

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

II. interní gastro-enterologická a hepatologická klinika

Přednosta: doc. MUDr. Vlastimil Procházka, PhD.



Využití kombinace NBI (narrow band imaging)
a imunohistochemie v diagnostice, stratifikaci a dlouhodobém
sledování pacientů s Barrettovým jícnem

Dizertační práce

MUDr. Jan Gregar

Školitel: doc. MUDr. Vlastimil Procházka, PhD.

Olomouc 2013

Poděkování:

Rád bych poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Vlastimilu Procházkovi, Ph.D., přednostovi II. interní gastro-enterologické a hepatologické kliniky LF UP a FN Olomouc, za vytvoření podmínek pro vznik této práce a za cenné rady a připomínky. Poděkování patří i prof. MUDr. Jiřímu Ehrmannovi, PhD. a Mgr. Pavle Lužné za příjemnou spolupráci a pomoc s histopatologickou problematikou. Dále bych rád poděkoval Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za pomoc při zpracování statistiky a v neposlední řadě své rodině za podporu a trpělivost.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Vlastimila Procházky, Ph.D., uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Prohlašuji, že nemám žádné finanční či jiné závazky vůči firmám a distributorům, kteří byli v této studii jmenováni či jejich produkty použity.

MUDr. Jan Gregar

V Olomouci dne 1. února 2013

Doktorand: MUDr. Jan Gregar

Pracoviště: II. interní gastro-enterologická a hepatologická
klinika LF UP a FN Olomouc

Typ PGS studia: kombinovaná forma

Obor: vnitřní nemoci

Specializace: gastroenterologie

Téma PGS práce: Využití kombinace NBI (narrow band imaging)
a imunohistochemie v diagnostice, stratifikaci
a dlouhodobém sledování pacientů
s Barrettovým jícnem

Školitel: doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.
přednosta II. interní gastro-enterologické
a hepatologické kliniky LF UP a FN Olomouc

Rok obhajoby: 2013

Abstrakt:

Úvod: Barrettův jícen (BE) je prekanceroza. Jde o intestinální metaplazii, která může progredovat přes dysplazii až k adenokarcinomu. Cílem práce bylo zjistit využití kombinace NBI (narrow band imaging) endoskopie a imunohistochemie v diagnostice, stratifikaci a dlouhodobém sledování u pacientů s Barrettovým jícnem. Práce se zabývá diagnostickou stránkou problematiky Barrettova jícnu. **Metodika:** V práci byl hodnocen soubor 82 pacientů s Barrettovým jícnem. Byly sledovány dva cíle: 1) využitelnost NBI endoskopie v odhadu možnosti dysplastických změn (u celého souboru 82 pacientů); 2) využitelnost imunohistochemického vyšetření markerů MUC2, CDX2 a MMP9 při stratifikaci nemocných s Barrettovým jícnem (u vybraného souboru 26 pacientů). **Výsledky:** Z celkového počtu 82 pacientů byla na základě NBI endoskopie suspirovaná dysplazie u 27 pacientů, z toho byl u 24 pacientů (88,9 %) pozitivní také histologický nále z a ve 3 případech (11,1 %) byl histologický nále z negativní. Pozitivní prediktivní hodnota NBI endoskopie pro dysplastické změny je 88,9 %. Senzitivita je 60,0 % a specifická je 92,9 %. U imunohistochemického vyšetření 26 pacientů nebyly nezaznamenány statisticky významné rozdíly v expresi vybraných markerů u různých histopatologických stadií Barrettova jícnu. Jediná statistická významnost byla prokázána u markeru MUC2, a to ve skupině bez dysplazie vs. LG (low-grade) dysplazie a ve skupině LG dysplazie vs. HG (high-grade) dysplazie. **Závěr:** NBI endoskopie je k odhadu dysplastických změn (k zacílení místa bioptického odběru) velmi přínosná. Byla zjištěna vysoká hodnota pozitivní predikce (88,9 %) a vysoká specifická (92,6 %). Imunohistochemické vyšetření může být ve vybraných klinických případech pomocí při stratifikaci rizika nemocného s Barrettovým jícnem, což je patrné hlavně u markeru MMP9. Přestože tyto výsledky nejsou statisticky významné, trend je jasně patrný.

Klíčová slova: Barrettův jícn – NBI – endoskopie – imunohistochemie – MUC2 –
CDX2 – MMP9

Abstract:

Objectives: Barrett's esophagus is premalignant condition. Intestinal metaplasia can progress through various stages of dysplasia to adenocarcinoma. The aim is to detect the role of NBI (narrow band imaging) and immunohistochemical analysis in the diagnosis, stratification and long-term monitoring in patients with Barrett's esophagus.

Methods: Evaluation of 82 patients with Barrett's esophagus was done. We follow two objectives: 1) role of NBI endoscopy in the estimation of the possibility of dysplastic changes (82 patients); 2) usefulness of immunohistochemical analysis of markers MUC2, CDX2 and MMP9 in the stratification of patients with Barrett's esophagus (a sample of 26 patients). **Results:** NBI endoscopy suspected dysplasia was found in 27 patients out of 82. 24 patients of them (88.9 %) was also positive for histopathology assesment of dysplasia and only 3 cases (11.1 %) were negative. The positive predictive value of NBI endoscopy for dysplastic changes is 88.9 %. The sensitivity is 60.0 % and specificity is 92.9 %. Immunohistochemical analysis of 26 selected patients has no statistically significant differences in the expression of markers (MUC2, CDX2 and MMP9) at various histological stages of Barrett's esophagus. The only statistical significance was demonstrated for MUC2 marker, in the group without dysplasia vs. LG dysplasia and LG dysplasia vs. HG dysplasia group. **Conclusion:** NBI endoscopy is able to estimate the dysplastic changes (and thus to target the right places to take biopsy). We found out a high positive prediction value (88.9 %) and high specificity (92.6 %). Immunohistochemical analysis may be usefull in selected clinical cases. Although there is no statistic significance of imunohistochemical markers, the tendency, mainly of the MMP9 marker, is clearly evident.

Key words: Barrett's esophagus – NBI – endoscopy – imunohistochemical analysis –
MUC2 – CDX2 – MMP9

Obsah

1	Obecná část	111
1.1	Úvod.....	12
1.2	Definice.....	13
1.3	Epidemiologie.....	21
1.4	Etiologie a patogeneze	22
1.5	Klinický obraz.....	23
1.6	Diagnostika	24
1.7	Léčba.....	29
1.7.1	Režimová a dietní opatření	29
1.7.2	Farmakologická léčba	30
1.7.3	Endoskopická léčba	32
1.7.4	Chirurgická léčba.....	34
1.8	Komplikace	35
1.9	Dispenzarizace	36
2	Vlastní práce	37
2.1	Cíl práce.....	38
2.1	Materiál a metodika	39
2.1.1	Materiál a metodika endoskopické části.....	39
2.1.2	Materiál a metodika histologické a imunohistochemické části	47
2.1.3	Statistické metody.....	51
2.1.4	Charakteristika souboru	51
2.1	Výsledky	52
2.3.1	Výsledky NBI endoskopie.....	52
2.3.2	Výsledky imunohistochemie.....	55

2.3.3	Výsledky vedlejší.....	60
3	Diskuze	61
4	Závěr	72
5	Seznam použité literatury	78

1 **Obecná část**

1.1 Úvod

Diagnóza Barrettova jícnu (BE) je známa více než 60 let a první zmínky patří britskému chirurgovi **Normanu Barrettovi** (1903-1979). V roce 1950 publikoval svou práci nazvanou "*Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'*" v časopise *British Journal of Surgery* (1), která poprvé popisuje tuto nosologickou jednotku, i když z dnešního pohledu nepřesně. Domníval se totiž, že jde o vrozený stav. V roce 1953 byly dokumentována Allisonem a Johnstonem jeho asociace s refluxem žaludečního obsahu do jícnu (2). Posledním historickým milníkem Barrettova jícnu byl rok 1975, kdy byla Naefem na souboru 140 pacientů popsána souvislost mezi BE a adenokarcinomem jícnu (EAC) (3).

Dnes je známo, že **změny typické pro Barrettův jícn jsou získané, jde o závažnou komplikaci refluxní choroby jícnu a prekancerózu, kterou je nutné sledovat**. Endoskopické vyšetření jícnu je totiž jedinou účinnou metodou, která pacientům nabízí přesnou diagnostiku a kvalitní sledování s možností odhalení právě nádorového bujení v terénu BE.

Zájem o problematiku BE v posledním desetiletí vzrostl. To je dáno především tím, že **incidence adenokarcinomu jícnu**, který je s BE úzce spjat, se zvýšila za posledních 40 let až 4násobně (4). Prognoza pacienta s diagnózou adenokarcinomu jícnu je stále nedobrá a významně zkracuje život. Dalším důvodem zvýšeného zájmu o BE je **zdokonalení endoskopického zobrazení** a možnost pozorování stále časnějších slizničních změn, a tím zlepšení a zpřesnění diagnostiky. S rozvojem digitalizace obrazu (snímání i zobrazení) a zrychlení počítačového zpracování dat je endoskopie významným pomocníkem a v současné době opravdu nabízí i kvalitnější zobrazení, než může lidské oko a lidský mozek zpracovat (oko vidí jen to, co mozek umí zpracovat).

V neposlední řadě zájem o BE roste i z toho důvodu, že je také často uváděn jako **ideální model pro studium kancerogeneze**, a proto je nyní intenzivněji studován i patology, histology, genetiky, molekulárními biology a odborníky na translační medicínu. Dovoluje poměrně dobře sledovat jednotlivé fáze vývoje adenokarcinomu jícnu – od akutního zánětu, zánětlivých chronických změn, přes intestinální metaplazii, stupně dysplazie až ke karcinomu. Metody histopatologie, imunohistochemie, sledování změn na molekulární úrovni a genetické analýzy jsou u diagnózy BE velmi dobře využitelné v experimentu a začínají se uplatňovat i v klinické praxi.

Tři výše uvedené aspekty (nárůst incidence adenokarcinomu jícnu, rozvoj endoskopických metod a model pro experimentální model kancerogeneze) jsou hlavními důvody proč vznikla tato práce.

1.2 Definice

Barrettův jícen je definován jako **náhrada dlaždicobuněčného epitelu jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích charakter intestinální metaplazie**. Takto je BE definován dle České gastroenterologické společnosti (5), nicméně v samotné definici BE neexistuje celosvětově úplná shoda. Je důležitý pohled klinika – endoskopujícího lékaře, a také pohled patologa – histopatologa. Navíc existují geografické rozdíly v pohledu na definici BE (42). Americká gastroenterologická společnost (AGA) a Americká společnost pro endoskopii (ASGE) definují BE jako jakkoliv rozsáhlý metaplastický cylindrický epitel, který predisponuje ke vzniku rakoviny. Podmínkou je povrzení intestinální metaplazie. V tomto ohledu je naše definice BE podobná definici americké. K pohledu histopatologa se vyjadřujeme dále v diskuzi – výše uvedená definice České

gastroenterologické společnosti totiž jasně vyjadřuje fakt, že histologická verifikace je nutností ke správné diagnóze.

V rámci BE se ale můžeme setkat s řadou termínů, které je třeba vysvětlit: Termín **SIM - Specialized Intestinal Metaplasia**. Jde o termín histologický a jen s tímto typem metaplazie je prokazatelně spjat výskyt dysplastických změn či adenokarcinomu. Samotná intestinální metaplazie má totiž několik typů: kompletní typ, nekompletní typ či intestinální metaplazie kolonického typu.

Termín **CLE – Columnar Lined Esophagus**. Jde také o popisný endoskopický termín, který při endoskopickém hodnocení popisuje změny typické pro BE.

Termín **BORN – Barrett Oesophagus Related Neoplasia**. Jde o termín, který vyjadřuje fakt, že dg. BE je spojená s výskytem neoplazie. V současnosti se neoplazie u BE dělí na:

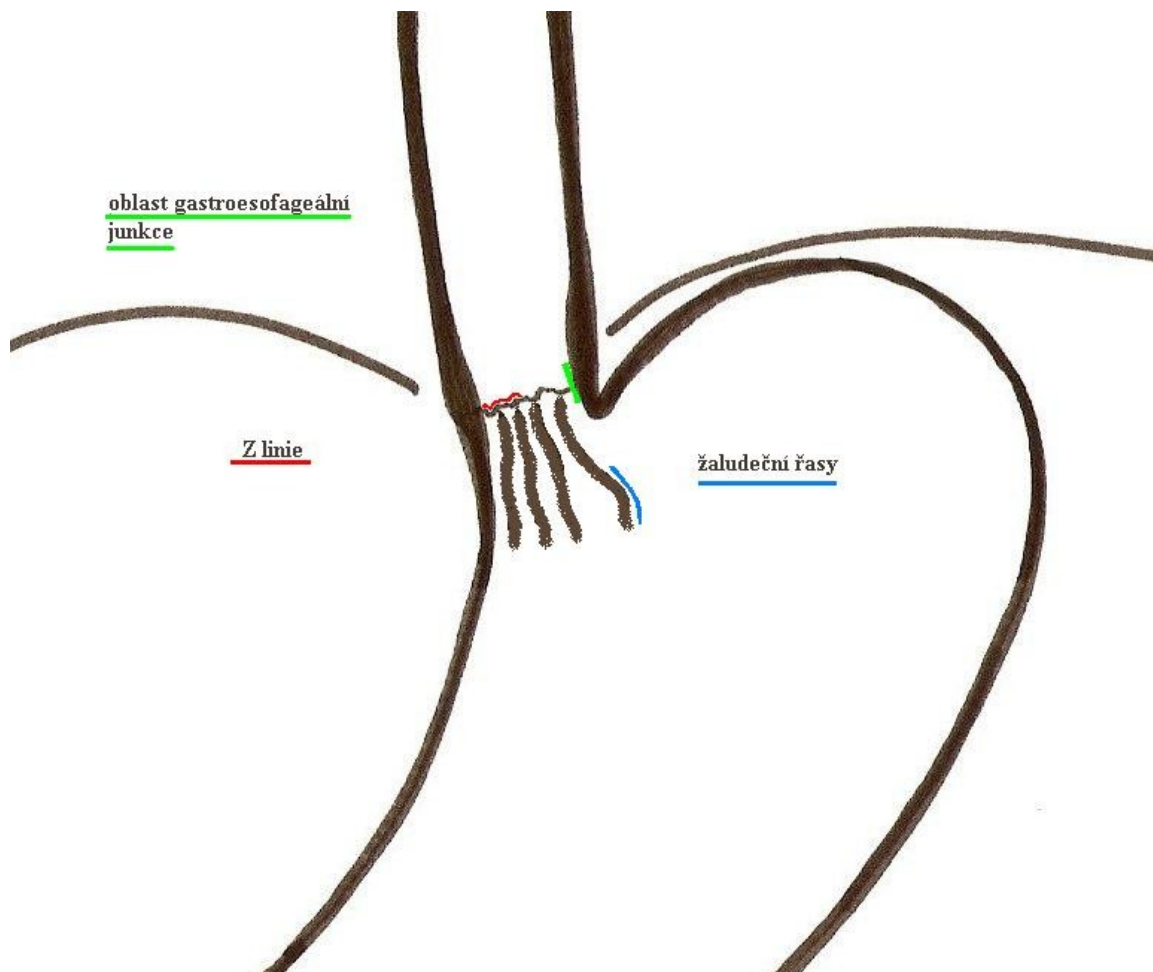
- a) low-grade intraepiteliální neoplazii (low-grade dysplazii);
- b) high-grade intraepiteliální neoplazii (high-grade dysplazii);
- c) adenokarcinom jícnu – časný nebo pokročilý.

Termín **ESEM - Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia**. Jde o popisný endoskopický termín, který při endoskopickém hodnocení popisuje změny typické pro BE. Tento termín by se měl používat pro pacienta se zatím nestanovenou dg. BE nebo pacienta, který vykazuje typické endoskopické změny pro BE ale histologicky se metaplazie zatím nepodařila prokázat. Termín **GEJ – gastroezofageální junkce (gastroesophageal junction)**. Jde o termín dost problematický a hlavně zcela zásadní. Z pohledu endoskopujícího lékaře je GEJ definováno jako proximální konec glandulárních žlázek žaludku, tedy proximální zakončení žaludečních řas. „Anatomická” GE junkce je definována jako oblast “endoskopické” GE junkce, tedy

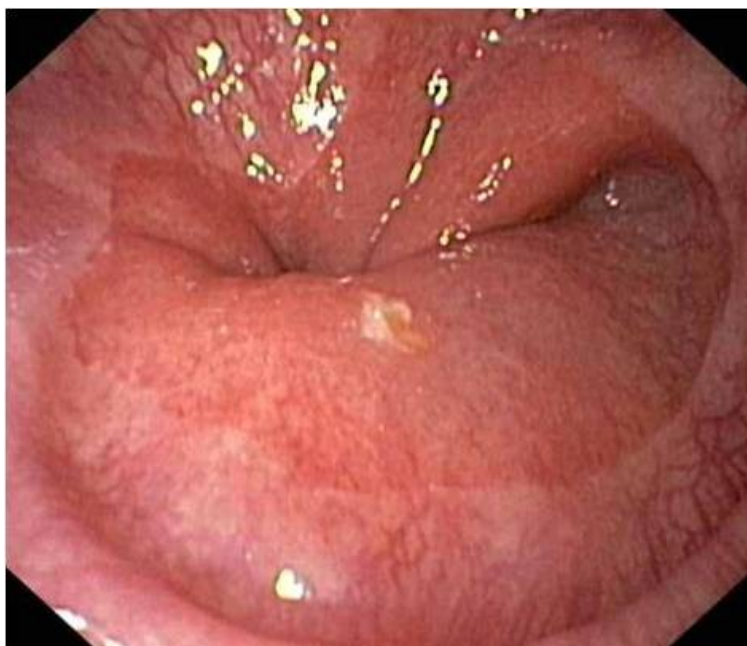
přechod tubulárního jícnu v prostorný vak žaludku, jinak také proximální zakončení žaludečních řas. Měla by se vždy určovat za minimální insuflace. Rozhraní je nutné určit co nejpřesněji, hraje totiž mandatorní roli při makroskopickém zhodnocení a endoskopické klasifikaci BE, a také při odběru biopsií k histologickému vyšetření. Problém pak bývá exaktně vztáhnout místo GE junkce, místo přechodu epitelů a eventuelní délku Barrettovy sliznice u pacienta s axiální hiátovou hernií, u pacientů po fundoplikacích, u pacientů s jinými stavy, které modifikují normální anatomické poměry distálního jícnu či kardie (42).

Termín **Z linie**. Jde o jasně viditelný přechod jednotlivých epitelů – tedy epitelu vrstevného dlaždicobuněčného a epitelu cylindrického. (obr. č. 1 a obr. č. 2).

Obr. č. 1: Schematické zobrazení fyziologického nálezu distálního jícnu a kardie



Obr. č. 2: Endoskopický pohled na oblast gastroesofageální junkci (bez patologie)



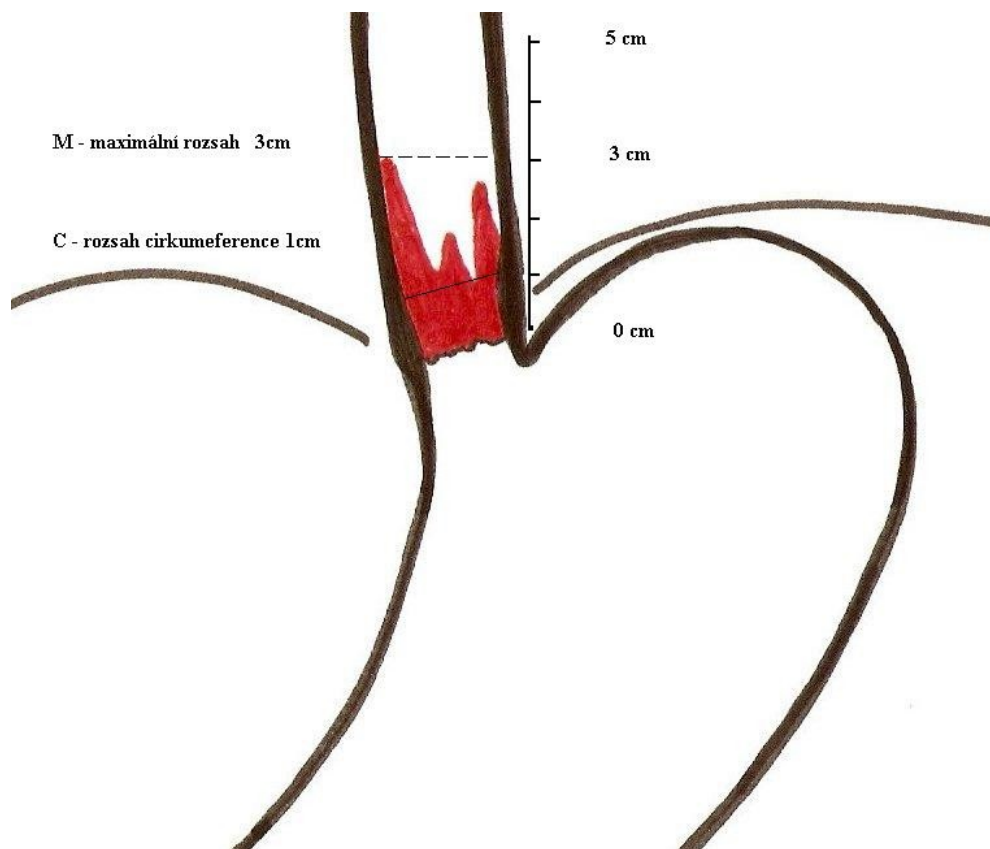
Termín GEJ a Z linie nevyjadřuje totéž - nejde o synonyma. V jícnu se zcela fyziologickým nálezem může být Z linie přímo v oblasti GEJ. U pacientů s Barrettovým jícnem je ale Z linie nerovná a většinou orálně/proximálně nad GEJ. U pacientů s aktivním zánětem jícnu nemusí být Z linie zcela patrná. Makroskopicky můžeme **Barrettův jícen klasifikovat** dle délky. V obecném povědomí jsou dva typy klasifikací. **Prvním typem klasifikace** (tab. č. 1) je starší, jednodušší, ale ne zcela přesná, která rozlišuje Barrettův jícen s dlouhým segmentem (LSBE, postižení delší než 3 cm nad GEJ), Barrettův jícen s krátkým segmentem (SSBE, postižení kratší než 3 cm nad GEJ) a ultrakrátký segment BE (USSBE, makroskopické změny jsou jen obtížně definovatelné a jsou jen v oblasti GEJ).

Tab. č. 1: Klasifikace Barrettova jícnu dle délky segmentu

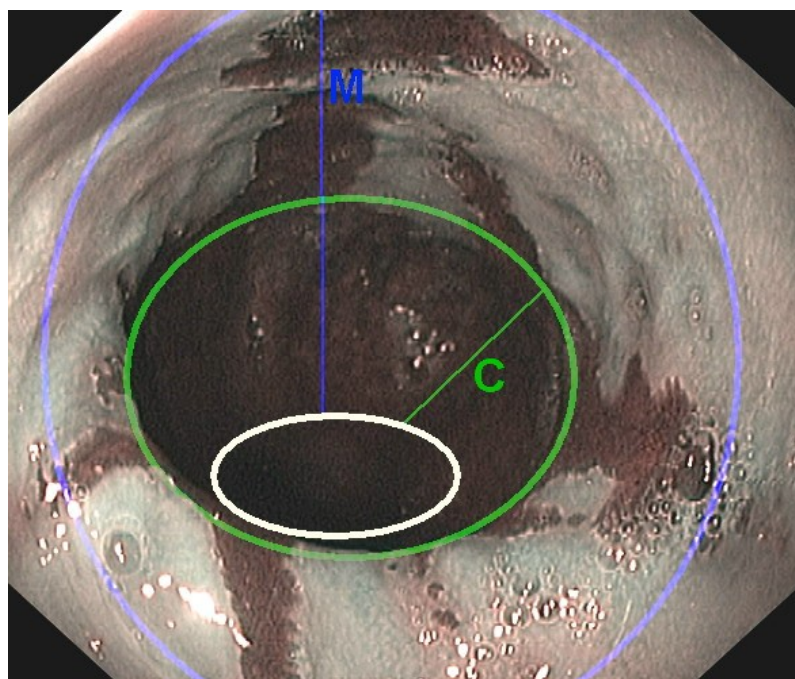
Typ Barrettova jícnu	Zkratka	Definice
Dlouhý segment	LSBE (Long Segment Barrett Esophagus)	Délka segmentu BE je více jak 3cm nad GEJ
Krátký segment	SSBE (Short Segment Barrett Esophagus)	Délka segmentu BE je méně než 3cm nad GEJ
Ultrakrátký segment	USSBE (Ultra Short Segment Barrett Esophagus)	Změny jen v oblasti GEJ

Stále častěji se ale uplatňuje druhý typ klasifikace, tzv. **Pražská klasifikace** (Prague classification, Prague C&M criteria), která přesně v centimetrech určuje endoskopicky viditelné makroskopické změny typické pro BE (40). Jednak určuje změny v maximální délce (M, maximum), a také přesně určuje oblast cirkulárně postiženou (C, cirkumferentní). Barrettův jícn pak může být klasifikován např. C1M3 – cirkulární postižení do 1 cm nad GE junkci a maximální postižení (nejdelší vyběhající postižená sliznice) je do 3 cm nad GE junkci (obr. č. 3 a obr. č. 4).

**Obr. č. 3: Pražská klasifikace (Prague classification, Prague C&M criteria),
schematicky**

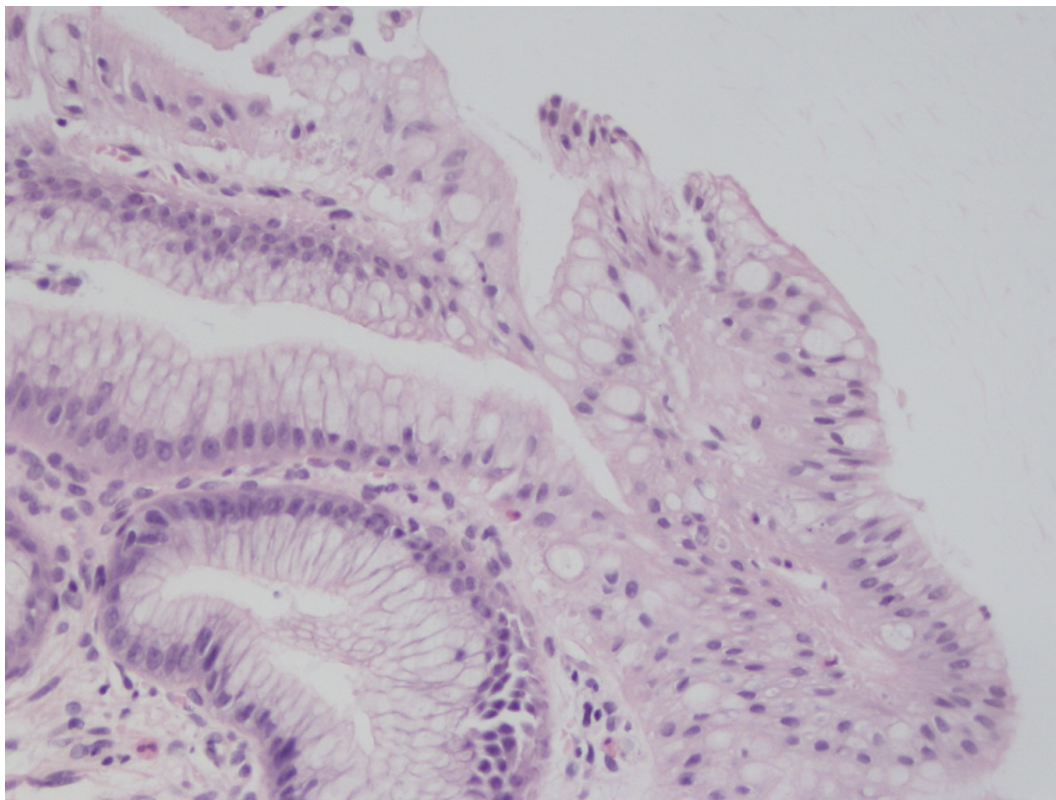


**Obr. č. 4: Pražská klasifikace (Prague classification, Prague C&M criteria),
endoskopie**

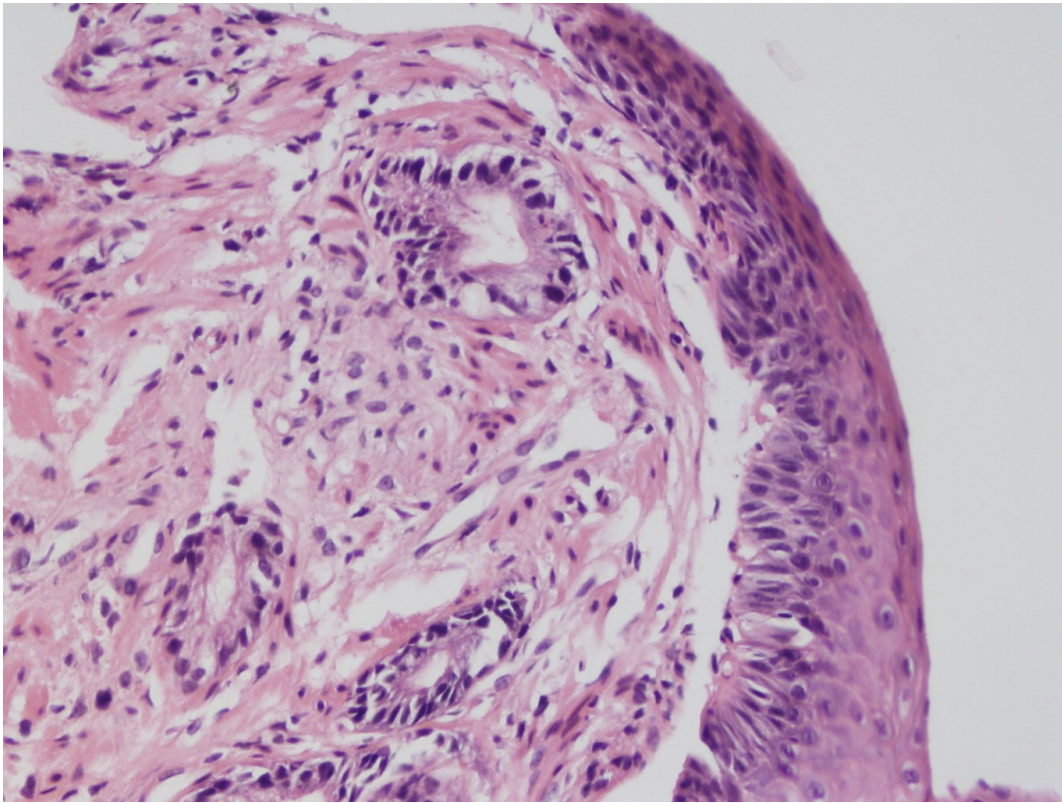


Mikroskopicky na základě výsledku histopatologického vyšetření rozlišujeme 3 typy Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu – jako nejzávažnější komplikaci BE (36, 37). V histologickém obraze můžeme sledovat jen prostou **intestinální metaplazii** (bez dysplastických změn). To je případ BE nejméně závažného, pro pacienta nejpříjemnější stadium nemoci (obr. č. 5). Dalším stadiem je nízká dysplazie (LG, **low-grade dysplazie** nebo nově low-grade intraepiteliální neoplazie) (obr. č. 6). Velmi nebezpečné je stadium vysoké dysplazie (HG, **high-grade dysplazie** nebo nověji high-grade intraepiteliální neoplazie) (obr. č. 7). Jedná se o stadium pokročilé, závažné a většinou je vyžadováno tzv. druhé čtení preparátu jiným patologem nebo revize patologem zkušenějším/specialistou na problematiku patologie GIT.

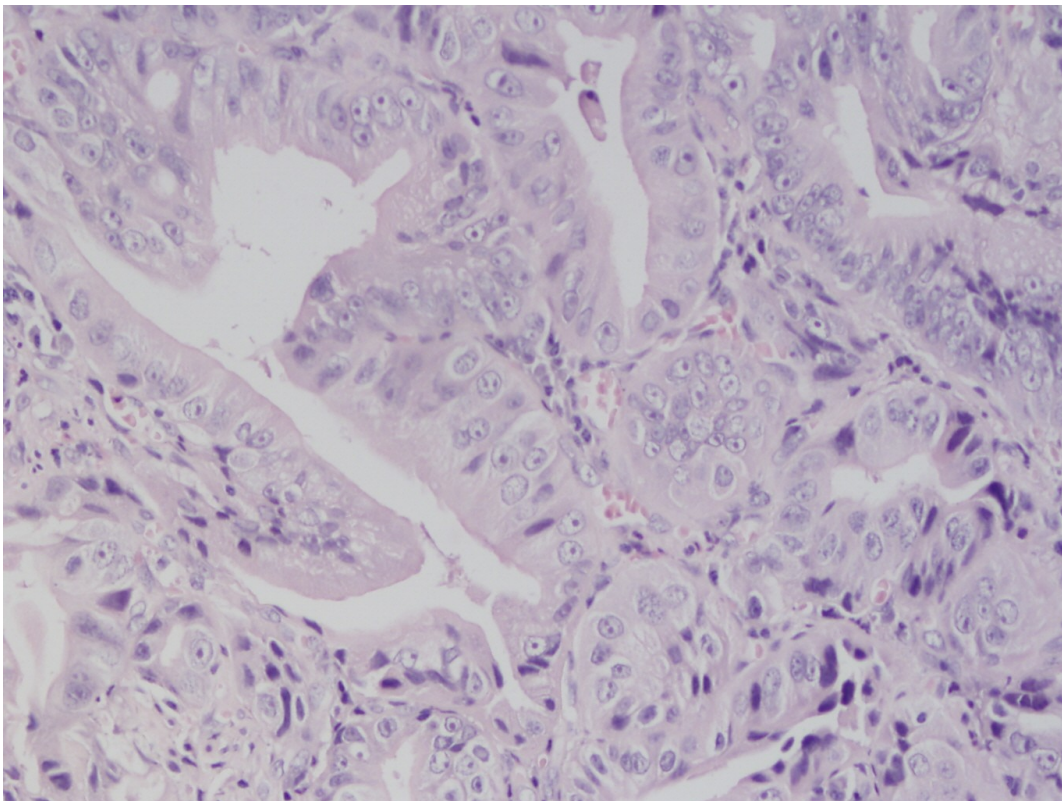
Obr. č. 5: Barrettův jícen – intestinální metaplazie (bez dysplazie)



Obr. č. 6: Barrettův jícen – low-grade dysplazie



Obr. č. 7: Barrettův jícen – high-grade dysplazie



1.3 Epidemiologie

BE má velmi úzkou vazbu na refluxní chorobu jícnu (GERD). Udává se, že asi 8-12 % pacientů s GERD má při endoskopii zjištěn BE. Vzhledem k četnosti GERD v celé populaci je **prevalence BE odhadována až na 1 %**. Tato čísla potvrzuje velká studie na více než 13000 probandech, která udává právě 1% prevalenci BE (6). Z praktického hlediska je velmi důležité, že u 0,2-2 % pacientů s BE může dojít ke vzniku adenokarcinomu jícnu (7, 8, 9). Obecně se udává, že asi 0,5 % pacientů s BE má riziko vzniku adenokarcinomu během jednoho roku trvání nemoci. **Nález BE tedy zvyšuje prokazatelně riziko vzniku adenokarcinomu jícnu**. Udávalo se, že riziko může být zvýšeno až 300x, ale toto číslo se zdá být velmi nadhodnocené. Jedna z největších prací dokumentuje **30-ti násobné zvýšení rizika adenokarcinomu jícnu u pacientů s diagnózou BE** oproti zdravé populaci (10), i oproti pacientům sice s nálezem ezofagitidy, ale bez refluxní symptomatologie. Metaanalýza 12 studií na celkem 1503 pacientech s adenokarcinomem jícnu ukázala, že BE byl přítomen u 24-64 %, nicméně pouze u 5 % pacientů se o diagnóze BE vědělo před stanovením diagnózy adenokarcinomu jícnu (14).

BE se častěji vyskytuje u mužů (muži : ženy je 3 : 1), narůstá s věkem, ale významná závislost na rodinné anamnéze není potvrzena. Závislost na socio-ekonomické úrovni není též nijak významná. Rasové rozdíly jsou spíše kontroverzní, ale BE je nejčastější u bílé rasy (kavkazské), zatímco hispánci a černoši (afroameričané) inklinují spíše k samotné GERD a BE u nich není nacházen tak často. U prací japonských autorů se nepopisuje tak vysoká incidence BE jako v západní Evropě či USA – zde je ale diskrepance v definici BE. Vzhledem k poměrně velkému počtu pacientů, kteří mají minimální nebo žádné potíže, je diagnóza BE zřejmě poddiagnostikována (14).

1.4 Etiologie a patogeneze

K hlavním **etiologickým faktorům Barrettova jícnu** patří GERD. Dlouhotrvající reflux má vyšší výskyt BE a zdá se, že na vznik BE má vliv jak reflux kyselý (žaludeční obsah, žaludeční šťávy), tak i zásaditý (duodenální obsah, žlučové kyseliny) (27). Pro vznik BE je zásadní **dlouhotrvající iritace sliznice distálního jícnu**. Dokonce je známo, že doba a agresivita refluxátu má vliv na vznik a rozvoj dysplastických změn (31). V závislosti na rizikových faktorech je Barrettův jícen zcela srovnatelný s GERD. Tedy k hlavním **rizikovým faktorům** patří: přítomnost axiální hiátové hernie (26, 27), nadváha (32, 33, 34, 35), a s tím související objemná a tučná jídla, jídlo na noc. Dále jsou to pepřmint, čokoláda, čerstvé bílé pečivo, mák, cibule, česnek, sycené nápoje, kofein, cola, džusy, nadměrné zapojení břišního lisu (posilování, sportování, práce v předklonu), látky a léky ovlivňující (snižující) tonus dolního jícnového svěrače (aminofyliny, antagonisté vápníkových kanálů, nitráty). Komplikovaný průběh GERD (časté epizody zhoršení, selhání farmakologické terapie, ulcerace, krvácení, striktury) je spojen s vyšší pravděpodobností vzniku BE. Tíže refluxu, resp. míra udávaných subjektivních potíží, ale není úměrná pravděpodobnosti vzniku BE (28).

Nejen pro vznik BE, ale i pro progresi k závažnějším stádiím BE, je zásadní dlouho trvající iritace sliznice distálního jícnu. V dalších sekvencích dochází ke vzniku dysplastických změn, a nakonec i adenokarcinomu. Riziko vzniku adenokarcinomu v BE se udává dle metaanalýz 0,5-1,0 % za rok (29, 30). Určitý stupeň dysplazie má až 25 % pacientů v době diagnózy BE (4). Při lehké dysplazii (low grade dysplazie, LG) stoupá riziko jen nepatrně, při těžké dysplazii (high grade dysplazie, HG) je potenciál malignizace vysoký, asi 20-30 % pacientů s HG dysplazií se v průběhu 1 roku může dočkat vzniku adenokarcinomu. Proč někteří pacienti inklinují k dysplastickým

změnám, či k rychlému přechodu v dysplazii, není zatím jasné. Nabízí se genetická predispozice. Dle recentních prací je výskyt HG dysplazie či adenokarcinomu jícnu závislý hlavně na těchto 4 faktorech: přítomnost LG dysplazie, délka/rozsah BE, trvání BE nad 10 let a přítomnost ezofagitidy (73). 5-leté přežívání pacientů s adenokarcinomem jícnu je méně než 14 % (4). **Riziko rozvoje adenokarcinomu se zvyšuje se stupněm dysplazie (4, 7, 11).**

1.5 Klinický obraz

Neexistují typické příznaky jen pro Barrettův jícen. Část pacientů udává potíže typické pro GERD (pyróza, bolesti na hrudi, bolesti v epigastriu, noční reflux a mimojícnové příznaky jako kašel nebo astma). Studie na více než 25 tisících endoskopovaných pacientech ukázala, že **minimálně 40 % pacientů nemá při zjištění BE refluxní potíže** a jsou zcela asymptomatictí. U 75 % pacientů s BE nejsou při endoskopii nalezeny ani později histologicky prokázány zánětlivé změny v oblasti distálního jícnu.

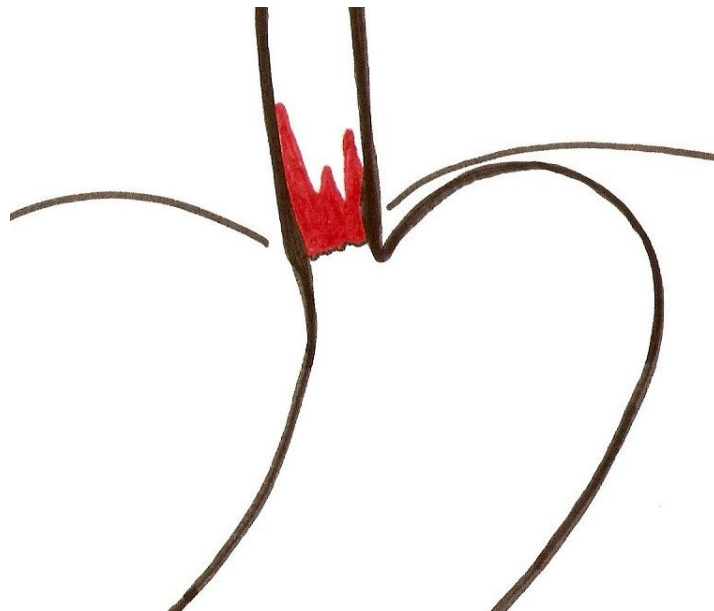
BE se může manifestovat ale také komplikacemi, patří mezi ně krvácení z jícnu, vznik vředu v terénu Barrettova jícnu, stenóza či striktura s klinickou manifestací dysfagií nebo odynofagií. Zdá se, že subjektivní potíže jsou více vyjádřeny u mladší populace než u starších pacientů. Při trvalé medikaci inhibitory protonové pumpy a při dodržování režimových a dietních opatřeních je naprostá většina pacientů s BE, kteří udávali refluxní symptomatologii, nadále zcela bez potíží (28 a vlastní pozorování autora). Z praktického hlediska je toto důležité: pokud si pacient s letitými refluxními potížemi či se známou diagnózou GERD začne pochvalovat léčbu a udává vymizení symptomů do té doby častých nebo obtěžujících, nemusí to nutně znamenat jen úspěch terapie ale i to, že jde o Barrettův jícen. **Inervace distálního úseku jícnu se totiž na**

podkladě metaplazie či dysplazie mění – popisuje se hyposensitivita (12). Změna inervace je přisuzována pravděpodobně dlouhodobě probíhajícímu zánětu, který vede k anatomickým změnám ve svalovině a následně v inervaci (hypotéza). Otázka degenerace inervačních pochodů nebyla podrobněji zkoumána.

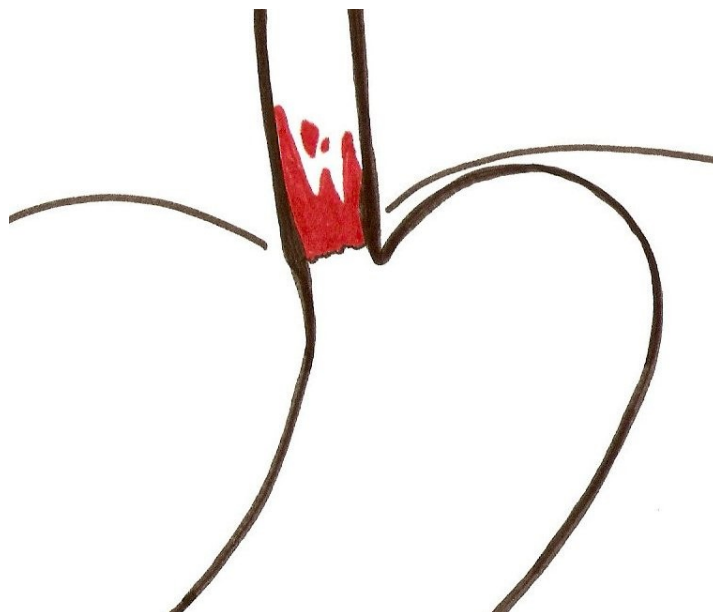
1.6 Diagnostika

Diagnóza Barrettova jícnu se skládá z endoskopického vyšetření a histologické verifikace. Endoskopie je samozřejmě zlatým standardem. BE má v endoskopickém obraze typický charakter jazykovitých výběžků, ostrůvků anebo splývajících i cirkumferentních lezí, růžové či lososovité barvy, nad GE junkcí, které jsou ostře ohraničené vůči ostatní sliznici jícnu. (viz obr. 8a, 8b a 9).

Obr. 8a: Barrettův jícen – schéma



Obr. 8b: Barrettův jícen – schéma, ostrůvky



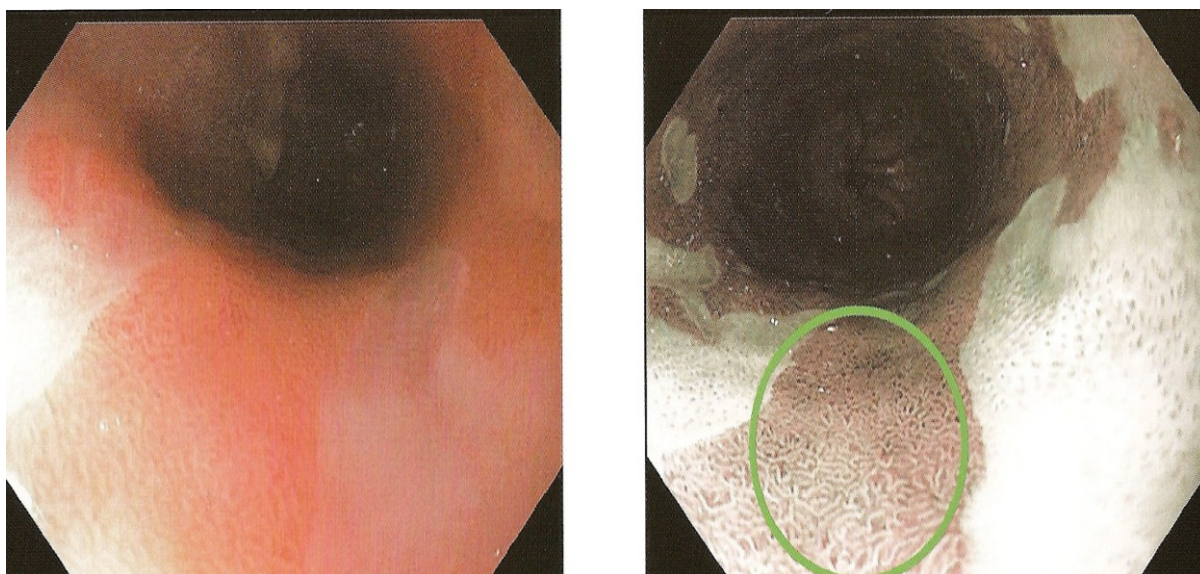
Obr. 9: Barrettův jícen – endoskopický pohled



Většinou je Barrettův jícen lokalizován v distální třetině jícnu, nad GE junkcí. BE můžeme najít izolovaně ve střední či dokonce proximální třetině jícnu. Při diagnostice by měla být vždy popsána délka segmentu BE. Je doporučeno, a stává se celosvětovým standardem, použití Pražské klasifikace (Prague classification, Prague C&M criteria) (40).

Diagnostickým pokrokem, a zatím ne zcela standardizovaným postupem, je využití zobrazení na principu optické filtrace světla – jedná se o systémy typu NBI (Olympus), F.I.C.E. (Fujinon) nebo I-scan (Pentax), které umožňují kvalitnější zobrazení slizničních změn, zlepšení kontrastu přechodu jednotlivých epitelů, zvýraznění vaskulárních změn (vascular patterns) a změn architektury sliznice a slizničních žlázek (pit patterns). Umožňují lepší zacílení k biopsii (13, 44). Při využití zoomu (přiblížení) a zobrazení na monitoru typu HDTV je možné vyslovit podezření na dysplastické či neoplastické léze (obr. č. 10, se souhlasem firmy Olympus).

**Obr. č. 10: Rozdíl ve zobrazení BE mezi klasickou endoskopií a NBI endoskopií
(vpravo)**



Před nástupem NBI byly využívány metody zvýraznění pozorované tkáně např. s použitím Lugolova roztoku, kyseliny octové či chromoendoskopie s metylenovou modří. Jde o metody pracnější, v dnešní době už opouštěné a poskytující podobné výsledky jako NBI endoskopie.

Dle doporučení České gastroenterologické společnosti (ČGS) platí, že biopsie mají být v rámci endoskopického vyšetření odebrány ze všech kvadrantů, od oblasti GE junkce, s pokračováním v 1-2 cm intervalech orálně, poslední biopsie 1 cm nad předpokládanou hranicí Barrettova jícnu (5). Toto je poměrně technicky i časově náročné, navíc jde o tangenciální odběry a zacílení místa k odběru biopsie v terénu zakrváceného jícnu (po odběrech několika biopsií) není jednoduché. Odběry biopsií jsou nutné i ze všech makroskopicky podezřelých lézí. Současná doporučení odborných společností většiny zemí zatím nevedou k většímu zachytu pacientů s vysokým stupněm dysplazie nebo časnou formou adenokarcinomu a jsou nazývány „hit and miss system“ (13). Z praktického hlediska je důležité, že až 25 % pacientů s Barrettovým jícnem má v době stanovení diagnózy nízký stupeň dysplazie (4), a proto je nutné endoskopické vyšetření včetně odběrů histologie opakovat.

Druhou součástí diagnostiky je **histologické vyšetření**. Histologické preparáty by měl hodnotit zkušený patolog, případně je vhodné porovnávat hodnocení více patologů. Shoda endoskopického nálezu BE a histologické verifikace BE je udávána dokonce jen ve 20-50 %, většinou průměrně kolem 40 % (54, 63, 64). Shoda zkušených patologů v hodnocení LG dysplazie je dle studií 50 %, u HG dysplazie 85 % (13). Určení, zda jde o dysplazii a určení stadia dysplazie je velmi důležité pro další sledování a osud pacienta. Dle histologického vyšetření rozlišujeme BE:

- s intestinální metaplazií (bez dysplazie)
- s low-grade dysplazií (LG, low-grade intraepiteliální neoplazie, LGIN)
- s high-grade dysplazií (HG, high-grade intraepiteliální neoplazie, HGIN)

(viz kapitola 1.2 Definice a obr. č. 5, obr. č. 6, obr. č. 7).

V budoucnu se zřejmě v rutinní diagnostice BE objeví **imunohistochemické metody**, které budou jednak schopny zlepšit hodnocení u histologicky či makroskopicky nejasných nálezů a pomohou tak histopatologům s diagnózou BE. Ale budou také využívány pro zlepšení diagnostiky a stratifikace těch nemocných s BE, jejichž potenciál přechodu do HG dysplazie či adenokarcinomu je z dosud neznámých důvodů vysoký, a mohou tak klinikům přinést velmi důležitou informaci. Asi nejlépe prověřené imunohistochemické markery jsou Ki67 a p53. Jedná se o markery nespecifické, jejichž zvýšená exprese je popisována u dysplazie a adenokarcinomu jícnu (65, 66, 22). Z dalších markerů jsou studovány cytokeratiny, hlavně dva typy CK7 a CK20. Cytokeratiny nejsou původně markerem pro jícen či intestinální metaplazii, ale bylo zjištěno, že CK20 je markerem intestinální diferenciaci a CK 7 je vhodným markerem duktální diferenciaci. Zpočátku se zdálo vyšetřování CK poměrně nadějně (70), ale některé výsledky byly dosti rozporuplné a první hypotézy se nepotvrdily (71, 72). Specifické pro intestinální metaplazii, a tím pro Barrettův jícen, je skupina markerů MUC. Známe 9 základních typů, z nichž s intestinálním typem metaplazie jsou spojovány hlavně MUC2 a MUC5. Vyšší exprese těchto markerů je pozorována u intestinální metaplazie, při přechodu do dysplazie jejich exprese klesá (67, 68, 69). Dalším markerem imunohistochemického vyšetření je zajímavý a pro Barrettův jícen specifický CDX2 (caudal type homeobox 2). V HG dysplazii a adenokarcinomu jeho exprese klesá nebo dokonce fokálně vymizí (17, 18, 41). V experimentální studii hodnocení i jiné markery, např. cyklin D1, cyklin D, pRB, H2AX, beta-katenin (22, 23,

24, 25). Tím ale výčet imunohistochemických markerů nekončí, dnes jsou jich v souvislosti s BE zkoumány desítky. V zásadě můžeme imunohistochemické markery rozdělit na dvě třídy: jednak markery, které pomáhají s diagnostikou BE, tedy **intestinální metaplazie** a ty, které potencionálně mohou **naznačit maligní potenciál**, tedy přechod v dysplazii či adenokarcinom. Tyto potencionální markery se ovšem zatím zkoumají pouze na experimentální úrovni.

1.7 Léčba

Tato práce se nezabývá pohledem na léčbu BE, nýbrž na diagnostiku. Přesto je na tomto místě vhodné zmínit stručný přehled dostupné léčby.

1.7.1 Režimová a dietní opatření

Při konzervativní léčbě BE se postupuje podobně jako v léčbě GERD, tedy nejdříve vysvětlením **režimových a dietních opatření**. Zdůrazňuje se častější a menší porce jídla, pravidelně, bez epizod hladovění (dnes tak častých), nehltat, nepřejídat se, jíst v klidu a pohodě, nejíst na noc (minimálně 2 hodiny před ulehnutím). Je nutné omezit potraviny vyvolávající reflux (cibule, česnek, čokoláda, pepermint, mák, čerstvé pečivo, sycené nápoje, džusy, cola, citrusové plody...). V dietě platí individuální tolerance. Doporučuje se redukce tělesné hmotnosti, omezení cvičení způsobujícího zvýšení nitrobřišního tlaku a poloh zvyšujících gastroesofageální reflux, vhodná je elevace hlavové části lůžka, zákaz kouření, omezení konzumace alkoholu (otázkou je množství alkoholu denně). Nutná je i znalost léků, které mohou snižovat tonus dolního jícnového svěrače (anticholinergika, benzodiazepiny, kalciové blokátory, teofylin, progesteron).

1.7.2 Farmakologická léčba

Medikamentózní terapie BE je založena na supresi kyselé žaludeční sekrece (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol a rabeprazol). Mezi jednotlivými **inhibitory protonové pumpy (PPI)** není při zvyklém dávkování 2krát denně a dodržení compliance klinicky významný rozdíl. Esomeprazol se dává jen 1x denně. PPI preparáty jsou obecně dobře snášeny, mají minimum vedlejších či nežádoucích účinků, lanzoprazol a pantoprazol vykazují i méně lékových interakcí (v porovnání s omeprazolem). Je nutno poznamenat, že existuje i malá skupina pacientů, která na PPI terapii nereaguje – nonrespondéři.

PPI mají v léčbě BE ještě další dvě role, o kterých se méně ví. Dlouhodobé užívání PPI vede prokazatelně k regresi BE a reepitelizaci BE zdravým epitelem a PPI snižují mimo kyselý reflux i reflux zásaditý, duodeno-esofageální. Za nejúčinnější metodu snížení zásaditého refluxu je považována antirefluxní chirurgie. Terapie PPI ale významně snižuje i žaludeční obsah, a tím má podobné účinky na zásaditý reflux (55). V posledních letech se objevují nové poznatky o nežádoucích účincích dlouhodobé terapie PPI. Jde hlavně o důsledek snížené produkce HCl, a tím ovlivnění uvolnění látek z potravy a snížení baktericidní účinnosti žaludeční šťávy. Dochází též k ovlivnění trofiky žaludeční sliznice. Z látek uvolňovaných z potravy se popisuje snížená dostupnost Ca a je popsán vyšší výskyt fraktur u starší populace (80, 87). Rozdíl v kostní denzitě ovšem nebyl zaznamenán a šlo o populaci starších pacientů s přidruženými riziky (87). Dále byl zaznamenán výskyt závažné hypomagnezemie s křečemi, dokumentováno je ale jen 26 případů (81, 82). Bez klinického významu byly publikovány práce, které poukazují na nižší vstřebávání Fe a vitamínu B12 u pacientů na dlouhodobé medikaci PPI (83, 84). Z infekčních komplikací u dlouhodobého užívání PPI se popisuje relativně vyšší riziko vzniku akutní gastroenteritidy, clostridiové

kolitidy a pneumonie (85, 86). V praxi se endoskopující lékaři setkávají často s mnohočetnými polypy u pacientů na dlouhodobé terapii PPI. Tyto polypy jsou histologicky benigní, jde o hyperplastické či fundální polypy (88).

H₂ blokátory dnes mají jen minoritní význam – u pacientů s alergií nebo nesnášenlivostí PPI či preferencí H₂ blokátorů. Eventuelně je možné H₂ blokátory přidat ve večerní dávce do kombinace s PPI, což je doporučováno při obtěžujícím nočním refluxu (56).

Prokinetika (itoprid, metoclopramid, domperidon) mají také své místo v terapii BE. Prokinetika se přidávají vždy jen do kombinace, samostatné podávání prokinetik význam v terapii BE nemá. Dávkování je obvykle 3krát denně, před jídlem. V současnosti je nejužívanějším preparátem itoprid. Neexistují ale žádné studie, které by prokazovaly efekt prokinetik v terapii BE. V minulosti byl mezi gastroenterologickou obcí i mezi pacienty velmi oblíbený cisaprid (preparát Prepulsid), ten byl ale pro své nežádoucí účinky a závažné lékové interakce (s prodloužením QT intervalu) stažen z trhu.

Úlevová léčba má dobrý efekt pro pacienta s výraznou refluxní symptomatologií. **Antacida** neutralizují kyselý obsah žaludku, mají ale krátkou dobu trvání účinku a vzniká k nim velice rychle tolerance. Pro dlouhodobé užívání v monoterapii tato léčba není vhodná a nelze ji považovat za léčbu lege artis.

Profylaktická léčba, která by snižovala riziko vzniku adenokarcinomu v BE, není známa. Zvažovala se kyselina acetylsalicylová, ale ve velkých multicentrických studiích její přínos na zmírnění rizika vzniku neoplazie v BE nebyl prokázán (38). Stejně nebyl prokázán význam selektivních či preferenčních inhibitorů cyklooxygenázy (39) nebo některých antioxidantů, které by mohly zamezit poškození DNA (beta-karoten).

Medikamentózní terapie BE je dlouhodobá či celoživotní a výskyt vedlejších nebo nežádoucích účinků je minimální. Dlouhodobé podávání PPI je spojeno s výskytem neoplazií na experimentálních zvířecích modelech, nicméně u lidí takové změny ani při dlouhodobém podávání nebylo pozorovány.

1.7.3 Endoskopická léčba

Endoskopická léčba Barrettova jícnu je čím dál účinnější a umožňuje řešit i lokálně pokročilé nálezy. **EMR** (endoskopická mukózní resekce) a **ESD** (endoskopická submukózní disekce) jsou radikální endoskopické techniky. Obě techniky mají nespornou výhodu - patologům poskytnou možnost „en bloc“ preparátu/resekátu k histologickému zhodnocení postižení resekční linie. EMR jícnu je v České republice prováděna a asi nejvíce dat pochází z ÚVN Praha (Martínek) a Nemocnice Vítkovice (Urban, Falt). Výhodou této metody je relativní bezpečnost v rukou zkušeného odborníka, komplikace se dají řešit endoskopicky, nicméně u tak radikální endoskopické techniky je nutno počítat se závažnými komplikacemi, kdy je potřeba mít v záloze chirurga s hrudní specializací a zkušeností s chirurgií jícnu. K hlavním komplikacím patří krvácení, stenóza a perforace. Krvácení bývá v rámci výkonu nebo i v druhé době a provází asi 1-10 % výkonů, většinou je ošetřitelné endoskopicky. Stenózy jsou popisovány hlavně u EMR kde je odebráno více než 50 % cirkumference jícnu. Perforace jsou popisovány hlavně v závislosti na zkušenosti endoskopujícího lékaře a jsou častější pokud je objem submukózní injekce nepřiměřeně velký (74, 75, 76, 77). Všechny metody (EMR, ESD a RFA) vyžadují sedaci pacienta, většinou analgosedaci. Stále častěji je doporučována kombinace obou metod, nejdříve provedení EMR a následně RFA.

RFA (radiofrekvenční ablace) je nová a velmi slibná metoda k ošetření BE. Jde o metodu, která využívá řízené termické poškození sliznice BE s následnou reparací “zdravou” sliznicí. Provádí se pod endoskopickou vizualizací, kdy je ablační sonda buď pevně spojena s endoskopem nebo po vodiči do jícnu zasunuta a následně pod endoskopickou kontrolou nasazena na místo, které bude ošetřeno. V době vzniku této dizertační práce bylo provedeno více než 60 000 procedur na celém světě a nebyly hlášeny žádné závažné komplikace. Nejčastější komplikací po RFA je stenóza, popisovaná asi v 1-2 % případů (78). Metoda je prováděna s úspěchem i na pracovišti autora, na II. interní klinice gastro-enterologické a hepatologické FN Olomouc (79).

APC (argon plazma koagulace) je nyní spíše okrajovou metodou v terapii BE. Jejím problémem je časová náročnost, relativní nepřesnost, poměrně těžká destrukce ošetřené tkáně a riziko komplikací. APC nedovoluje ošetřit rozsáhlá postižení BE (dlouhé segmenty). Neexistují ani velké zkušenosti s ošetřením dysplazií, data shrnují spíše terapii nedysplastického BE. Metaplazie i dysplazie v Barrettově jícnu po APC poměrně často perzistuje. APC je v terapii vymezeno snad jen k možnému ošetření izolovaného residua po předchozí terapii (ESD, EMR) ale i zde jde spíše o experimentální postup než o postup standardizovaný (15).

Z dalších metod endoskopického ošetření BE lze jen okrajově zmínit endoskopickou kryoterapii, fotodynamickou terapii (PTD), multipolární elektrokoagulaci a termoterapii s využitím laseru. Tyto metody nejsou standardně využívány k léčbě či eradikaci a úspěšnost těchto metod není přesvědčivá. Chybí i data na velkých souborech. V České republice se nepoužívají.

1.7.4 Chirurgická léčba

Chirurgickou intervencí u BE můžeme rozdělit na dvě části. Jednak jde o chirurgii antirefluxní, v otázce BE tedy spíše o preventivní postup. Jednak jde o řešení komplikací BE – tedy o léčbu těžké dysplazie a adenokarcinomu jícnu. Ezofagektomie (eventuelně s následnou koloplastikou) je ale velmi náročným a mutilujícím zákrokem. Blíže lze odkázat na recentní chirurgickou literaturu.

Poznámka v problematice konzervativní terapie vs. chirurgická terapie.

Odborná gastroenterologická veřejnost mnoho let vede spor o tom, co přináší pacientům větší benefit: zda dlouhodobá terapie PPI nebo antirefluxní chirurgické postupy. Existuje několik velkých multicentrických studií, které se touto problematikou zabývají. Jedna z nejobsáhlejších publikovaných prací je metaanalýza Changa z let 1996 až 2005, která revidovala 2011 abstraktů, 100 původních příspěvků a analyzovala 25 prací s celkem 1696 pacienty s Barrettovým jícnem. Práce prokázala větší možnost regrese BE v souboru chirurgicky řešených pacientů oproti konzervativně léčeným pacientům, nicméně výskyt adenokarcinomu v BE byl u obou souborů prakticky stejný, bez rozdílu ve statistické významnosti (16).

Stále se tedy nedá jednoznačně doporučit, co preferovat – zda trvalou, celoživotní medikací PPI nebo zda pacienta nabídnout k chirurgickému řešení. Postup závisí na přítomnosti hernie, povaze refluxátu (pH-metrie), četnosti refluxních epizod, complianci a toleranci PPI terapie, na subjektivních potížích nemocného. Postup je tedy u každého pacienta individuální. S chirurgem by měl být vždy konzultován mladší pacient s BE, pacient bez adekvátní odpovědi na farmakoterapii, pacient s velkou axiální hiátovou hernií. Před zvážením chirurgické intervence by se měl pacient vždy snažit o maximální dodržení režimových a dietních opatření. Snaha o snížení hlavních

ovlivnitelných rizikových faktorů (obezita, kouření, dieta) je v péči o pacienty s BE jedna z nejdůležitějších věcí. Z dnešního pohledu se zdá, že volbou léčby BE a výzvou do budoucnosti by mohla být kombinace antirefluxní chirurgické léčby a endoskopického ošetření RFA.

1.8 Komplikace

BE může být komplikován strikturou, vředem či krvácením. Nejzávažnější komplikací je vznik adenokarcinomu jícnu. Striktura vzniká nejčastěji při chronické přetrvávající zánětlivé složce nebo jako komplikace po endoskopickém ošetření BE. Prevencí striktur u BE je dlouhodobé užívání PPI. Po vyloučení maligní stenózy je v léčbě užívána endoskopická dilatace.

Vřed v BE či Barrettův vřed se vyskytuje častěji u pacientů s hiátovou hernií, může být provázen krvácením a nezhídnutí je první manifestací BE. Léčba Barrettova vředu je antirefluxní medikamentózní terapie. Léčba krvácení je endoskopická. Jak již bylo zmíněno, adenokarcinom jícnu je nejzávažnější komplikací BE. Jeho četnost narůstá a přežití pacientů s adenokarcinomem jícnu není dobré. Asi 0,3-2,9 % pacientů s Barrettovým jícnem dospěje do adenokarcinomu jícnu. 5-ti leté přežívání pacientů s adenokarcinomem jícnu je méně než 14 % (2). Riziko EAC se zvyšuje se stupněm dysplazie. Recentní práce udávají, že až 95 % adenokarcinomů jícnu vzniká u jedinců bez předchozí známé diagnózy BE (14). Ne všechny adenokarcinomy jícnu vznikají v Barrettově sliznici. Ale právě dispenzarizace pacientů, pravidelné endoskopické kontroly s biopsiemi a časná endoskopická léčba dysplazií je jedinou možnou prevencí vzniku této závažné komplikace.

1.9 Dispenzarizace

ČGS má doporučený postup pro dispenzarizaci pacientů s BE (5). Záleží vždy na stupni histologických změn. Odběry při endoskopiích by měly být provedeny protokolárně, tedy jak již bylo výše uvedeno z každého kvadrantu jícnu po 1-2 cm až nad orální linii maximálního rozsahu BE.

Pacient s prokázanou intestinální metaplazií (bez dysplazie) by měl být endoskopicky kontrolován 1x za 1-2 roky. Po dvou negativních kontrolách (tzn. nejsou zjištěny dysplastické změny) jsou pak další endoskopické kontroly prováděny jedenkrát za 2-4 roky celoživotně. Pacient s prokázanou LG dysplazií by měl mít první dvě endoskopické kontroly po 6-ti měsících a dále 1x ročně celoživotně. Histologie pacienta s prokázanou HG dysplazií by měla být nejprve potvrzena v druhém čtení jiným patologem a poté by měla být preferována endoskopická léčba (EMR nebo RFA, případně kombinace obou metod), v případě neúspěchu chirurgické řešení. Intenzivní endoskopické sledování pacienta s prokázanou HG dysplazií po 3 měsících by při současných možnostech endoskopické terapie (EMR, RFA atd) mělo být vyhrazeno jen pro ojedinělé případy.

2 Vlastní práce

2.1 Cíl práce

Cílem práce bylo posoudit význam NBI (narrow band imaging) endoskopie a imunohistochemického vyšetření u pacientů s Barrettovým jícnem. Práce sledovala 2 hlavní výstupy:

- 1) **Posouzení významu NBI endoskopie v diagnostice a sledování pacientů s Barrettovým jícnem.** Zde šlo o možnost predikce dysplastických změn Barrettova jícnu na základě NBI endoskopického vyšetření a porovnání predikce s definitivním výsledkem histopatologického vyšetření.
- 2) **Stanovení exprese vybraných imunohistochemických markerů u pacientů s Barrettovým jícnem a korelace této exprese s histologickými změnami v bioptických vzorcích.** Tato část práce hodnotila porovnání exprese vybraných imunohistochemických markerů (CDX2, MUC2 a MMP9) u pacientů bez dysplazie, s LG dysplazií a s HG dysplazií/adenokarcinomem.

Oba hlavní výstupy spolu úzce souvisejí. NBI endoskopie je relativně nová modalita zobrazení při endoskopii, která může pomoci odhalit dysplastické změny či dokonce časně formy neoplazie. Imunohistochemické vyšetření se standardně u pacientů s Barrettovým jícnem neprovádí, a proto bylo snahou zjistit, zda by mohla imunohistochemie hrát roli v diagnostice a sledování pacientů s BE, zvláště s ohledem na výsledky histologického vyšetření.

Jako **vedlejší výstupy** byly hodnoceny rizikové faktory Barrettova jícnu:

- 1) přítomnost axiální hiátové hernie;
- 2) přítomnost obezity, kouření a alkoholismu.

2.1 Materiál a metodika

2.1.1 Materiál a metodika endoskopické části

Na II. interní klinice FN Olomouc byla od roku 2005 vytvořena databáze celkem 106 pacientů s Barrettovým jícnem (v roce 2005 bylo ze zdravotní dokumentace pro období 2003-2005 retrospektivně vyhledáno a od roku 2005 také doplňováno o nově diagnostikované pacienty). **Z databáze 106 pacientů souhlasilo a bylo zařazeno k dalším prospektivním sledováním 82 pacientů.** K hodnocení nebyli zařazeni pacienti:

- 1) kteří s prospektivním sledováním v rámci této studie nesouhlasili (1 pacient);
- 2) kteří na základě retrospektivních dat nebyli blíže dohledatelní - změna bydliště, u žen změna jména, úmrtí atd. (13 pacientů);
- 3) u nichž měla zdravotnická dokumentace nedostatky - nejasné popisy gastrokopií, chybějící histologie atd. (8 pacientů);
- 4) a kteří měli diagnózu BE stanovenou nově a zatím neměli alespoň první endoskopickou kontrolu (2 pacienti).

Všech 82 pacientů zařazených do hodnoceného souboru bylo sledováno alespoň jeden rok a tito jsou i nadále prospektivně sledováni na II. interní klinice FN Olomouc.

Všechna endoskopická vyšetření byla provedena v souladu s doporučením České gastroenterologické společnosti. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s endoskopickým vyšetřením horního zažívacího traktu, který obsahoval také souhlas s odběrem biologického materiálu při endoskopii. Pacienti podepsali informovaný souhlas při prvním vyšetření. Při každém dalším endoskopickém vyšetření

(endoskopické kontrole s biopsií) byl původní informovaný souhlas znovu parafován pacientem a endoskopujícím lékařem s aktuálním datem kontrolního endoskopického vyšetření. Informované souhlasy jsou založeny v kartotéce endoskopické ambulance II. interní kliniky a jsou součástí zdravotnické dokumentace pacienta.

K endoskopickému vyšetření byli používány přístroje firmy Olympus:

- 1) Endoskop Olympus GIF Q 160 a endoskopická věž Exera II – k primární diagnostice BE;
- 2) Endoskop Olympus GIF Q 180 a endoskopická věž Exera II – k primární diagnostice BE;
- 3) Endoskop Olympus GIF Q 180 NBI a endoskopická věž Exera II – k primární diagnostice BE;
- 4) Endoskop Olympus GIF FQ 260 Z a endoskopická věž Lucera CV-260 SL – k primární diagnostice a kontrolním endoskopiím (obr. č. 11).

Obr. č. 11: Endoskopická věž Olympus Lucera CV-260 SL



Přístroje Olympus GIF Q 180 NBI a Olympus GIF FQ 260 Z nabízí možnost NBI (narrow band imaging, princip vysvětlen níže). **Přístroj Olympus GIF FQ 260 Z** nabízí zvětšení – zoom až 115x. Přístroj Olympus GIF FQ 260 Z nabízí také možnost AFI (autofluorescence), její výsledky ovšem nejsou součástí tématu této práce. Všichni sledovaní pacienti absolvovali minimálně jedno endoskopické vyšetření na přístroji **Olympus GIF FQ 260 Z** v tzv. trimodálním zobrazení (tedy zoom + NBI + AFI) a výsledky tohoto vyšetření byly porovnávány s histologickými výsledky.

Principem endoskopie v NBI módu je optická filtrace světla, kdy jsou filtrovány 2 vlnové délky celého barevného spektra. Modrá vlnová délka (400-430) nm

a zelená vlnová délka (530-550 nm). Červená vlnová délka, která má hlubší průnik do tkání, je tímto NBI filtrováním potlačena. Modrá a zelená vlnová délka umožňuje spíše povrchovou penetraci a zlepšit tak pozorování jemných struktur architektury sliznice (pitt patterns) a sítě slizničních cévek/kapilár (vascular patterns). Endoskopický přístroj může pracovat jak v klasickém módu tzv. bílého světla (bez redukce jednotlivých vlnových délek) a jednoduchým přepnutím během momentu přejde do NBI módu. Pro pacienta nejde o nijak zatěžující proceduru.

Součástí kontrolních endoskopií bylo taktéž použití originálního capu firmy Olympus (obr. č. 12). Jedná se o speciální nástavec na distální konec endoskopu, který udržuje doporučenou vzdálenost (2mm) čočky endoskopu od pozorované sliznice a umožňuje plné využití zoomu (zvětšení).

Obr. č. 12: Cap – nástavec na distální konec endoskopu



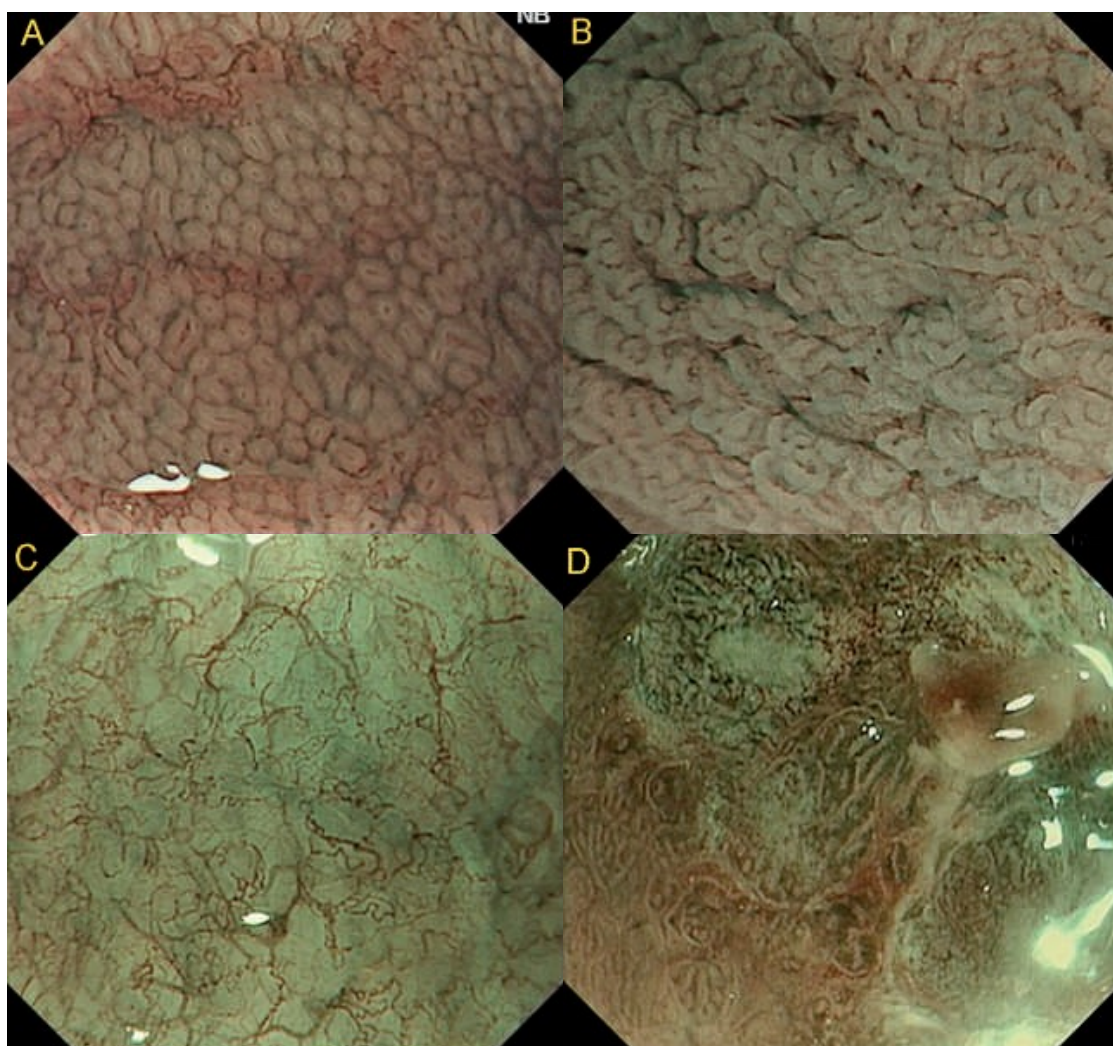
Endoskopické vyšetření s NBI a se zoomem bylo zobrazováno na monitoru v režimu HDTV (režim vysokého zobrazení, který umožňuje pozorovat i jemnější detaily).

Endoskopické nálezy byly hodnoceny dvěma endoskopisty (první s praxí 25 let, druhý s praxí 5 let). Barrettův jícen byl klasifikován s použitím tzv. Pražské CM klasifikace, která je dnes celosvětově uznávaným a doporučovaným standardem (40, viz Obecná část). Při endoskopickém vyšetření bylo nejdříve použito klasické endoskopické zobrazení v bílém světle, kdy byl BE klasifikován dle Pražské CM klasifikace, určena přítomnost hernie, případně stav po fundoplikaci či jiné anatomické změny. Následně byla v módu NBI (bez zoomu) prohlédnuta celá oblast BE a byly popsány případné makroskopicky patrné léze. Poté bylo v NBI se zoomem provedeno pozorování oblasti BE a hodnocení suspektních histologických změn. Klasifikace předpokládaných histologických změn byla hodnocena dle tzv. pitt patterns a vascular patterns – tedy změn slizniční architektury a změn vaskulární/kapilární sítě. **K jednotnému hodnocení endoskopického nálezu v NBI zoom modu byla použita modifikovaná klasifikace dle Singha (8).** Klasifikace využívá 4 charakteristické obrazy (tab. č. 2 a obr. č. 13):

Tab. č. 2: Klasifikace slizničních změn Barrettova jícnu

Typ	Popis	Očekávaný histologický nález
A	round pits	sliznice kardia, žlázy fundálního typu nebo jde o intestinální metaplazii, bez dysplazie
B	villous pits	intestinální metaplazie bez dysplazie, možnost dysplazie je velmi nízká
C	absent pits s pravidelnou strukturou cévek	známka intestinální metaplazie bez dysplazie, možnost dysplazie je velmi nízká
D	distorted pits s nepravidelnou strukturou cévek	známka dysplazie, pravděpodobnost dysplazie je velmi vysoká

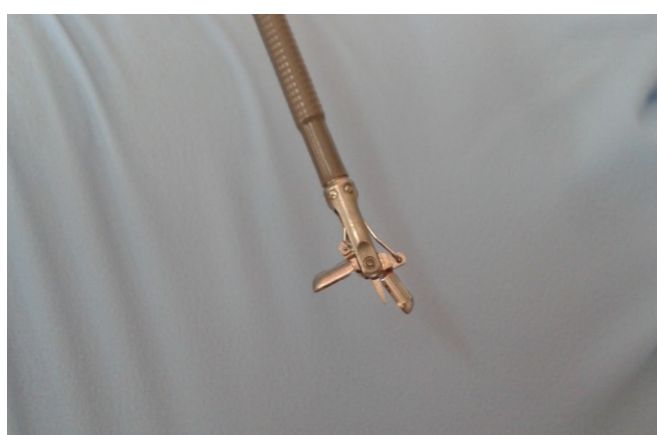
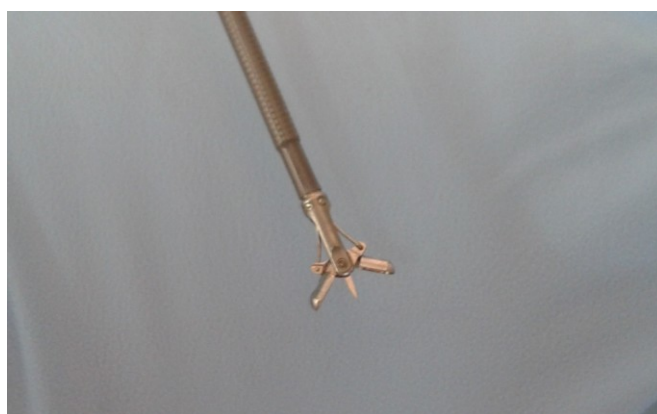
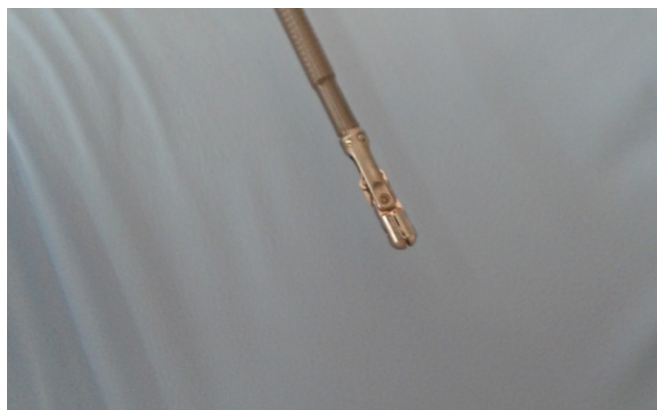
Obr. č. 13: Ukázka jednotlivých typů slizničních změn Barrettova jícnu



Hlavním úkolem endoskopisty bylo tedy přiřadit pozorovanému endoskopickému obrazu jeden z výše zobrazených druhů BE. Typ A, B a C nepředpokládal možnost zachycení dysplastického epitelu (či jen v malém procentu případů možnost LG dysplazie, většinou fokálně). Typ D (neuspořádanost žlázek nebo kapilární sítě) předpokládal nález dysplazie, neřídka HG dysplazie. Z pozorovaného místa byl odebrán vzorek pro histologické vyšetření (a následně byly provedeny odběry biopsie dle doporučení ČGS). Biopsické vzorky byly odebírány jedním druhem endoskopických kleští od dvou různých výrobců. Šlo o kleště s bodcem, systém swing

jaw s výklopnými branžemi, který umožňuje pohodlnější a kvalitnější odběr bioptovaného vzorku sliznice jícnu. (obr. č. 14).

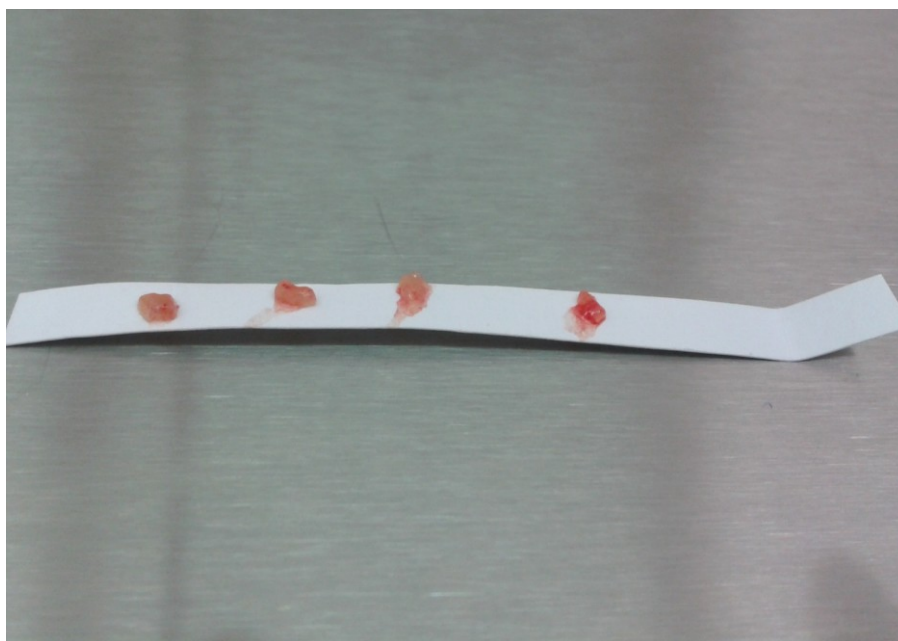
Obr. č. 14: Endoskopické kleště – s bodcem a výklopnými branžemi



Prvně byla biptována ložiska suspektních změn v NBI zoom obraze a vzorky byly odeslány v samostatné zkumavce (obr. č. 15), poté následoval protokolární odběr

biopsií dle doporučení ČGS (odběry z jednotlivých kvadrantů, po 1-2 cm až nad makroskopicky patrné změny typické pro Barrettův jícen) a tyto vzorky byly odeslány ve druhé zkumavce. Při odběru materiálu k histologickému vyšetření nebyla zaznamenána žádná komplikace.

Obr. č. 15: Odebrané bioptické vzorky



Z endoskopií byl pořizován DVD záznam na DVD rekordér, a také fotodokumentace na paměťovou kartu (xD, ve formátu jpeg). Lokální anestetikum (xylocain) ke znecitlivění hrdla bylo podáno jen na přání pacienta. Analgosedace či celková anestézie byla k endoskopickému vyšetření využita jen u 2 pacientů (oba měli gastrokopie prováděny v analgosedaci pro intoleranci již dříve). Ostatní vyšetření proběhla bez anestézie.

U všech vyšetření byl pacientem podepsán informovaný souhlas, a o všech vyšetřeních je řádný záznam v nemocničním informačním systému FN Olomouc. **Léčba pacientů** probíhala v souladu s doporučením a současnými poznatky – pacienti byli poučeni o režimových a dietních opatřeních a byli léčeni inhibitory protonové pumpy

(omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) a eventuelně prokinetikem (metoclopramid, itoprid).

2.1.2 Materiál a metodika histologické a imunohistochemické části

Histologické vyšetření probíhalo standardním postupem, jen bylo u všech histologických vzorků použito tzv. “druhé čtení” – každý vzorek byl hodnocen nezávisle dvěma zkušenými patology. Biopsované vzorky byly fixovány formolem, odeslány ke zpracování a histopatologickému vyšetření. Bylo použito standardní barvení hematoxylin-eozin.

V biopsovaných vzorcích byly vyšetřeny 3 různé **imunohistochemické markery: CDX2, MUC2 a MMP9** (viz tabulka č. 3). Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno s použitím setů Lab Vision na MMP9 a Novocastra Laboratoires na MUC2 a CDX2.

Tab. č. 3: Přehled imunohistochemicky vyšetřovaných markerů

Protilátka	Koncentrace	Výrobce
MMP9 , polyklonální	1:50	Lab Vision Products; Fremont, USA
MUC2 (Ccp58)	1:200	Novocastra Laboratories Ltd; Newcastle, UK
CDX2 (AMT28)	1:100	Novocastra Laboratories Ltd; Newcastle, UK

CDX2 – Imunohistochemické vyšetření proteinu CDX2 (obr. č. 16) je specifické pro Barrettův jícn. CDX2 je exprimován jak v intestinální metaplazii, tak LG dysplazii, HG i adenokarcinomu jícnu. V HG dysplazii a adenokarcinomu jeho exprese klesá nebo dokonce fokálně vymizí. Expresa CDX2 napomáhá patologovi, určit zda jde o Barrettův jícn nebo o intestinální metaplazii. CDX2 (caudal type homeobox 2) je protein, který

reguluje v intestinálním epitelu růst buněk a jejich diferenciaci, patří do rodiny tzv. transkriptních genů (17, 18).

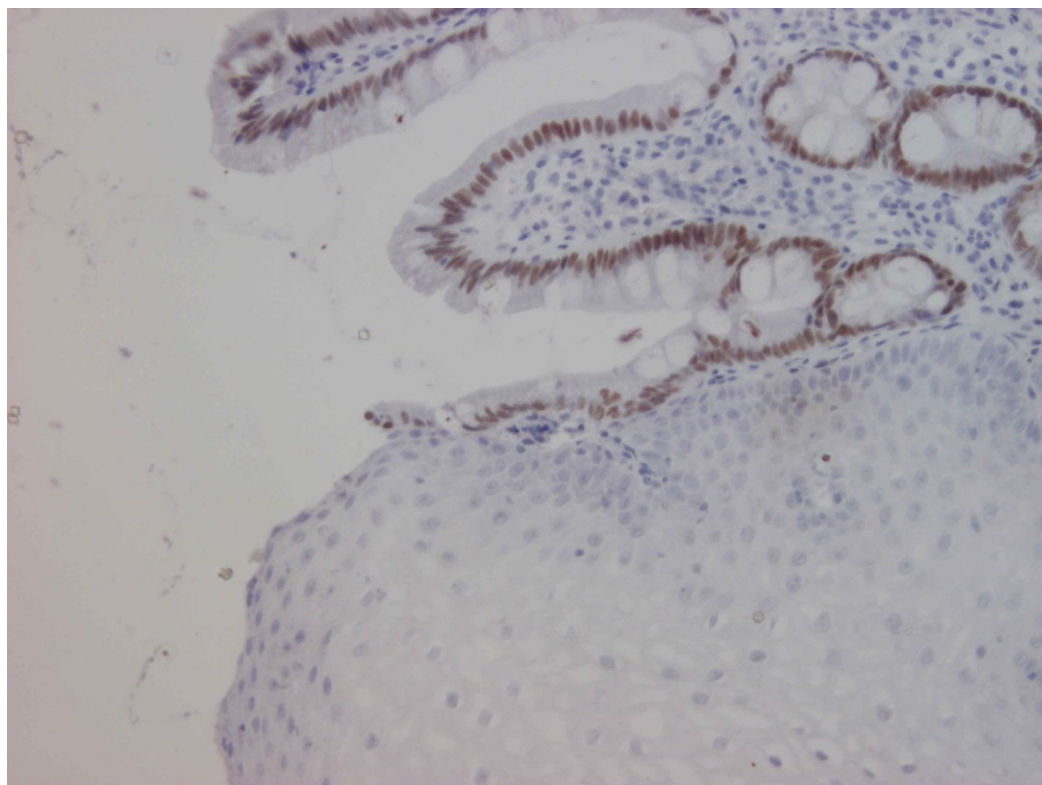
MUC2 – Imunohistochemické vyšetření MUC2 je vysoce specifické. Určuje, zda vyšetřovaná tkáň je intestinální metaplazií, i když histopatolog nenalezne v tkáni pohárkové buňky. MUC2 je vysoce exprimován i tam, kde pohárkové buňky nenacházíme (obr. č. 17). Jeho exprese by měla klesat s pokročilou dysplazií. MUC2 také není exprimován fundálními žlázkami. MUC2 (mucin 2, MLP, SMUC) je členem celé skupiny MUC genů (např. MUC5AC, MUC5B, MUC 6 a další), které produkují proteiny epitelu gastrointestinálního traktu, hlavně tam, kde je potřeba ochranná bariéra s mucinem (intestinální epitel) (18, 19).

MMP9 – Imunohistochemické vyšetření MMP9 (obr. č. 18) by mělo pomoci určit míru rizika malignizace tkáně. MMP9 (matrix metaloproteináza 9, matrix metalloproteinase 9) není specifický pro Barrettův jícen, ani pro epitel zažívacího traktu. Tento gen kóduje protein, resp. proprotein, který je aktivován až v extracelulárním prostředí, kde rozkládá kolagen IV a kolagen V. Je pozorován v remodelaci tkání, při onkogenezi, u metastáz. Vede k destrukci extracelulární matrix (20, 21).

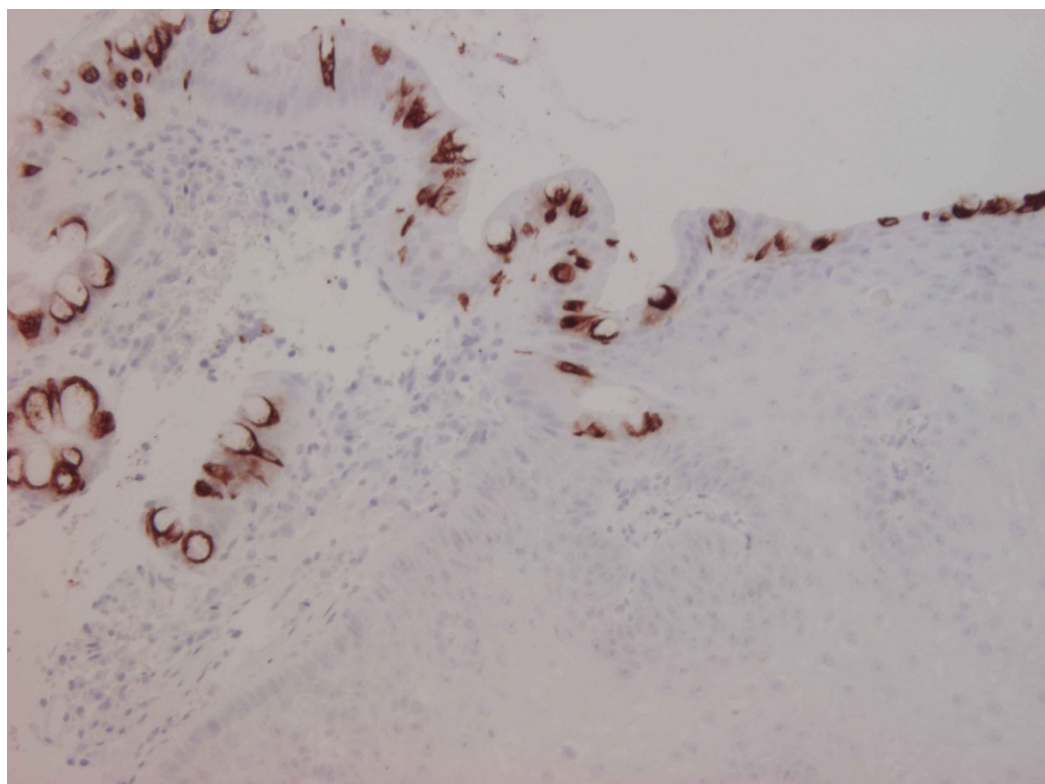
K vyhodnocení imunohistochemických vzorků bylo použito tzv. histoskore „H-score“. H-score je semikvantitativní hodnocení imunohistochemického barvení. Jde o součin množství pozitivních buněk a míry intenzity barvení. (Pozitivita buněk: 0 = do 10 % pozitivních buněk, 1 = 11-29 % pozitivních buněk, 2 = 30-59 % pozitivních buněk, 3 = 60 % a více pozitivních buněk. Intenzita zbarvení: 0 = negativní, 1 = zbarvení slabě intenzivní, 2 = světle hnědé zbarvení, 3 = tmavě hnědé zbarvení). Maximální hodnota H-score je tedy 9.

Po vyhodnocení H-score byly výsledky statisticky zpracovány (neparametrický Mann-Whitney test a Kruskal-Wallisův test). Následující obrázky jsou ukázkami imunohistochemických vyšetření (obr. č. 16, 17 a 18).

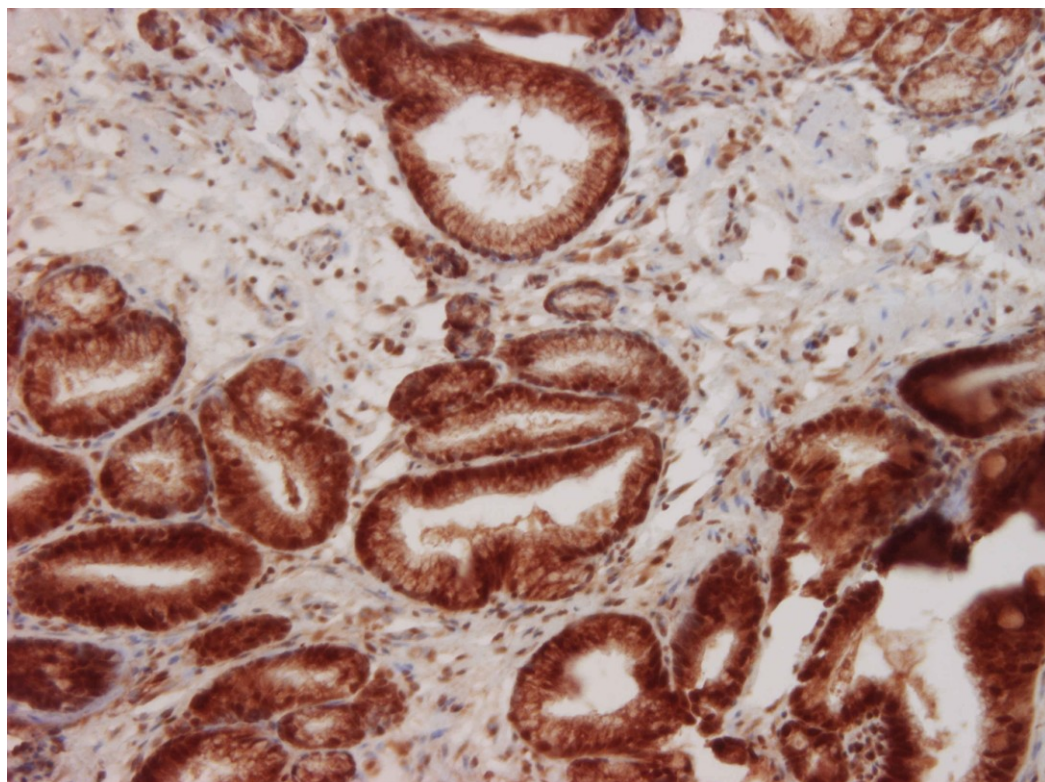
Obr. č. 16: Pozitivita CDX2



Obr. č. 17: Pozitivita MUC2



Obr. č. 18: Pozitivita MMP9



Výše uvedené 3 imunohistochemické markery byly vybrány z desítek imunohistochemických markerů na základě literárních údajů a recentních prací (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25) a po poradě s histopatologem. Vyšetření vybraných 3 markerů zlepšuje jak diagnostiku BE (MUC2 a CDX2), tak může pomoci poukázat na maligní potenciál v terénu BE (CDX2 a MMP9).

2.1.3 Statistické metody

Pro statistické zpracování výsledků imunohistochemického vyšetření (histoscore) byl použit neparametrický test Kruskal-Wallis a test Mann-Whitney. Test Kruskal-Wallis zjišťuje, zda se skupiny liší statisticky signifikantně, v případě signifikantního výsledku se potom testem Mann-Whitney porovnají všechny dvojice skupin. Ke statistickému zpracování výsledků NBI endoskopie s výsledky histopatologického rozboru bylo využito senzitivity, specificity, přesnosti, falešné positivity, falešné negativity, pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) a negativní prediktivní hodnoty (NPV) a intervalu spolehlivosti (CI). Statistické zpracování výsledků bylo provedeno ve spolupráci se statistikem Ústavu biofyziky LF UP Olomouc.

2.1.4 Charakteristika souboru

Charakteristika hodnoceného souboru (tab. č. 4). Celkový počet pacientů byl 82. Průměrný věk celého souboru pak 61,8 let. Nejmladší pacient měl 19 let a nejstarší pacient 86 let. Věkový medián byl 57,4 let. Soubor zahrnoval 54 mužů (65,85 %) a 28 žen (34,15 %). Průměrná délka Barrettova jícnu s použitím tzv. Pražské CM klasifikace

byla **C1,6 M 3,0** - po zaokrouhlení na jednotky běžně používané jde o **C2M3**. Nejdelší segment BE byl C7M9, nejkratší C0M1.

Tab. č. 4: Charakteristika souboru pacientů

Celkový počet pacientů	82
Muži : ženy Procentuálně	54 : 28 66 % : 34 %
Průměrný věk Věkové rozpětí	61,8 let 19 – 86 let
Průměr délky Barrettova jícnu Maximální délka Barrettova jícnu	C2M3 C7M9

Průměrná doba sledování pacienta byla 4,8 let. Maximální doba sledování pro dg. BE byla 14 let, minimální doba byla (dle vstupních parametrů pro sledování) 1 rok.

2.1 Výsledky

2.3.1 Výsledky NBI endoskopie

Celkový počet hodnocených pacientů byl 82. **Histologická analýza (tab. č. 5):** 40 pacientů (48,8 %) z celkového počtu 82 mělo histologický nález dysplazie (z toho 6 pacientů HG a 34 pacientů LG). Zbýlých 42 pacientů (51,2 %) mělo nález BE s intestinální metaplazií. Ze 34 pacientů s histologickým nálezem LG dysplazie byl endoskopický nález pozitivní v 18 případech (52,9 %), v 16 případech (47,1 %) byl endoskopický nález negativní.

Tab. č. 5: Výsledky histologického vyšetření

Počet pacientů (N=82)	Histologický nález	
42 (51,2 %)	Intestinální metaplazie	
40 (48,8 %)	Dysplazie	LG dysplazie 34 (41,5 %)
		HG dysplazie 6 (7,3 %)

Endoskopická analýza: Pozitivní endoskopický nález (predikovaná dysplazie) byl zjištěn u 27 pacientů, z toho byl u 24 pacientů (88,9 %) pozitivní také histologický nález, ve 3 případech (11,1 %) byl histologický nález negativní. **Pozitivní prediktivní hodnota NBI endoskopie pro dysplastické změny je tedy 88,9 %.** Predikce dysplazie na základě NBI endoskopie byla u všech 6 pacientů s histologicky verifikovanou HG dysplazií. V resekátu sliznice u jednoho pacienta s histologicky verifikovanou HG dysplazií byl zachycen karcinom. I tento pacient měl pozitivní NBI endoskopické vyšetření.

Podrobnější rozbor 82 pacientů - parametry metody endoskopie NBI při porovnání výsledků vyšetření s histologickým nálezem ukazují následující 2 tabulky (tab. č. 6 a tab. č. 7).

Tab. č. 6: Porovnání výsledků endoskopie a histologie

	Histologie pozitivní (LG, HG)	Histologie negativní (IM)	Celkově
NBI endoskopie pozitivní	24	3	27
NBI endoskopie negativní	16	39	55
Celkově	40	42	82

Tab. č. 7: Výsledky NBI endoskopie v predikci dysplazie v Barrettově jícnu

Endoskopie NBI	
Senzitivita	60,0 % (43,3 % - 75,1 %)
Specifická	92,9 % (80,5 % - 98,5 %)
Přesnost	76,8 % (66,2 % - 85,4 %)
Falešná pozitivita	7,1 % (1,5 % - 19,5 %)
Falešná negativita	40,0 % (24,9 % - 56,7 %)
PPV	88,9 % (70,8 % - 97,7 %)
NPV	70,9 % (57,1 % - 82,4 %)

(95% CI) 95% interval spolehlivosti

Výsledky první části práce ukazují NBI endoskopii jako metodu přesnou a především výhodnou pro pacienta, protože umí odhalit dysplazii – pozitivní prediktivní hodnota NBI endoskopie pro dysplastické změny je téměř 90 %. Toto je v diagnostice a sledování pacientů velmi důležité. Zaznamenali jsme i velmi nízkou falešnou pozitivitu, jen 7 %. Relativně vysoké je číslo pro falešnou negativitu, 40 %. Je však nutné zmínit, že dysplazie byla predikována všude tam, kde histolog potvrdil HG dysplazii. V klinické praxi jde o věc, která pacienta nijak nezasáhne a nepoškodí.

2.3.2 Výsledky imunohistochemie

26 pacientů bylo selektivně vybráno a bylo provedeno imunohistochemické vyšetření exprese vybraných markerů: CDX2, MUC2 a MMP9. Soubor 26 pacientů tvořilo 10 pacientů s dg. BE bez dysplazie (jen s intestinální metaplazií), 11 pacientů s LG dysplazií a 5 pacientů s HG dysplazií. Na základě vyhodnocení imunohistochemického vyšetření (semikvantitativně pomocí H-score), bylo dosaženo výsledků, které přibližují následující tabulky (tab. č. 8 a tab. č. 9).

Tab. č. 8: Výsledky všech imunohistochemických markerů dle testu Kruskal-Wallis

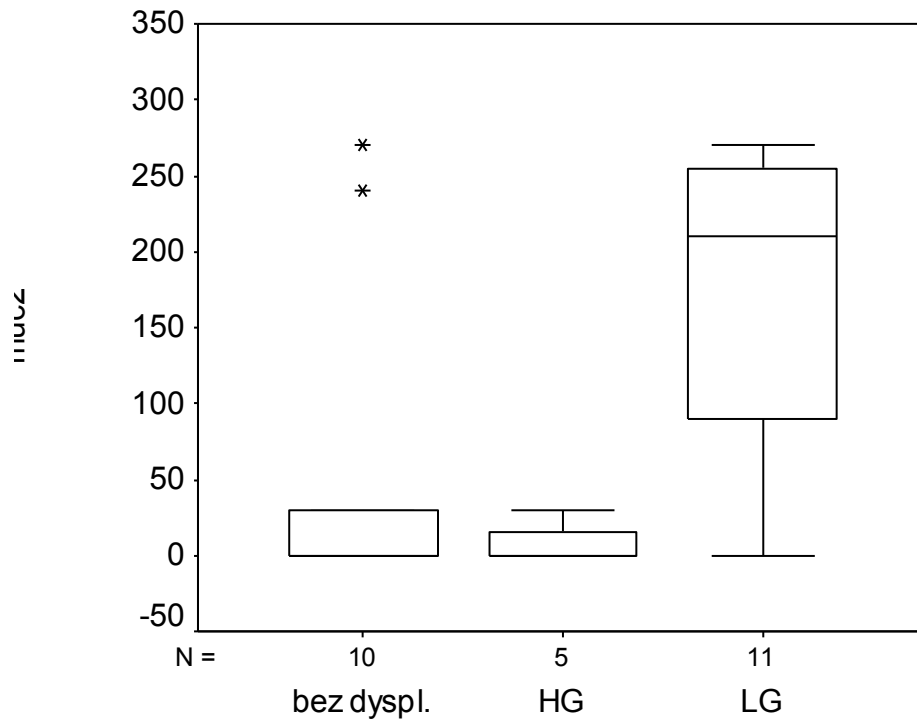
Skupina	N	Mean Rank
CDX2 IM	10	13,25
LG	11	15,77
HG	5	9,00
Total	26	
MUC2 IM	10	10,45
LG	11	18,95
HG	5	8,40
Total	26	
MMP9 IM	10	9,70
LG	11	13,80
HG	5	18,00
Total	26	

Tab. č. 9: Zhodnocení statistické významnosti všech imunohistochemických markerů

	CDX2	MUC2	MMP9
Chi-square	3,764	9,273	5,753
Signifikace	0,152	0,010	0,056

Test Kruskal-Wallis prokázal signifikantní rozdíl pouze v expresi MUC2 (graf č. 1). Ostatní vyšetřované markery (CDX2 a MMP9) vykazovaly rozdíly v expresi, zvláště u MMP9, nicméně statistická významnost zde nebyla prokázána.

Graf č. 1: Výsledky imunohistochemického vyšetření MUC2



Následující tabulky ukazují statické hodnocení markeru MUC2 v jednotlivých histologických skupinách –intestinální metaplazie (bez dysplazie), LG dysplazie a HG dysplazie (tab. č. 10, č. 11 a č. 12).

Tab. č. 10: Statistické hodnocení skupiny bez dysplazie vs. LG dysplazie

Ranks

skupina		N	Mean Rank	Sum of Ranks
MUC2	bez dysplazie	10	7,75	77,50
	LG	11	13,95	153,50
	Total	21		

Test Statistics^b

	MUC2
Mann-Whitney U	22,500
Signifikance	,019

b. Grouping Variable: skupina

Tab. č. 11: Statistické hodnocení skupiny bez dysplazie vs. HG dysplazie

Ranks

skupina		N	Mean Rank	Sum of Ranks
MUC2	bez dysplazie	10	8,20	82,00
	HG	5	7,60	38,00
	Total	15		

Test Statistics^b

	MUC2
Mann-Whitney U	23,000
Signifikace	,782

b. Grouping Variable: K_SOUBOR

Tab. č. 12: Statistické hodnocení skupiny LG dysplazie vs. HG dysplazie

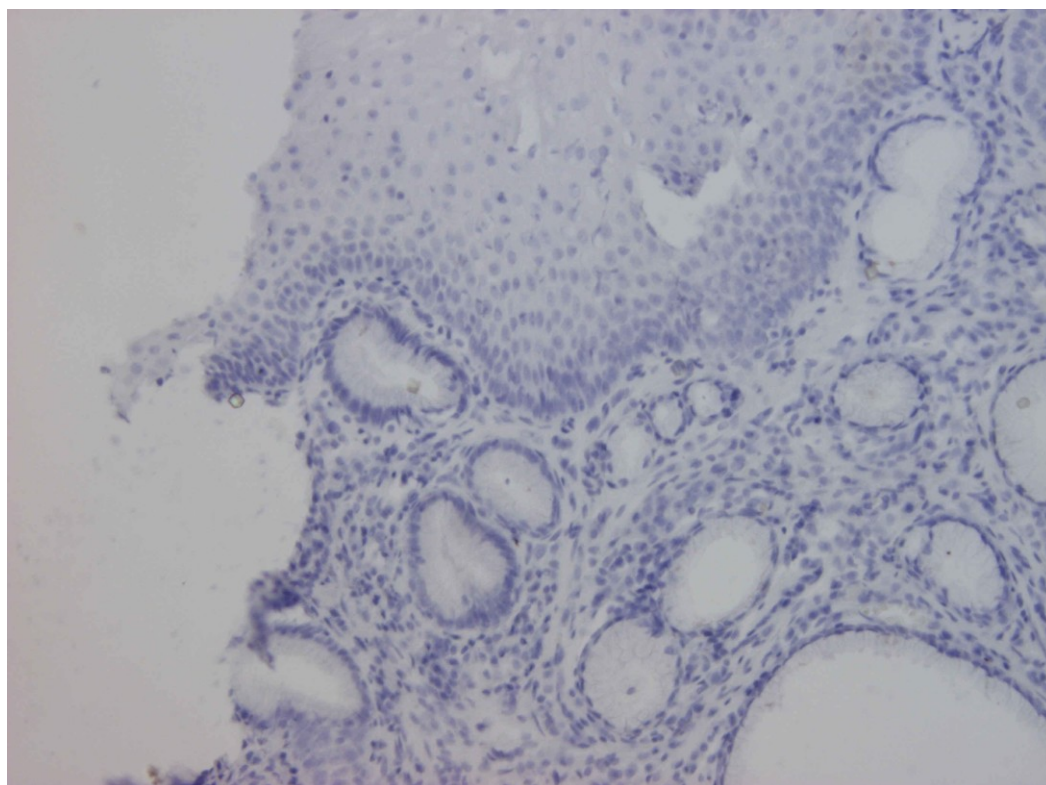
Ranks			
skupina	N	Mean Rank	Sum of Ranks
MUC2 LG	11	10,64	117,00
HG	5	3,80	19,00
Total	16		

Test Statistics ^a	
	MUC2
Mann-Whitney U	4,000
Signifikance	,007

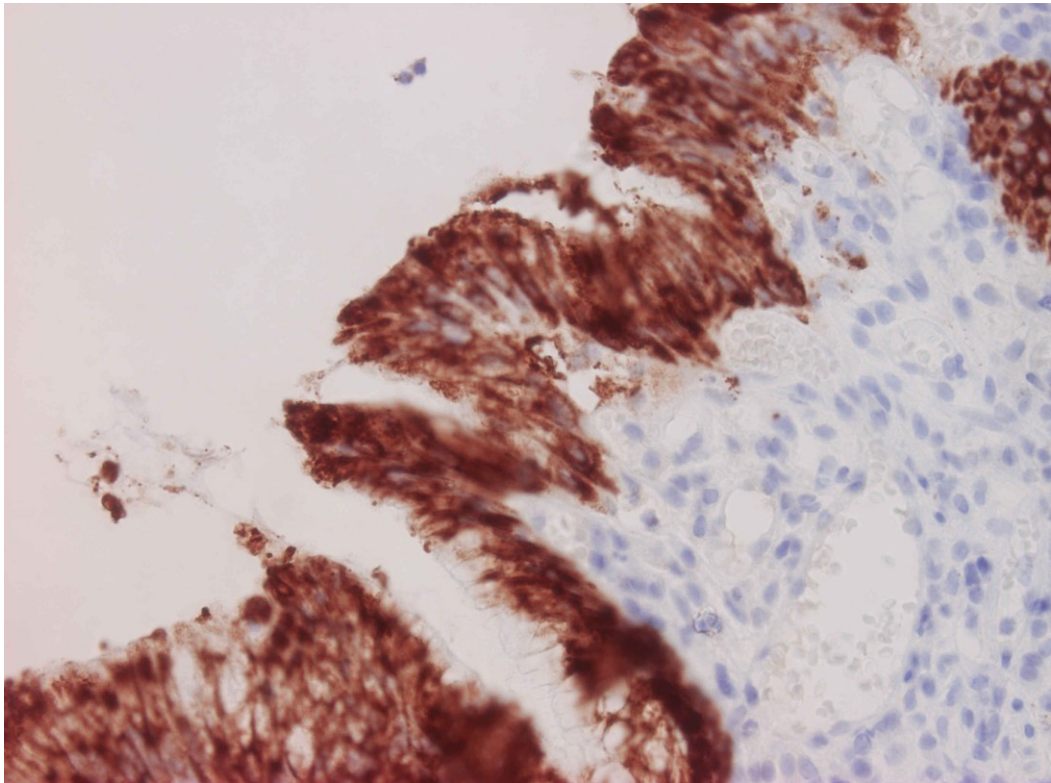
b. Grouping Variable: skupina

Následující fotografie dokumentují rozdíl mezi MUC2 pozitivitou a negativitou (obr. č. 19 a obr. č. 20).

Obr. č. 19: MUC2 negativní nález



Obr. č. 20: MUC2 pozitivní nález



Výsledky imunohistochemického vyšetření nepoukázaly na statisticky významné rozdíly v expresi jednotlivých imunohistochemických markerů u různých histologických stadií Barrettova jícnu. Jediná statistická významnost byla prokázána u markeru MUC2, a to ve skupině bez dysplazie vs. LG dysplazie a ve skupině LG dysplazie vs. HG dysplazie. Tato skutečnost ale není v praxi z pohledu klinického důležitá. Soubor hodnoceného imunohistochemického vyšetření je nesporně zatížen tzv. chybou „malých čísel“, což je patrné hlavně u markeru MMP9, kde je trend jasně patrný, statistická významnost ale bohužel chybí.

2.3.3 Výsledky vedlejší

Mimo výše uvedené hlavní cíle (NBI endoskopii a imunohistochemii) byla sledována jednak přítomnost axiální hiátové hernie a přítomnost obezity, kouření a alkoholismu. Přítomnost axiální hiátové hernie byla zjištěna na základě endoskopického vyšetření, přítomnost dalších rizikových faktorů na základě zdravotní dokumentace. Obezita byla hodnocena jako BMI (body mass index) nad 30, kouření bylo hodnoceno jako pravidelné užívání tabákových výrobků (zařazeni byli i exkuřáci). Vliv alkoholu byl hodnocen jako pravidelné užívání ekvivalentu 40 g čistého alkoholu na den u mužů, 20 g u žen. 20 g čistého alkoholu je obsaženo přibližně v 1 pivu (12-ti stupňové 500ml), 1 odlivce tvrdého alkoholu (50 ml) nebo jedné skleničce vína (200 ml).

Přítomnost axiální hiátové hernie byla potvrzena u 68 pacientů (82,9 %), obézních pacientů bylo 27 (32,9 %), kuřáků 22 (26,8 %) a alkohol denně požívali 4 pacienti (4,9 %) (tab. č. 13). U 4 pacientů byl zjištěn rodinný výskyt BE. Šlo o vztah otec-syn a matka-syn.

Tab. č. 13: Rizikové faktory Barrettova jícnu

n=82	Počet pacientů	%
Axiální hiátová hernie	68	82,9 %
Obezita (BMI nad 30)	27	32,9 %
Kouření	22	26,8 %
Alkohol	4	4,9 %

3 Diskuze

Vzhledem k možnosti přechodu v dysplazii a následně v adenokarcinom je Barrettův jícn prekanceróza. Už samotná definice BE a výše uvedené údaje v “Obecné části” naznačují, že přístup k BE není celosvětově jednotný a existují rozpory v definici, histologii i topografii (48, 54). **Z klinického hlediska je BE důležitý svým maligním potenciálem.** Prevalence GERD se odhaduje na 10 %-20 % populace. Prevalence BE se odhaduje asi na 10 % u GERD, a což je cca 1 % populace (57, 58, 59, 60, 61). Prevalence BE v ČR známa není, ale lze vycházet z příkladu: Při průměrně 2500 gastrokopiích ročně na našem pracovišti (II. interní klinika FN Olomouc) by mělo být zachyceno asi 25 pacientů s dg. BE. Naše pracoviště je srovnatelné s fakultními i většími krajskými nemocnicemi. Navíc musíme zohlednit fakt, že endoskopujeme většinou symptomatické pacienty. V naší práci vycházíme z retrospektivního sledování od r. 2003 a soubor pacientů sledujeme až do konce r. 2010. Tedy za 8 let máme celkově zachyceno 106 pacientů s BE, t.j. asi 13 pacientů s BE ročně (poznámka autora: 106 pacientů s BE bylo celkově, 82 pacientů bylo zařazeno do vlastní studie). Diagnóza Barrettova jícnu je i u nás poddiagnostikována. **Na diagnózu BE málo myslíme.**

Pokud se máme snažit o záchyt pacientů s Barrettovým jícnem, nesmíme zapomínat na zcela základní věci – **základní anamnestická data**, základní fyziognomická data, přítomnost axiální hiátové hernie či údaj o dlouhotrvajícím refluxu nebo prokázané refluxní esofagitidě. Axiální hiátová hernie je nacházena asi u 80 % pacientů s BE (26, 27) – v našem souboru byla přítomnost axiální hiátové hernie potvrzena u 82,9 % pacientů. Nadváha je také častým rizikovým faktorem (32, 33, 34, 35), BMI nad 30 bylo potvrzeno u téměř třetiny nemocných (32,9 % pacientů). Neméně důležitá je rodinná anamnéza, k rizikovým faktorům esofagitidy a BE patří i nezdravý životní styl (hlavně kouření). Ve studovaném souboru byla zaznamenána více než čtvrtina pacientů s abusem kouření (26,8 %). Alkohol, zdá se, nehraje při vzniku BE tak

velkou roli. S jistou nadsázkou se dá tvrdit, že alkoholici se k lékaři dostávají až se závažnějšími komplikacemi.

Nedílnou součástí diagnostiky BE a dlouhodobého sledování pacientů s BE je **endoskopické vyšetření**. Schopnost vybrat správné místo k odběru bioptických vzorků u pacientů s Barrettovým jícnem je zásadní. Samozřejmostí je respektování základních anatomických faktů – tedy přesné určení Z linie a GE junkce. Dále pak správná klasifikace Barrettova jícnu s využitím Pražské klasifikace (40) a zjištění, zda je přítomna axiální hiátová hernie či jiná anatomická anomálie (stp. fundoplikaci, brachyesofagus atd.). Poté následuje vlastní vyšetření Barrettova jícnu, za ideálních podmínek s použitím trimodálního zobrazení: zoom, NBI a AFI. V naší práci bylo toto respektováno a v r. 2005, kdy bylo sledováním pacientů s BE pomocí trimodálního zobrazení zavedeno, byla pacientům nabídnuta kvalitní a nadstandardní endoskopická péče.

Předkládaná práce používá k hodnocení endoskopického obrazu v módu NBI **klasifikaci dle Singha** (13). Jde o klasifikaci, která rozeznává 4 typy histologických obrazů, která je jednoduchá a využívá popisu na základě charakteristik **pitt patterns** a **vascular patterns** v NBI zobrazení. Singh a kolektiv klasifikaci navrhli pro NBI endoskopii a používali stejný typ přístroje jako naše pracoviště – Olympus FQ260Z. Z dalších klasifikací máme na výběr i klasifikaci dle Endo (43), která rozeznává 5 různých obrazů ve zvětšovací endoskopii, ale je určena pro endoskopii s použitím barvení sliznice methylenovou modří. Tato klasifikace umožňuje odlišit intestinální metaplazii od metaplazie gastrické (junkčního typu), avšak sám Endo a také Sharma o pár let později doporučují NBI jako jednu z metod pro správnou diagnostiku a sledování pacientů s BE (44, 47). Domnívám se, že **v běžné denní rutinní endoskopické praxi jde především o určení vhodného místa k odběru biopsie**

a možnosti co nejvyšší šance na záchyt dysplastických změn. Z tohoto hlediska jednoduchost Singhovy klasifikace (13) a její zaměření na potencionálně dysplastické změny zcela vyhovuje. Výhodnost NBI vyšetření u pacientů s BE dokumentuje i recentní práce předních světových odborníků na problematiku BE (Sharma, Bergman, Singh, Fockens) (46). Tato práce udává signifikantně nižší počet provedených biopsií Barrettova jícnu v NBI endoskopii než v endoskopii klasické (bílým světlem) při stejné výtěžnosti pro záchyt dysplazie. Z praktického hlediska jde o velice důležitý fakt, protože **čím více biopsií v jícnu je odebráno, tím se terén stává méně přehledným (a čas vyšetření se prodlužuje).** Jde tedy o to, zvolit takovou metodu, která má jasná a jednoduchá pravidla pro odečtení potencionálně dysplastických změn, a která by mohla snížit množství odebraných biopsií, tím zajistit přehlednost bioptovaného terénu (a zkrátit čas vyšetření, což znamená zlepšit komfort pro pacienta). Existují sice doporučené postupy národních gastroenterologických společností (většinou biopsie z jednotlivých kvadrantů, s opakováním po 1-2cm orálně od GE junkce až nad hranici slizničních změn při Barrettové jícnu) ale v praxi se tato doporučení zcela nedodržují, což dokumentuje práce, která zjistila, že biopsie se odebírají přesně dle doporučení jen ve 32 % případů (62). Navíc doporučovaný postup bioptování jednotlivých kvadrantů BE prokazatelně nevede ke zvýšení záchytu dysplastických změn nebo časné formy adenokarcinomu jícnu a jsou nazývány tzv. „hit and miss system“ (13).

Výše uvedené fakta výhodnosti NBI módu při vyšetřování pacientů s BE se netýkají jen módu zobrazení NBI (Olympus) ale jsou plně srovnatelná i pro další modality, které nabízejí podobné zobrazení, tedy I-scan (Pentax) a F.I.C.E. (Fuji). Měl jsem možnost pracovat se všemi jmenovanými zařízeními a z hlediska uživatele jsou zcela srovnatelné. Jednotlivé módy zobrazení se sice liší v principu, nikoli však ve výsledném zobrazení. Primární optickou filtraci emitovaného světla nabízí NBI

(Olympus), tzv. post-procesingové zpracování nabízí I-scan a F.I.C.E. (Pentax resp. Fuji). Tak jako v úvodu práce poukazuji na fakt, že **lze pracovat pouze s tou informací, kterou naše oko zachytí a mozek zpracuje**. Přestože nové endoskopické přístroje nabízí různé módy snímání, maximalizují zobrazení a filtrují i velmi úzká spektra, tak limitováni jsme pouze a především tím, co naše oko opravdu vidí a co mozek umí zpracovat.

Barrettův jícen je z pohledu histologického poměrně heterogenní onemocnění, kam řadíme metaplazie, LG dysplazie, HG dysplazie i adenokarcinom, navíc obraz různých stádií BE může být komplikován i složkou zánětu, esofagitidy. Pacienti s BE bez dysplazie nejsou nijak dramaticky ohroženi rizikem vzniku adenokarcinomu. Dle recentních prací je riziko incidence adenokarcinomu v této skupině BE asi 0,12 % ročně (50). Tedy přibližně 1 pacient z 1000. Riziko ale narůstá u pacientů s dysplazií. Více se setkáváme s pacienty s LG dysplazií než s pacienty s HG dysplazií. Dokonce až 25 % pacientů má v době primozáchytu BE histologicky potvrzenou low-grade dysplazii (4). Jako vhodná cílová skupina pro dlouhodobé sledování pacientů s BE je udávána kohorta pacientů s LG dysplazií i v práci nizozemských autorů (73). Na velkém souboru 713 pacientů s BE, s metaplazií nebo LG dysplazií byl sledován 4-letý interval a poté hodnoceno, zda došlo ke vzniku HG dysplazie nebo adenokarcinomu. Výsledky ukázaly vznik HG dysplazie/adenokarcinomu ve 3,4 % (po 4 letech) a jako významná predispozice pro vznik HG dysplazie/adenokarcinomu byla označena přítomnost LG dysplazie, délka BE, trvání BE nad 10 let, přítomnost ezofagitidy. A proto by měla být **skupina pacientů s BE s low-grade dysplazií právě tou, kterou se vyplatí pečlivě sledovat s využitím nejmodernějších endoskopických technologií**.

V našem souboru jsme prokázali vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) v určení dysplazie (88,9 %). Z klinického hlediska je to pro pacienta velkým přínosem. Na základě NBI vyšetření jsme schopni dysplazii předpovědět a velmi pravděpodobně nalézt místo, které dysplastické skutečně je a můžeme toto místo biopsovat. I když jsme v našem souboru zaznamenali pouze 6 pacientů s HG dysplazií, tak u všech jsme tyto změny pozorovali už na základě NBI endoskopie. Relativní nevýhodou našeho souboru je vysoká falešná negativita 40,0 %, což se avšak týká souboru pacientů s LG dysplazií. Přisuzujeme to faktu, že jsme se zpočátku naší studie novou metodu „učili“ a proto jsme dosáhli tak vysoké falešné negativity. V prospektivním sledování našich pacientů jsme v posledních 2-3 letech zaznamenali zlepšení endoskopické diagnostiky a nárůst korelace mezi NBI endoskopickou suspekci pro LG dysplazii a definitivním histologickým průkazem LG dysplazie. Naše výsledky jsou srovnatelné s prací Singha (13), který má PPV 67-100 % (pro LG dysplazii 90 %).

V našem souboru tvoří pacienti s BE s dysplazií téměř polovinu všech pacientů: LG dysplazie 41,5 %, HG dysplazie 7,3 %. **Naše práce ale není studií demografickou** a nelze ji takto interpretovat či srovnávat. Histopatologické rozložení našeho souboru (téměř 50 % dysplazií) je dáno hlavně tím, že na naše pracoviště přijímáme k endoskopickému vyšetření i pacienty z jiných gastroenterologických pracovišť, které nedisponují NBI (nebo AFI) endoskopií. Navíc naše pracoviště v posledních 3 letech nabízí i terapeutickou metodu RFA Barrettova jícnu (79) a z tohoto důvodu se na našem pracovišti koncentrují pacienti s dysplastickým BE.

Dalším důležitým bodem v otázce Barrettova jícnu je pohled histopatologa. **Neexistuje celosvětově platná definice Barrettova jícnu z histologického hlediska.** Jsou velké geografické rozdíly v definicích BE samotnými patologi a i velké studie dokumentují malou shodu patologů v diagnóze BE a v diagnóze dysplazie u BE (48).

Studie německých autorů publikovaná v časopise Endoscopy dokonce ukazuje na shodu endoskopického nálezu BE a histologické verifikace BE jen ve 42 % (54). Některé práce udávají shodu endoskopického nálezu s histologickým nálezem mezi 20-50 % (63, 64). Pro histopatologa je problémem exaktně odlišit sliznici kardia od sliznice intestinálního typu. Je problémem i odlišení reparačních či regeneračních změn v terénu BE od sliznice BE, který už vykazuje známky LG dysplazie a navíc je přítomná i složka zánětu. I z pozice patologa (histopatologa) není hodnocení Barrettova jícnu a potvrzení této diagnózy jednoduché a snadné.

Dlouho platilo, že histologickým podkladem Barrettova jícnu, resp. intestinální metaplazie je **pohárková buňka**. Nicméně i metaplastický epitel v distálním jícnu, který pohárkové buňky neobsahuje, vykazuje stejné odchylky v DNA struktuře jako metaplastický epitel s pohárkovými buňkami (51) a má též rizikový potenciál přechodu do adenokarcinomu (52). Jen zatím není známo, jak je tento potenciál malignizace velký. **Potřebuje ještě patolog přítomnost pohárkové buňky k diagnóze Barrettova jícnu?**

Histopatologie je zvažována i možnost stanovení diagnózy BE jen na podkladě samotného endoskopického vyšetření (53). Histologie by pak měla jen roli podpurnou. Tento postup ale dle názoru kliniků není správným řešením, diagnóza „Barrettův jícen“ by měla být i nadále histologická a histologie hraje nezastupitelnou roli. Endoskopující lékař ale může histopatologům dost napovědět.

Stejnou nápovědu může histopatologům poskytnout i **imunohistochemické vyšetření**. Nejde o metodu novou a nejde ani o metodu standardně využívanou. Imunohistochemie nám v současné době nabízí celé spektrum různých markerů, které můžeme u BE sledovat a vyšetřovat.

Jedny z nejvíce studovaných a nejlépe prověřených markerů jsou Ki67 a p53. Jedná se o markery nespecifické, jejichž zvýšená exprese je popisována u dysplazie a adenokarcinomu jícnu (65, 66, 22). Tyto markery, resp. jejich zvýšená exprese, mohou predikovat přechod ke karcinomu. Zvýšená exprese těchto markerů vlastně znamená zvýšenou proliferaci buněk. Ovšem u LG dysplazie je jejich exprese poměrně nízká.

Z dalších markerů jsou studovány cytokeratiny, hlavně dva typy CK7 a CK20. Cytokeratiny nejsou původně markerem pro jícen či intestinální metaplazie, ale bylo zjištěno, že CK20 je markerem intestinální diferenciaci a CK 7 duktální diferenciaci. Zpočátku se zdálo vyšetřování CK poměrně nadějně (70), ale výsledky byly dost rozporuplné a první hypotézy se nepotvrdily (71, 72). Proto jsme ani my, po konzultaci s histopatologem, tyto CK markery nevyšetřovali.

Nemalou pozornost má u diagnózy Barrettova jícnu skupina markerů **MUC**. Je identifikováno 9 základních typů MUC, rozdělených do dvou skupin – extracelulární (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC 6) a s membránou asociované (MUC1, MUC3, MUC4). S intestinálním typem metaplazie jsou spojovány hlavně MUC2 a MUC5. Vyšší exprese těchto markerů je pozorována u intestinální metaplazie, při přechodu do dysplazie jejich exprese klesá (67, 68, 69). Pro klinika i pro patologa může být skupina extracelulárních MUC (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC 6) vhodným pomocníkem, při určování, zda se vůbec o intestinální metaplazii jedná. Druhou výhodou je fakt, že u pacientů v dlouhodobém sledování pro BE, kde dochází k dysplastickým změnám, by měla exprese MUC markerů klesat (MUC2), či se aspoň měnit jejich poměr (MUC5AC a MUC5B).

Dalším markerem imunohistochemického vyšetření, který je v této práci zmíněn, je **CDX2** (caudal type homebox 2). Jde o marker specifický pro BE. CDX2 je

exprimován jak v intestinální metaplazii, tak LG dysplazii, HG i adenokarcinomu jícnu. V HG dysplazii a adenokarcinomu jeho exprese klesá nebo dokonce fokálně vymizí. CDX2 (caudal type homebox 2) je protein, který reguluje v intestinálním epitelu růst buněk a jejich diferenciaci, patří do rodiny tzv. transkriptních genů (17, 18). Recentí práce amerických autorů hodnotící expresi vybraných imunohistochemických markerů v blocích tkáně z endoskopické mukozní resekce poukazuje na fakt, že exprese CDX2 klesá u dysplazie v BE a karcinomu v BE (41). I tato práce dobře dokumentuje snížení exprese u HG dysplazie oproti pacientům s BE bez dysplazie či jen s LG dysplazií (9,0 v.s. 13,25, resp. 15,77).

Posledním markerem, který byl vyšetřován, je nespecifický marker **MMP9** (matrix metaloproteináza 9, matrix metalloproteinase 9), který pomáhá určit míru rizika malignizace tkáně. Je pozorován v remodelaci tkání, při onkogenezi, u metastáz. Vede k destrukci extracelulární matrix (20, 21). Přestože u našeho souboru pacientů nebyla potvrzena jeho statistická významnost, je jasně patrná zvyšující se exprese tohoto markeru u LG dysplazií a především HG dysplazií oproti pacientům s BE bez dysplazie (9,7 v.s. 13,8 resp. 18,0). V tomto případě neexistuje srovnání s podobnými soubory ve světové literatuře, vycházeli jsme pouze z dvou experimentálních prací, které popisovaly expresi MMP9 u karcinomů jícnu (20, 21) a ze zkušeností a doporučení našeho patologa. Pokud exprese MMP9 roste, pak je to varovná známka a může poukazovat na vysoký potenciál malignizace.

Tato práce vychází z předpokladu, že je vhodné mít vyšetřenou kombinaci markerů, které jsou pro BE specifické. Toto kritérium splňovaly 2 markery: MUC2 a CDX2. Jako experimentální marker byl hodnocen MMP9. I když vyšetřované markery nemají statistickou významnost, rozdíly mezi expresí CDX2 a MMP9 u BE s dysplazií

a bez dysplazie jsou jasně patrné a v klinické praxi mohou být v indikovaných případech použity.

Pokud ošetřujeme mladšího pacienta s dlouhým segmentem BE a se suspekci dysplastických změn na podkladě NBI vyšetření, a i přesto histolog dysplazii neprokáže, tak by právě imunohistochemické vyšetření mohlo pomoci při rozhodování, zda jen sledovat či endoskopicky léčit. Jiným případem by mohl být starší polymorbidní pacient s prokázanou HG dysplazií v krátkém segmentu BE, kde by byla HG dysplazie jen fokální a s nízkou expresí imunohistochemických markerů indikující maligní potenciál. Zde by byla na místě spíše zdrženlivá terapie, dle zásady „*nihil nocere*“.

Jak klinik endoskopista, tak i histopatolog si klade otázku, zda a jakou cenu má **sledování pacientů s Barrettovým jícnem**. Zda pečlivé sledování může vést k záchytu high-grade dysplazie či časných forem adenokarcinomu v terénu BE. Zdá se, že incidence adenokarcinomu v Barrettově jícnu není tak vysoká jak se dříve předpokládalo (kolem 2 %). Dle práce Shaheena (6) menší soubory pacientů udávají daleko vyšší incidenci adenokarcinomu v souborech pacientů s BE než soubory větší. Za velké soubory lze považovat ty s více než 100 pacienty s BE. Takových je v českých vědeckých publikacích málo, patrně největší soubor s 520, resp. 259 pacienty má Al-Tashi (11) a také Martínek (9) se 135 pacienty, a proto je nutné vycházet i ze zahraničních zdrojů. Recentní práce autorů z Dánska odhalila na souboru více než 11 tisíc pacientů s BE roční incidenci karcinomu jen 0,12 %. Toto číslo už je “poměrně malé” na to, aby byl pacient s BE sledován a karcinom u něj hledán. “Cost effect benefit” zde není z hlediska všech pacientů s dg. BE dostatečný. Tato studie ovšem stojí za zmínku z důvodu dysplazie. Zatímco u pacientů s BE bez dysplazie (jen intestinální metaplazie) byla roční incidence karcinomu jen 0,1 %, tak roční incidence karcinomu u pacientů s LG dysplazií byla 0,51 % (50). I z tohoto hlediska je **pro dlouhodobé**

sledování vhodná hlavně skupina pacientů s LG dysplastickým Barrettovým jícnem. Těchto pacientů není málo, udává se až 25 % LG dysplazií u nově diagnostikovaných pacientů s BE (4). Nutno ale připomenout epidemiologický fakt, že vzhledem k poměrně velkému počtu pacientů, kteří mají minimální nebo žádné potíže, je BE zřejmě poddiagnostikován.

V širším pohledu bychom mohli použít slovo “**screening**”. Pokud pomineme, že naším cílem není populace obecně, a o klasický populační screening se nejedná, tak by mělo jít hlavně o snížení letality na adenokarcinom jícnu (na podkladě BE). Náklady na screening by ale neměly být vysoké. Na základě statistických údajů, přibližných výdajích na jednoho léčeného pacienta s adenokarcinomem jícnu a četností chorob (adenokarcinomu jícnu a BE) se dá shrnout, že (57):

- při incidenci karcinomu pod 0,2 % nemá endoskopická dispenzarizace význam
- při incidenci karcinomu nad 1 % jsou vhodné 2 leté intervaly kontrolních endoskopií
- k průkazu snížení letality je nutná studie na 5000 pacientech po dobu 10 let

Tato data jsou ale zatím strohou statistikou a nelze je přímo aplikovat na skupinu pacientů s Barrettovým jícnem. Ta je totiž značně nesourodá, kontroverzní v otázce histologické diagnostiky, v otázce shody (resp. neshody) endoskopisty a patologa a nejasnou v otázce invazivní (endoskopické či chirurgické) terapie.

4 Závěr

Byla prokázána výhodnost použití NBI endoskopie při sledování pacientů s Barrettovým jícnem. Pozitivní prediktivní hodnota (88,9 %) a vysoká specifita (92,9 %) v určení suspektních dysplastických změn může napomoci v určení správného místa k biopsii. NBI endoskopie má i uspokojivou senzitivitu (60,0 %). Přesnost NBI endoskopie v určení dysplastických změn je 76,8 %. U NBI endoskopie není nutná závislost na erudici, metoda se dá rychle osvojit, je pohodlná, šetrná a pacienta nijak nezatěžuje ve srovnání se standardní endoskopií (bez NBI zobrazení). NBI endoskopii se podařilo zavést do rutinní praxe u všech pacientů sledovaných s diagnózou BE a její zavedení bylo zhodnoceno jako vysoce přínosné.

Cílovou skupinou pro NBI endoskopii jsou hlavně pacienti s LG dysplazií. Pro tuto skupinu pacientů je NBI endoskopie nejvíce přínosná v dlouhodobém sledování. Zkoumaný soubor pacientů je stran rizikových faktorů (axiální hiátová hernie, obezita) zcela srovnatelný s většími soubory publikovanými ve světové literatuře a přestože výsledek hodnocení imunohistochemických markerů (MUC2, CDX2 a MMP9) nevykazuje statistickou významnost, byly demonstrovány jasné rozdíly v expresi jednotlivých markerů u dysplastických změn. Proto může být imunohistochemické vyšetření významnou pomocnou metodou při rozhodování o další terapii pacienta.

Soubor systematicky sledovaných pacientů s Barrettovým jícnem hodnocený v této studii patří k největším v České republice a výsledkem této práce je i zavedení nové endoskopické terapie Barrettova jícnu metodou RFA (radiofrekvenční ablace), spolupráce na 4 grantových projektech, multicentrická studie v rámci ČR a úzká spolupráce s Ústavem klinické a molekulární patologie LF UP, Ústavem histologie a embryologie LF UP a navázání spolupráce s Ústavem molekulární a translační medicíny LF UP (projekt BioMedReg).

Použité zkratky:

AGA	American Gastroenterological Association
APC	argon plazma koagulace
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BE	Barrettův jícen
CDX2	caudal type homebox 2
ČGS	Česká gastroenterologická společnost
Dg., dg.	diagnóza
EMR	endoskopická mukózní resekce
ESD	endoskopická submukózní disekce
GE	gastroezofageální
GEJ	gastroezofageální junkce
GERD	gastroezofagální refluxní nemoc
HG	high grade dysplazie (high grade intraepiteliální neoplazie)
LG	low grade dysplazie (low grade intraepiteliální neoplazie)
LSBE	long segment Barrett's esophagus
MMP9	matrix metaloproteináza 9
MUC2	mucin 2
NBI	narrow band imaging
RFA	radiofrekvenční ablace
SSBE	short segment Barrett's esophagus
USSBE	ultra short segment Barrett's esophagus

Seznam obrázků:

- Obr. č. 1: Schématické zobrazení fyziologického nálezu distálního jícnu a kardie
- Obr. č. 2: Endoskopický pohled na oblast gastroesofageální junkci (bez patologie)
- Obr. č. 3: Pražská klasifikace (Prague classification, Prague C&M criteria), schématicky
- Obr. č. 4: Pražská klasifikace (Prague classification, Prague C&M criteria), endoskopie
- Obr. č. 5: Barrettův jícn – intestinální metaplazie (bez dysplazie)
- Obr. č. 6.: Barrettův jícn – low-grade dysplazie
- Obr. č. 7.: Barrettův jícn – high-grade dysplazie
- Obr. 8a: Barrettův jícn – schéma
- Obr. 8b: Barrettův jícn – schéma, ostrůvky
- Obr. 9: Barrettův jícn – endoskopický pohled
- Obr. č. 10: Rozdíl v zobrazení BE klasickou a NBI endoskopií (vpravo)
- Obr. č. 11: Endoskopická věž Olympus Lucera CV-260 SL
- Obr. č. 12: Cap – nástavec na distální konec endoskopu
- Obr. č. 13: Ukázka jednotlivých typů slizničních změn Barrettova jícnu
- Obr. č. 14: Endoskopické kleště – s bodcem a výklopnými branžemi
- Obr. č. 15: Odebrané bioptické vzorky
- Obr. č. 16: Pozitivita CDX2
- Obr. č. 17: Pozitivita MUC2
- Obr. č. 18: Pozitivita MMP9
- Obr. č. 19: MUC2 negativní nález
- Obr. č. 20: MUC2 pozitivní nález

Seznam tabulek:

Tab. č. 1: Klasifikace Barrettova jícnu dle délky segmentu

Tab. č. 2: Klasifikace slizničních změn Barrettova jícnu

Tab. č. 3: Přehled vyšetřovaných imunohistochemických markerů

Tab. č. 4: Charakteristika souboru pacientů

Tab. č. 5: Výsledky histologického vyšetření

Tab. č. 6: Porovnání výsledků endoskopických a histologických vyšetření

Tab. č. 7: Výsledky NBI endoskopie v predikci dysplazie u Barrettova jícnu

Tab. č. 8: Statistické vyhodnocení všech imunohistochemických markerů (Kruskal-Wallis test)

Tab. č. 9: Vyhodnocení statistické významnosti všech imunohistochemických markerů

Tab. č. 10: Mann-Whitney test a statistické hodnocení skupiny bez dysplazie vs. LG dysplazie

Tab. č. 10: Statistické hodnocení skupiny bez dysplazie vs. LG dysplazie

Tab. č. 11: Statistické hodnocení skupiny bez dysplazie vs. HG dysplazie

Tab. č. 12: Statistické hodnocení skupiny LG dysplazie vs. HG dysplazie

Tab. č. 13: Rizikové faktory Barrettova jícnu

Seznam grafů:

Graf č. 1: Výsledky imunohistochemického vyšetření MUC2

5 Seznam použité literatury

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38(150): 175–82
2. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8(2): 87–101
3. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 70(5): 826–35
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10): 2049-2053
5. Lukáš, K; Bureš, J; Drahoňovský, V; Hep, A; Jirásek, V; Mandys, V; Martínek, J; Richter, P; Štrosová, A: Refluxní choroba jícnu. *Standardy České gastroenterologické společnosti - aktualizace 2009. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2009; 63(2): 76-85
6. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozynski EM, Sandier RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk of Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119(2): 333-338
7. Jankowski J., Provenzale D., Moayyedi P. Oesophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasma has regional variations in the West. *Gastroenterology* 2002; 122(2): 588-590
8. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 92(3): 151-159
9. Martinek J, Benes M, Brandtl P et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy.* 2008; 40(9): 711-6

10. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004; 53(8):1070-4
11. Al Tashi M. et al. Barrettův jícen. Výskyt a komplikace onemocnění v období 1994 – 2003. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2005; 59(2): 62-65
12. Krarup AL, Olesen SS, Funch-Jensen P et al. Proximal and distal esophageal sensitivity is decreased in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(4): 514-7
13. Singh R, Anagnostopoulos GK, Fortun PJ. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy* 2008; 40(6): 457-63.
14. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122(1): 26-33
15. Deviere J et al. Argon plasma coagulation therapy for ablation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2002; 51(6): 763-764
16. Chang EY, Morris CD, Seltman AK et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg*. 2007; 246(1): 11-21
17. Phillips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(11): 1442-7
18. Weimann A, Rieger A, Zimmermann M et al. Comparison of six immunohistochemical markers for the histologic diagnosis of neoplasia in Barrett's esophagus. *Virchows Arch*. 2010; 457(5): 537-45

19. McIntire MG, Soucy G, Vaughan TL et al. MUC2 is a highly specific marker of goblet cell metaplasia in the distal esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(7): 1007-13
20. Herszenyi L, Hritz I, Pregon I, Sipos F, Juhasz M, Molnar B, Tulassay Z. Alterations of glutathione S-transferase and matrix metalloproteinase-9 expressions are early events in esophageal carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(5): 676-82
21. Mroczko B, Kozłowski M, Groblewska M et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 in the neoplastic and interstitial inflammatory infiltrate cells in the different histopathological types of esophageal cancer. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008; 46(4): 471-8
22. Kerkhof M, Kusters JG, van Dekken H, Kuipers EJ, Siersema PD. Biomarkers for risk stratification of neoplastic progression in Barrett esophagus. *Cell Oncol* 2007; 29(6): 507-517
23. Feber A, Xi L, Luketich JD, Pennathur A, Landreneau RJ, Wu M, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(2): 255-260
24. Koppert LB, Wijnhoven BPL, Van Dekken H, Tilanus HW, Dinjens WNM. The molecular biology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 92(3): 169-190
25. Izzo JG, Luthra R, Wu TT, Correa AM, Luthra M, Anandasabapathy S, et al. Molecular mechanisms in Barrett's metaplasia and its progression. *Semin Oncol* 2007; 34(2 suppl. 1): S2-6
26. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(2):256-64

27. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(8): 2054-9
28. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus: endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(4):735-42
29. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology.* 2000;119:333–338.
30. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology.* 2002; 122(2): 588–590
31. Menges M, Müller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(2): 331–337
32. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 199–211
33. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 292–300
34. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 872–878
35. Murray L, Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009; 18: 439–452

36. Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, et al. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1985; 110:145–152
37. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1994; 25: 982–993
38. Heath EI, Canto MI, Piantadosi S, Montgomery E, Weinstein WM, Herman JG, Dannenberg AJ, Yang VW, Shar AO, Hawk E, et al. Secondary chemoprevention of Barrett's esophagus with celecoxib: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 545–557
39. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Winslet MC, Watson A. Aspirin is not chemoprotective for Barrett's adenocarcinoma of the oesophagus in multicentre cohort. *Eur J Cancer Prev.* 2009; 18: 381–384
40. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–1399
41. Khor TS, Alfaro EE, Ooi EM, Li Y, Srivastava A, Fujita H, Park Y, Kumarasinghe MP, Lauwers GY. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett Esophagus? *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(3): 331-42.
42. Takubo K, Vieth M, Aida J, Sawabe M, Kumagai Y, Hoshihara Y, Arai T. Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. *Digestion.* 2009; 80(4): 248-57

43. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 641–647
44. Endo T, Yamashita K, Shinomura Y. Diagnosis of Barrett's esophagus using NBI endoscopy. *Nihon Rinsho.* 2005 Aug; 63(8): 1405-10
45. Guelrud M, Ehrlich E. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 58–65
46. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, Singh M, Hall M, Mathur SC, Wani SB, Hoffman B, Gaddam S, Fockens P, Bergman JJ. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut.* 2012 Feb 7. [Epub ahead of print]
47. Sharma P, Bansal A, Mathur S et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 167-175
48. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(12): 3383-7
49. Curvers WL, van Vilsteren FG, Baak LC, Böhmer C, Mallant-Hent RC, Naber AH, van Oijen A, Ponsioen CY, Scholten P, Schenk E, Schoon E, Seldenrijk CA, Meijer GA, ten Kate FJ, Bergman JJ. Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(2): 195-203
50. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011 13; 365 (15): 1375-83

51. Liu W. et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (4): 816-24
52. Odze RD. What the gastroenterologist needs to know about the histology of Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(4): 389-96
53. Barr H, Upton MP, Orlando RC et al. Barrett's esophagus: histology and immunohistology. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1232: 76-92
54. Endlicher E, Rümmele P, Beer S, Knüchel R, Rath H, Schlottmann K, Grossmann J, Woenckhaus U, Schölmerich J, Messmann H. Barrett's esophagus: a discrepancy between macroscopic and histological diagnosis. *Endoscopy.* 2005; 37(11): 1131-5
55. Duda M, Hildebrand T: Refluxní nemoc jícnu. In: *Gastroenterologie.* Mařatka Z. Karolinum, Praha, 1999, s.79-88.
56. Lukáš K. et al.: Refluxní choroba. Diagnostika a léčba pro praxi. Univerzita Karlova v Praze. Nakladatelství Karolinum, Praha, 2003
57. Rejchrt S. Barrettův jícen, XII. Hradecké gastroenterologické dny, březen 2008
58. Bureš J, Nožička J, Rejchrt S. et al. Barrettův jícen. *Lék. Zpr. LF UP (Hradec Králové).* 1999; 44 (7): 189-193
59. Cameron AJ et al. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esophagus.* 2002; 15(2): 106-108
60. Kamberoglou DK, Sava SC. Prevalence and risk factors associated with specialized intestinal metaplasia at gastroesophageal junction. *Hepato-Gastroenterology.* 2002; 49: 995-998
61. Murray I, Watson P et al. Risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus, population based study. *Brit Med J.* 2003; 327 (7414): 534-535

62. Ramnath G, Bampton P, Easterman A. A review of current surveillance practice for Barrett's esophagus: a retrospective analysis of a tertiary hospital endoscopy database. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: AB202
63. Weinstein W, Leh W, Lewin K et al. How often is short segment Barrett's esophagus proven histologically? *Gastroenterology* 2002; 122 (S): A293
64. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF et al. Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings and association with gastrin intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 981-986.
65. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(7): 1490-1502
66. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van Strien PM, Looman CW, van Dekken H, Siersema PD, Kuipers EJ. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(11): 2673-80
67. Yamamoto S, Minima H., Hara T. et al Immunohistochemical Mucin Expression of Short-Segment Barrett's Esophagus. *Tokai J Exp Clin Med*. 2003; 28 (2): 57-63
68. Arul G, Moorghen M, Myerscough N et al. Mucin gene expression in Barrett's oesophagus: an in situ hybridisation and immunohistochemical study. *Gut* 2000; 47(6): 753-761
69. Flejou J. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut*. 2005; 54(Suppl 1): i6-i12
70. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol* 1999; 30: 288-94

71. Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, et al. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 119: 683–90
72. Couvelard A, Cauvin JM, Goldfain D, et al. Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at normal oesophagogastric junction indicates its aetiology. *Gut* 2001;49:761–66.
73. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(7): 1231-8
74. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2000; 118: 670–7
75. Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy.* 2007; 39: 24–9
76. May A, Gossner L, Pech O, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: Acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1085–91
77. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer) *Gastrointest Endosc.* 2007;65:3–10
78. Lyday WD, Corbett FS, Kuperman DA, et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: outcomes of 429 patients from a multicenter community practice registry. *Endoscopy.* 2010; 42(4): 272-8

79. Martínek J, Falt P, Gregar J, Suchánek Š, Urban O, Procházka V, Zavoral M. Radiofrekvenční ablace v gastrointestinálním traktu – současný stav ve světě a v ČR. *Gastroent a Hepatol* 2011; 65(5): 279-85
80. Insogna KL et al. Effect of proton pump-inhibiting drug on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:S2-4
81. Kuipers MT, Thang HD, Amtzenius AB. Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors: a review. *Neth J Med* 2009; 32:104-9
82. Administration US FDA. FDA drug safety communication: Low magnesium level can be associated with long-term use of PPI drugs. 2011
83. Hutchinson C. Proton pump inhibitor suppress absorption of dietary nonhaem iron on hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56:1291-5
84. Hirschowitz BI. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1110-21
85. Leonard J. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047-56
86. Stevens D et al. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitors use by level of antibiotic exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 10:1035-42
87. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Rahdi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-18
88. Zelter A. et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1708 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1743-48

Publikace související s dizertační prací:

1. Gregar J, Procházka V, Lužná P, Ehrmann J jr. Využití NBI v diagnostice a sledování pacientů s Barrettovým jícnem. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(2): 126-132
2. Gregar J. Barrettův jícen in Černocho Jiří. *Prekancerózy v trávicím traktu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, s. 75-87. ISBN 978-80-247-3500-9.
3. Gregar J, Šimková I, Urbánek K. Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(4): 188-191
4. Luzna P, Gregar J, Überall I, Radova L, Prochazka V, Ehrmann J. Changes of microRNAs-192, 196a and 203 correlate with Barrett's esophagus diagnosis and its progression compared to normal healthy individuals. *Diagn Pathol* 2011, 6:114 (IF 1.39)
5. Überall I, Gregar J. Molekulární patologie in Černocho Jiří. *Prekancerózy v trávicím traktu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, s. 75-87. ISBN 978-80-247-3500-9.
6. Martínek J, Falt P, Gregar J, Suchánek Š, Urban O, Procházka V, Zavoral M. Radiofrekvenční ablace v gastrointestinálním traktu – současný stav ve světě a v ČR. *Gastroent a Hepatol* 2011; 65(5): 279-285

Kongresové prezentace s abstraktem související s dizertační prací:

1. Gregar J, Luzna P, Prochazka V, Ehrmann J. Prediction of NBI endoscopy in diagnosis of dysplastic changes in patients with Barrett's esophagus. 20th UEGW United European Gastroenterology Week, Amsterdam, 2012. Endoscopy 2012; 44(suppl. 1): A245
2. Gregar J, Prochazka V, Konecny M, Luzna P, Ehrmann J. Radiofrequency ablation in patients with disease of GIT. XXXI. World Congress of Internal Medicine, Santiago, Chile, 2012. ICOMS 2012 Abstract.
3. Gregar J, Luzna P, Prochazka V, Ehrmann J. Prediction of NBI endoscopy in diagnosis of dysplastic changes in patients with Barrett's esophagus. XXXI. World Congress of Internal Medicine, Santiago, Chile, 2012. ICOMS 2012 Abstract.
4. Gregar J, Luzna P, Ehrmann J jr, Prochazka V. Barrett's esophagus – the role of NBI and immunohistochemical analysis. 28th GEEW – Gastroenterology and Endotherapy European Workshop, Belgium, Brussel, June, 2010
5. Gregar J, Ehrmann J. jr, Prochazka V, Kuba A. The role of NBI endoscopy and immunohistochemical analysis in diagnosis of Barrett's esofagus. 16th UEGW United European Gastroenterology Week, Vienna, 2008. Endoscopy 2008; 44(suppl. 1): A245
6. Gregar J, Procházka V. Barretův jícn - možnosti NBI (narrow band imaging) v dispenzarizaci pacientů. Vnitř Lék 2007; 53(5):578
7. Gregar J, Procházka V, Ehrmann J, Kuba A. Využití NBI (narrow band imaging) endoskopie a následné zjištění exprese vybraných genů v histologických vzorcích pacientů s Barretovým jícnem. Vnitř Lék 2008; 54(9):890

8. Gregar J, Procházka V, Ehrmann J, Kuba A. Využití NBI endoskopie a zjištění exprese vybraných genů v histologických vzorcích Barrettova jícnu. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008; 62(suppl. 3): 13
9. Gregar J, Procházka V, Konečný M, Ehrmann J, Lužná P. Naše zkušenosti s radiofrekvenční ablací Barrettova jícnu. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2009; 63(suppl. 1): 17
10. Luzna P, Gregar J, Uberall I, Prochazka V, Ehrmann J. Micro RNA Assessment as a New Diagnostic and Prognostic Tool of Barrett's Esophagus. Pilot Study. Histopathol 2010; 57(suppl. 1): 87
11. Gregar J, Lužná P, Überall I, Ehrmann J, Procházka V. Vlastní zkušenosti s diagnostikou a léčbou Barrettova jícnu. Vnitř Lék 2010; 56(5): 455
12. Gregar J, Procházka V, Konečný M, Lužná P, Ehrmann J, Überall I. Vlastní zkušenosti s radiofrekvenční ablací u pacientů s chorobami GIT. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010; 64(suppl. 2): 10
13. Pracná L, Gregar J, Procházka M, Konečný M. Nové endoskopické technologie v praxi. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010; 64(S2): S28
14. Gregar J, Procházka V, Lužná P, Ehrmann J jr, Halašková V, Faldynová V. Vliv rizikových faktorů u pacientů s Barrettovým jícnem. Gastroent a Hepatol 2011; 65(S2): S12
15. Überall I, Vaníčková J, Srovnal J, Gregar J, Ehrmann J. Barrett's oesophagus and telomerase activity. Onkologie 2011; 5(suppl. B): B13
16. Bittnerová L, Kuba A, Gregar J, Divoký V. Imunodetekce beta-kateninu u bioptických vzorků Barrettova jícnu v různém stádiu progresu. XLI. Konference studentských vědeckých prací LF UP Olomouc, abstrakta, 2008: 5

17. Kuba A, Gregar J. Barrettův jícn – kancerogeneze. XLI. Konference studentských vědeckých prací LF UP Olomouc, abstrakta, 2008: 29
18. Gregar J., Procházka V, Ehrmann J. Využití NBI (narrow band imaging) endoskopie a následné zjištění exprese vybraných genů v histologických vzorcích pacientů s Barretovým jícnem. Konference vědeckých prací studentů DSP, abstrakta, 2007: 17
19. Lužná P, Gregar J., Kuba A, Kořínek V, Rašková-Kafková L, Divoký V, Procházka V, Ehrmann J. Histone H2AX as a possible biomarker in Barrett's Esophagus disease progression. The 8th Symposium and Workshop on Molecular Pathology and Histo(cyto)chemistry. Programme and abstrakt book 2012: 28-29, ISBN 978-80-87327-90-6

Ostatní publikace:

1. Gregar J, Krč I, Mačák J. Perakutní průběh maligního non-Hodgkinova lymfomu: anaplastický velkobuněčný lymfom T-řady nebo angioimunoblastický T-buněčný lymfom? *Interní Medicína pro praxi* 2003; 5(6): 320-322
2. Procházka V, Gregar I., Gregar J. Celiakie a její komplikace in Tachecí I. *Kapslová endoskopie*, 1. Vyd. Hradec Králové: Nucleus, 2008, s. 197-205. ISBN 978-80-87009-45-1
3. Ehrmann J, Gregar J. Vředová choroba gastroduodena. *Postgrad Med* 2003; 5(8): 819-823
4. Ehrmann J, Gregar J. Současná diagnostika a terapie dráždivého tračníku. *Medicína po promoci* 2006; 7(3): 60-64
5. Ehrmann J, Gregar I, Krč I, Gregar J. Poruchy žaludeční sekrece a související onemocnění. *Zdravotnické noviny* 1999; 48(12): 14-16
6. Gregar I, Kolek A, Kojecký Z, Musil D, Gregar J Celiakie dospělých - klinické projevy a přidružená onemocnění. *Practic Lék* 2000; 80(11): 617-620
7. Gregar I, Za Nzambi F, Gregar J, Tichý M. Chronická *Helicobacter pylori* pozitivní gastritis: přínos stanovení sérového pepsinogenu I pro diagnostiku. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2001; 55(3): 83-87
8. Lošťáková V, Kolek V, Losse S, Žurková M, Gregar J, Flodr P. Případ tuberkulózy, s jakým se často nesetkáváme. *Medical tribune* 2011; 7(6): C7

Ostatní kongresové prezentace s abstraktem:

1. Gregar J, Tozzi di Angelo I, Procházka V, Vinklerová I, Hluší A. A case report: Budd-Chiari syndrome. CEVJ 2007; 6 (1): 40
2. Gregar J. Pankreatitida. Soubor abstraktů Konference sestry v praxi. Solen, 2008, s. 9-10
3. Gregar J, Gregar I, Kolek A, Ehrmann J. Výskyt asociovaných chorob u celiakie. Sborník abstrakt XXII. dny mladých internistů. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2003
4. Gregar J, Procházka V, Vrzalová D. Akutní pankreatitida - retrospektivní sledování. Vnitř Lék 2006; 52(5): 516-517
5. Gregar J. Úskalí diagnostiky TBC. Interní medicína pro praxi 2011;13(suppl. A): A15
6. Strnadová D, Vrzalová D, Gregar J, Paclová H, Cachová M. Riziko vzniku DM po prodělané akutní pankreatitidě. Vnitř Lék 2007; 53(5): 608
7. Vinklerová I, Gregar J, Procházka V, Urbánek K. Léky indukovaná akutní pankreatitida: retrospektivní analýza. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008, 62(suppl. 1): 35
8. Procházka M, Procházka V, Gregar J, Vrzalová D. Mortalita a morbidita akutní pankreatitidy - retrospektivní studie za 5 let (2003-2007). Vnitř Lék 2008; 54(5): 575
9. Procházka V, Procházka M, Gregar J, Zapletalová J. Akutní pankreatitida - epidemiologická data ve FN Olomouc. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008;62 (suppl. 3): 27
10. Sychra P, Gregar J, Konečný M, Procházka V. Celiakie, glutenová enteropatie u mladé pacientky - kazuistika. Vnitř Lék 2010; 56(5): 473

11. Krystyník O, Gregar J, Gajdová J, Konečný M, Procházka V. GAVE syndrom jako příčina opakované posthemoragické anémie u pacientky s autoimunitní jaterní cirhózou. Vnitř Lék 2010; 56(5): 460-461
12. Krystyník O, Gregar J, Gajdová J, Konečný M, Procházka V. GAVE syndrom jako příčina opakované posthemoragické anémie u pacientky s autoimunitní jaterní cirhózou. Interní medicína pro praxi 2010; 12(suppl. A): A17
13. Sychra P, Procházka V, Konečný M, Zapletalová J, Gregar J, Šincl F, Tozzi I. Diabetes mellitus rizikovým faktorem pro kolorektální karcinom. Gastroent a Hepatol 2011; 65(S2): S28
14. Vrzalová D, Ehrmann J, Gregar J, Tozzi di Angelo I, Válka L. Úskalí diagnostiky akutní mezenterální ischemie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005;59(suppl. 2): 98
15. Horák F, Vrzalová D, Gregar J, Konečný M. Má Crohnova choroba svá přidružená onemocnění? Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59(suppl. 2): 89
16. Aiglová K, Procházka V, Konečný M, Gregar J. Pleurální výpotek u pacientů s chronickou pankreatitidou. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2007; 61(suppl.1): 9
17. Prochazka V, Chlup R, Sychra P, Zapletalova J, Konecny M, Gregar J, Tozzi I. Preventive colonoscopy in symptomless persons with diabetes mellitus might reduce their risk of colorectal cancer. 72nd scientific sessions of American Diabetes Association, v tisku (přijato)
18. Šimková I, Urbánek K, Procházka V, Konečný M, Gregar J, Geierová M. Acute pancreatitis as the first manifestation of duodenal MALT lymphoma. 44th European Pancreatic Club Meeting, Praha. Abstract book EPC 2012: 81, online: http://www.epc2012.com/pdf/abstracts_EPC2012.pdf

Ostatní prezentace:

1. Gregar J. Varikózní krvácení do GIT, diagnostika a léčba. Endoskopické způsoby zástavy krvácení v praxi. Olomouc, březen 2012
2. Gregar J., Procházka V, Konečný M. Radiofrekvenční ablace v gastrointestinálním traktu. Slovenské a české endoskopické dni. SK, Piešťany, červen 2011
3. Gregar J. Hlavní indikace a kontraindikace koloskopie. Gastroenterologie pro praxi – Kolonoskopie. Olomouc, červen 2011
4. Gregar J. Helicobacter pylori. Gastroenterologie pro praxi II – Vředová choroba gastroduodena a Helicobacter pylori. Olomouc, prosinec 2011
5. Gregar J. Helicobacter pylori. IV. Olomoucké gastroenterologické sympozium. Olomouc, březen 2012
6. Gregar J., Refluxní choroba a Barrettův jícn. Celostátní konference praktických lékařů, Jeseník, březen 2013
7. Gregar J. Coeliac disease – activity. Bridging meeting, Germany, Magdeburg, listopad, 2003