110 x
	General Population Cancer Incidence	Polyp Cohort CRC Incidence	Multiple
Colorectal cancer	49 per 100,000 (0.049%)	580 per 100,000 (0.58%)	12 x



<http://www.seer.cancer.gov/> (accessed May 11, 2009)

**Abbildung 5.** Vergleich des Krebsrisikos bei nicht dysplastischem Barrett Ösophagus (NDBE) und Kolonpolyp. Da *Barrett* viel seltener vorkommt, besitzt er bezogen auf die Normalbevölkerung im Vergleich zum Kolonpolypen ein 10fach erhöhtes Krebsrisiko.