

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Barrettův jícen: prevalence a komplikace v 10 letém období**

Mohamed Mohamed Al-Tashi

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Vnitřní nemoci

Hradec Králové  
2009

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze a na 2. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Student:

MUDr. Mohamed Al-Tashi

Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze a 2. interní klinika FN v Hradci Králové

Školitel:

Prof.MUDr. Jan Bureš, CSc.

Katedra interních oborů, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze  
2. interní klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové  
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Oponenti:

Doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

II.interní klinika Fakultní nemocnice

Univerzita Palackého, Hněvotinská 3, 775 15 Olomouc

Doc.MUDr. Jan Kotrlík, CSc.

Clinicum,a.s.

Sokolovská 304

190 61 Praha 9- Vysočany

Tato práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty UK, Šimkova 870, Hradec Králové.

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

## **Obsah**

1. Souhrn	4
2. Summary	4
3. Úvod do problematiky	5
4. Cíle disertační práce	8
5. Metodika a výsledky retrospektivní části	9-17
6. Metodika a výsledky laboratorní části	17-18
7. Diskuse	19
8. Závěry	23
9. Základní literatura	24
10. Přehled publikační činnosti autora	28

**Souhrn:**

Barrettův jícen je komplikací dlouhotrvající refluxní choroby jícnu. Jedná se o inkompletní intestinální metaplazii jícnu. Závažnost Barrettova jícnu spočívá v tom, že je prekancerózou. Cílem práce byla retrospektivní analýza Barrettova jícnu esofagogastroskopovaných pacientů jednoho pracoviště v 10-letém období. Z celkového počtu 18 276 horních endoskopických vyšetření pro 11 276 pacientů byl Barrettův jícen nebo podezření na něj zjištěno u 520 nemocných. Z tohoto celkového počtu bylo 348 mužů (67%) a 172 žen (33%), poměr muži : ženy je tedy 2:1.

**SUMMARY:**

Barrett's oesophagus is a complication of gastro-oesophageal reflux disease. It is defined as a incomplete intestinal metaplasia. The relevance of this matter is, that Barrett's oesophagus is pre-malignant status. Aim of the study was to analyze retrospective data of upper GI endoscopies in a single centre within 10 years period. A total of 520 (4.6%) cases of Barrett's oesophagus were found out of 18.276 upper gastrointestinal endoscopies, performed in 11.276 patients at a single tertiary centre in a period from 1994 to 2004.. Out of total number of patients there were 348 males (67 %) and 172 females (33 %), the ratio males : females was 2 : 1.

## Úvod a definice Barrettova jícnu

Barrettův jícen je definován jako endoskopicky patrná změněná sliznice jícnu jakékoliv délky (kyprá růžová sliznice, lehce prominující nad okolní bledší dlaždicobuněčný epitel jícnu), s následně histologicky potvrzenou inkompletní intestinální metaplasií kolonického typu [31]. Barrettův jícen je komplikací dlouhotrvající refluxní choroby jícnu. Závažnost nálezu spočívá v tom, že Barrettův jícen je prekancerózou, adenokarcinom jícnu vznikne zhruba v 8 – 10 % případů Barrettova jícnu. Dalšími možnými komplikacemi Barrettova jícnu jsou vřed a krvácení z něho [2].

Prevalence Barrettova jícnu se udává mezi 1 – 10 % déletrvajících (déle než 15 let) refluxní choroby jícnu [3]. Literární údaje se však značně liší nejen geograficky, ale z důvodu odlišné metodiky výběru pacientů a způsobu jejich vyšetřování. Všeobecně se předpokládá, že Barrettův jícen je mnohem častější, než jak je v běžné klinické praxi rozpoznáván.

Po vystavení registru pacientů s nálezem Barrettova jícnu se nám nabízela možnost studovat patogenezi BJ a jeho komplikací jak v průběhu naší retrospektivní studií tak i v budoucnu. Role prozánětlivých cytokinů v patogenezi mnoha nemocí a jejich následků je předmětem mnoha studií různých oblastí medicíny.

TNF-a (kachektin) a TNF-b (lymfotoxin) jsou produkty četných buněk, monocytů, T-lymfocytů, makrofágů a NK (Natural killers - přirozené zabíječe) buněk. Jde o výrazně prozánětlivě a imunoregulačně působící cytokiny.

Studie z poslední doby ukázaly, že hlavním faktorem v etiopatogenezi jak refluxní choroby jícnu, tak i jeho komplikace Barrettova jícnu je porucha funkce dolního jícnového svěrače (tranzitorní relaxace dolního jícnového svěrače) [20]. Jde o segment vysokého klidového tlaku v terminálním jícnu, který brání zpětnému toku tráveniny a žaludečních šťáv z místa pozitivního intragastrického tlaku do oblasti negativního nitrohruďního tlaku. Anatomicky odpovídá dolní jícnový svěrač místu kardií. Významné snížení klidového (bazálního) napětí dolního jícnového svěrače je odpovědné za průniku refluxátu do jícnu. Snížení bazálního napětí dolního jícnového svěrače se uplatňuje u nemocných, kteří mají refluxní obtíže převážně v noci. Tito nemocní mají častější výskyt erozivních změn na sliznici jícnu a v některých případech i komplikace v podobě peptické stenózy terminálního jícnu nebo Barrettova jícnu. Porucha koordinace funkce dolního jícnového svěrače po polknutí sousta a těsně po jídle je odpovědná za vznik denního refluxu, dostavujícího se ve vzpřímené poloze. U těchto nemocných je klidové napětí svěrače v normě, avšak po jídle se u nich objevují déletrvajících a nekoordinované relaxace svěrače.

Barrettův jícen je spíše komplikací refluxní choroby jícnu nežli samostatná nosologická jednotka. Refluxní choroba jícnu je multifaktoriální onemocnění, byla věnována velká pozornost faktorům vedoucím k refluxu. Jeden z faktorů, kterému se věnovala zvláštní pozornost je role axiální hiátové hernie jako nepochybný faktor [4].

U pacientů s RCHJ (což je 10 - 30 % populace) se udává prevalence BJ kolem 12 % [19]. Vysoké procento nepoznaných BJ je dáno tím, že nemoc není příčinou žádných symptomů [20]. BJ je nacházen u 8 - 20 % pacientů, kteří jsou endoskopováni pro RCHJ [10]. Ale ne všichni nemocní s RCHJ jsou vyšetřeni endoskopicky. Od r. 1970 dochází v západních zemích k epidemiologickým změnám ve výskytu tumorů jícnu: incidence adenokarcinomu stoupá, incidence dlaždicového karcinomu zůstává stabilní. BJ nemá vlastní typickou symptomatologii, nutno na možnost jeho výskytu vůbec pomyslet!

Barrettův jícen je významným zdravotnickým problémem. Je prekancerózou u pacientů s refluxní chorobou jícnu trvajícím déle než 15 let. Předpokládá se, že při 10 % prevalenci refluxní choroby jícnu je vznikem adenokarcinomu jícnu ohroženo až 10 % nemocných s refluxní chorobou, tedy až 1 % populace [2, 3]. Prevalence a incidence adenokarcinomu jícnu v Evropě, USA a Kanadě trvale stoupá [3]. Incidence adenokarcinomu v USA v r. 1990 stoupla 3x ve srovnání s r. 1978. Mortalita se zvyšuje v posledních 25 letech, např. v Nizozemí 3x ve srovnání let 1970 a 1994. Odhaduje se, že přibližně 75 % adenokarcinomů jícnu pochází z BJ, který je delší než 2 - 3 cm a zbylých 25 % z BJ s krátkým segmentem [5].

Prevalence Barrettova jícnu v České republice není známa. Dle nejnovějších informací z roku 2002 jsou však údaje o incidenci tumorózního postižení jícnu a následné úmrtnosti na toto postižení v České republice. Zhoubný novotvar jícnu (bez bližšího histologického rozdělení) dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky postihuje 1.3% mužů a 0.2% žen, nejvíce je postižena starší generace společnosti (ÚZIS). Literární údaje o prevalenci Barrettova jícnu se značně liší nejen geograficky, ale také z důvodu odlišné metodiky výběru pacientů a způsobu jejich vyšetřování [3]. Například ve Finské endoskopické studii byla zjištěna prevalence Barrettova jícnu 2,5 %, v Itálii 7,8 %, v Kanadě 6,3 % a v USA podle jedné ze studií dokonce 25 % (ze 119 vyšetřených asymptomatických veteránů nad 50 let) [12, 38].

Barrettův jícen je sám o sobě chápán jako jedna z komplikací refluxní choroby jícnu. Barrettův jícen se může komplikovat vředem, krvácením z něj, stenózou, dysplazií a vznikem adenokarcinomu distálního jícnu.

Od r. 1990 přesvědčivě stoupá výskyt Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu. Zdá se, že žlučové kyseliny solubilizované v žaludeční šťávě působí při supresi kyseliny, jako mutageny . Je uvažováno i o genetické predispozici, protože refluxní symptomy jsou signifikantně častější u rodičů a sourozenců pacientů s adenokarcinomem a Barrettovým jícnem než u manželů [33].

Gastro-esofageální reflux kyseliny chlorovodíkové a solí žlučových kyselin jsou predominantní spouštěcí faktory Barrettovy metaplázie přesto, že přesný mechanismus cytotoxicity není jasný [16]. Žluč samostatně v refluxu nepředstavuje větší riziko pro vznik Barrettovy metaplázie, jak jasně vyplývá z dlouhodobého sledování pacientů po resekcii žaludku pro vředovou chorobu a jiných studií, ale v kombinaci s kyselou žaludeční šťávou [1]. Barrettův jícen je spojen s mužským pohlavím, vyšším věkem, konzumací alkoholu, kouření cigaret a častými epizodami refluxu [13].

Za možné rizikové faktory pro Barrettův jícen jsou pokládány: začátek refluxní symptomatologie v mladém věku, dlouhé trvání symptomů, větší tíže nočních příznaků, větší výskyt komplikací refluxní choroby jícnu (striktura, vřed, krvácení) [13]. Je nutno připomenout, že mnoho pacientů s Barrettovým jícnem nemá žádnou refluxní symptomatologii [13]. Délka trvání refluxní choroby jícnu erozivní refluxní ezofagitidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku Barrettova jícnu [34]. Onemocnění se vyskytuje ve vyšším věku a je známo, že tito nemocní mají sníženou citlivost jícnu ke kyselé perfúzi a starší nemocní s Barrettovým jícnem mají negativní perfúzní test [15]. Nález axiální hiátové hernie představuje statisticky významně vyšší riziko pro rozvoj dysplázie a pro následný vznik adenokarcinomu (jako komplikace Barrettova jícnu) podle různých studií. Dle jedné studie 229 pacientů s Barrettovým jícnem a 229 pacientů s neerozivní refluxní chorobou jícnu, přítomnost Barrettova jícnu byla výrazně asociována s hiátovou hernií, epizodami refluxu a excese alkoholu a kouření cigaret [11]. Cameron sledoval prevalenci a velikost hiátové hernie u Barrettova jícnu a konstatoval, že hiátová hernie byla nalezena u 96% případů s Barrettovým jícnem s dlouhým segmentem, 72% s krátkým segmentem a u 29% bez ezofagitidy [4]. Chow et al. v jedné rekordní case-control studii 196 pacientů s jícnovým adenokarcinomem a 196 kontrol, ukázal, že přítomnost hiátové hernie zdvojnásobí riziko jícnového karcinomu [7].

Role apoptózy u refluxní choroby jícnu není zatím zcela jasná. Zvýšená apoptóza u pacientů s refluxní esofagitidou může být způsobena refluxem indukovaného poškození volnými radikály a růstovou stimulací sliznice a může být protekcí proti zvýšené proliferaci. Nízká

apoptóza, která následuje po antirefluxní chirurgii ukazuje, že chirurgický výkon je účinný v prevenci refluxem indukované buněčné proliferace. Navzdory zvýšené produkci volných radikálů a duodenogastrickému refluxu je apoptóza u Barrettova jícnu nízká. Jedna studie jasně udává, že Barrettův jícen je resistantní na apoptosis ve srovnání s normálním dlaždicobuněčným epitelem jícnu a normálním kolonickým epitelem [8].

Řada epidemiologických studií naznačují, že podávání aspirinu nebo jiných nesteroidních antiflogistik snižuje riziko gastrointestinálních tumorů, včetně adenokarcinomu jícnu.

Mezi protektivní faktory dle mnoha studií patří přítomnost *Helicobacter pylori* [41]. Asi 60 % všech pacientů s refluxní chorobou jícnu jsou *H. pylori*-negativní, což je více než v běžné populaci (50 %). Zajímavý je také vzájemný vztah mezi přítomností infekce *H. pylori* a účinností inhibitorů protonové pumpy. U nemocných bez infekce *H. pylori* je efektivita inhibitorů protonové pumpy v hojení vředů nebo ezofagitidy významně nižší v porovnání s pacienty, u kterých je infekce přítomna. Jednoznačné vysvětlení tohoto fenoménu chybí. Uvažuje se o příznivém neutralizačním vlivu amoniaku produkovaného *H. pylori* („ammonia theory“) nebo o snížené tvorbě kyseliny solné žaludeční sliznicí při helicobakterové gastritidě („gastritis theory“) [21].

Diagnóza BJ je závislá na endoskopickém vyšetření [27] s biopsií abnormálního epitelu. Někdy je jasně viditelný přechod mezi dlaždicovým a Barrettovým epitelem a zkušený endoskopista má tento rozdíl poznat, což je obvykle nesnadné u krátkého segmentu BJ. Jakékoliv podezření na BJ vyžaduje odběry biopsií [2, 19, 22, 42].

Diagnóza BJ je tedy postavena na základě 2 složek: 1. a základní z nich je nález endoskopicky charakteristického obrazu, tedy kypře růžová sliznice, která je lehce promiňující nad okolní bledou sliznicí jícnu. K tomuto účelu se užívají různé doplňující metody (chromoendoskopie, zoomovací endoskopie) a pražská klasifikace dle délky segmentu BJ [6, 14, 17, 30, 32, 33, 37]. 2. Histologická verifikace inkompletní intestinální metaplázie [23, 30].

Barrettův jícen se léčí hlavně medikamentózně inhibitory protonové pumpy a endoskopicky resekci metaplastické sliznice [9, 25, 28]. Experimentálně se používá v terapii BJ: elektrokoagulace, stretta, laserová ablace, fotodynamická terapie [29, 40].



## **Cíle disertační práce**

### **Retrospektivní analytická část**

Prevalence Barrettova jícnu v České republice není známa. Cílem této práce bylo retrospektivně analyzovat výskyt Barrettova jícnu a frekvenci jeho komplikací na jednom gastroenterologickém pracovišti v 10-ti letém období.

### **Laboratorní experimentální část**

V průběhu studie byla zavedena metoda ex-vivo in-vitro kultivace biotických vzorků Barrettovy sliznice ke stanovení hladiny m-RNA pro TNF-alfa.

### **Retrospektivní analytická část**

#### **Sestava nemocných a metodika**

V období od září 1994 do září 2004 bylo na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové provedeno celkem 18 276 horních endoskopických vyšetření pro 11 276 pacientů. Patologické a abnormální nálezy zjištěné při endoskopii byly zaznamenávány do počítačové databáze (bit-mapy) a/nebo na video-záznamy, takže byly k dispozici k opětovné analýze, nebo k event. revizi nálezu. Původně počet nalezených případů přesahoval 600 pacientů. Vyloučily se případy, u kterých endoskopický nálezn podle zkušených endoskopistů spolehlivě neodpovídal Barrettově jícnu. Vyloučily se také případy karcinomů distálního jícnu, které nebyly jednoznačně histologicky diagnostikovány jako karcinomy v terénu Barrettova jícnu a tím i komplikace s nimi související jako jsou vřed a krvácení. Histologicky se revidovaly případy starších dat, kdy pro diagnózu Barrettova jícnu stačila přítomnost pohárkových buněk či pozitivita barvení alciánovou modří a nikoli jednoznačná inkompletní intestinální metaplasie.

Za potvrzený Barrettův jícn byl považován nálezn endoskopicky rozpoznáný a histologicky potvrzený. Za suspektní byl považován endoskopicky charakteristický nálezn (jazyky kypré růžové sliznice vybíhající proximálně do bledé sliznice jícnu, mnohdy s drobnými ostrůvky bledé sliznice jícnu), který však nebyl histologicky potvrzen. Jako dlouhý segment byl považován nálezn Barrettova jícnu delší než 3 cm, jako krátký segment úsek kratší než 3 cm.

Dalším kritériem pro členění sestavy nemocných byl případný nálezn dysplazie nebo adenokarcinomu. Do skupiny „dysplazie“ jsme zařadili nálezy dysplazie nízkého stupně (low-

grade dysplasia), vysokého stupně (high-grade dysplasia) a intramukosální adenokarcinom, tedy typy III a IV podle [47]. Do skupiny „adenokarcinom“ jsme zařadili případy karcinomu invadujícího do submukózy (typ V) podle revidované Vídeňské klasifikace [51], popřípadě do dalších, hlubších struktur stěny jícnu.

Sledovali jsme přítomnost faktorů považovaných za rizikové (kouření cigaret, konzumace alkoholu, chronické používání nesteroidních antiflogistik (NSAIDs), obezita s BMI od 30 a více, hiátová hernie, helicobakterová infekce) u souboru s Barrettovým jícnem. Dle údaje o kouření cigaret jsme členili pacienty na: kuřáky, bývalé kuřáky (nekuří déle než rok před stanovením diagnózy Barrettova jícnu), stop-kuřáky (nekuří kratší dobu než jeden rok) a celoživotní nekuřáky.

Shromážděný materiál byl analyzován v závislosti na věku a pohlaví, podle výskytu komplikací a byla zjišťována souvislost se subjektivními údaji pacientů. Věkově jsme zařadili pacienty do věkových kategorií:

1. nejmladší věková skupina (19-40 let)
2. střední věková skupina (41-60 let)
3. starší věková skupina (61-93 let).

Pro průkaz infekce *Helicobacter pylori* se použilo: mikrobiologický kultivační postup, mikroskopický průkaz bakterie v bioptickém materiálu, jednoduchý rychlý ureázový test v biopsii sliznice žaludku. Kultivační test vykazuje nejvyšší specificitu, nevýhodou je však značná citlivost bakterie *Helicobacter pylori* ke kyslíku, což vyžaduje speciální podmínky odběru a transportu. Rychlý ureázový test je založen na intenzivní aktivitě ureázy (povrchový marker bakterie *Helicobacter pylori*). K histologickému ověření přítomnosti sliznice Barrettova jícnu se odebraly vzorky do zkumavek s 10% formalinem. Na průkaz pohárkových buněk bylo provedeno kromě barvení hematoxylinem eosinem také barvení alcianovou modří. Nově se používalo i barvení High Iron Diamine (HID) k průkazu produkce sulfomucinu.

### **Statistické zpracování:**

Materiál byl statisticky zpracován pomocí počítačového programu NCSS, byly použity deskriptivní statistika, t-test, Mann-Whitneyův test a chí-kvadrát test. Protože se jednalo o velký soubor pacientů (více než 500 nemocných), byla zvolena hladina významnosti  $\alpha = 0,01$ .

## Výsledky:

Z celkového počtu 11.276 endoskopicky vyšetřených pacientů byl Barrettův jícnen nebo podezření na něj zjištěno u 520 nemocných. Z tohoto celkového počtu bylo 348 mužů (67%) a 172 žen (33%), poměr muži : ženy je tedy 2:1. Při rozdělení podle věku bylo v první věkové skupině (19 – 40 let) 77 případů (15 %), ve skupině 41 – 60 let celkem 211 případů (40 %) a ve třetí věkové skupině (61 – 93 let) 232 případů (45 %). Základní charakteristiky souboru a grafické znázornění určitých souvislostí výsledků jsou shrnuty v tabulkách 1 – 6 a grafech 1– 4. Endoskopický nález BJ byl i histologicky potvrzen u 259 (50%). Skupinu suspektního Barrettova jícnu tvořilo 261 (50%) pacientů.

Na refluxní obtíže se stěžovalo 163 pacientů (31%), 71 osob (13,6%) se stěžovalo pouze na pyrózu, 92 (17,7%) i na regurgitaci, pouze na dysfagii a odynofagii 20 (4%), jiné dyspeptické obtíže udávalo 190 (37%) a 147 (28%) bylo s necharakteristickými obtížemi nebo zcela bez obtíží.

V naší studii jsme testovali souvislost mezi Barrettovým jícnem, rozvojem jeho komplikací a mezi faktory, které jsme považovali za rizikové (kouření cigaret, konzumace alkoholu, obezita, léčba nesteroidními antiflogistiky, infekce *Helicobacter pylori*, hiátová hernie a věk). Infekce *Helicobacter pylori* byla zjištěna u 168 (32 %) vyšetřených, z toho 93 (56%) ve skupině potvrzeného Barrettova jícnu, tedy “klasického” Barrettova jícnu. U 265 (51%) vyšetřených nebyla potvrzena HP infekce a v 87 (17%) nebyl status HP vyšetřen.

Kouření cigaret v souboru jsme rozdělili do 3 skupin: pacienti chronicky kouřící, bývalý kuřáci (minimálně 1 rok před stanovením diagnózy BJ) a celoživotně nekuřáci. Chronické kouření cigaret událo 164 (32%) případů, 67 bývalých kuřáků (13%) a 151 nekuřáků (29%). Zjištěna byla konzumace alkoholu u 228 případů, tedy ve 44%, u 193 (37%) nebyla dopátrána a pouze 99 pacientů (19%) udalo, že abstínuje. U 139 (27%) případů zjištěna obezita s BMI od 30, u 141 (27%) nepopsána tělesná hmotnost- 95 (27%) mužů a 43 ženy (25%). U 124 (24 %) nemocných byl zaznamenán anamnestický údaj užívání nesteroidních antiflogistik a/nebo kyseliny acetylosalicylové. Axiální hiátová hernie byla diagnostikována u 297 osob (57 %), z toho u 204 mužů a 93 žen. V případě klasického 57 Barrettova jícnu (dlouhý segment potvrzeného Barrettova jícnu) byla hiátová hernie přítomná v 44 (79%) a 162 (63%) všech potvrzených BJ, tedy s krátkým a dlouhým segmentem.

Komplikace se vyskytly nejčastěji ve třetí věkové skupině (61 – 93 let): vřed 10/232 (4 %), krvácení 2/232, stenóza 5/232, dysplázie 20/232 (9 %) a adenokarcinom 18/232 (7 %). První věková skupina (19 – 40 let) byla komplikacemi postižena nejméně: vřed 0/77, krvácení 0/77, LG dysplázie 4/77 (5 %) a adenokarcinom 2/77 (2,6 %). Těm oběma nemocným z nejmladší

věkové skupiny postiženým adenokarcinomem (1 intramukosálním a 1 invazivní V kategorie dle revidované Vídeňské klasifikace) bylo v době diagnózy 36 a 39 let.

Po sestavení kontingenčních tabulek byl zkoumán vztah axiální hiátové hernie a komplikací Barrettova jícnu. Vzhledem k vředům a nízkému stupni dysplázie se jedná o vztah závislý ( $p < 0,01$ ), k vzniku adenokarcinomu byl vztah nezávislý ( $p > 0,01$ ) a k vzniku dalších komplikací se nelze vyjádřit pro menší počet případů než 10 u každé komplikace jak uvedeno v tab.9. I klinické příznaky byly přítomné u pacientů s hiátovou hernií více než u pacientů, kteří hiátovou hernia neměli (graf 4.).

Zvláštní pozornost byla věnována vztahu počtu odebraných biopsií a histologicky potvrzenou diagnózou Barrettova jícnu. U histologicky potvrzeného Barrettova jícnu bylo odebráno v průměru 5,5 biopsií (medián 5,5), u suspektního Barrettova jícnu to bylo v průměru 2,5 biopsií (medián 2,5). Opět byla sestavena kontingenční tabulka. Jako jedna klasifikace byl použit výsledek histopatologického vyšetření (který mohl být pozitivní nebo negativní). Jako druhá klasifikace byl použit počet bioptických vzorků. Byla testována hypotéza nezávislosti klasifikací proti alternativě, že počet bioptických vzorků ovlivňuje výsledek histopatologického vyšetření. Vzhledem k hodnotě  $p < 0,01$  byla potvrzena statistická závislost.

**Tab. 4.:** Základní charakteristika 520 nemocných s potvrzeným nebo suspektním Barrettovým jícnem.

<b>Ukazatel</b>	<b>Histologicky potvrzen</b>	<b>Suspektní BJ</b>	<b>Dlouhý segment</b>	<b>Krátký segment</b>
<b>Celkový počet</b>	259 (50%)	261 (50%)	64 (12%)	456 (88%)
<b>Počet žen</b>	78	94	19	153
<b>Počet mužů</b>	181	167	45	303

**Tab. 5.:** Přehled komplikací v obou případech, jak potvrzeném Barrettově jícnu, tak i suspektním Barrettově jícnu.

<b>Ukazatel</b>	<b>Celkem</b>	<b>Potvrzen BJ</b>	<b>Susp. BJ</b>	<b>Dlouhý seg.</b>	<b>Krátký seg.</b>
<b>Vřed</b>	18 (3,5)	16	2	9	9
<b>Krvácení</b>	5 (0.96%)	3	2	2	3
<b>Stenóza</b>	9 (2%)	5	4	5	4
<b>LGD</b>	30 (6%)	28	2	17	13
<b>HGD</b>	7 (1.3%)	6	1	5	2
<b>Adenokarcinom</b>	24 (4.6%)	17	7	16	8

**Tab. 6.:** Přehled přítomnosti rizikových faktorů v souboru 520 pacientů

<b>Ukazatel</b>	<b>Celkem</b>	<b>Potvrzen BJ</b>	<b>Susp. BJ</b>	<b>Dlouhý seg.</b>	<b>Krátký seg.</b>
<b>Hiátová hernie</b>	301 (58%)	164	137	47	254
<b>Infekce HP</b>	168 (32%)	93	75	11	157
<b>Kouření cig.</b>	164 (32%)	88	76	11	153
<b>Alkohol</b>	228 (44%)	117	111	20	208
<b>Obezita</b>	138 (27%)	73	65	15	123
<b>NSAIDs</b>	124 (24%)	65	59	11	113

**Tab. 7.:** Přítomnost komplikací dle věkového a pohlavního seskupení

Ukazatel	Vřed	Krvácení	Stenóza	Dysplazie (LGD)	Dysplazie (HGD)	Adenokarcinom
1.věk.skupina ženy	0	0	0	1	0	0
1.věk.skupina muži	0	0	0	3	0	2
2.věk.skupina ženy	2	1	0	3	0	2
2.věk.skupina muži	6	2	4	9	1	2
3.věk.skupina ženy	3	0	0	2	0	2
3.věk.skupina muži	7	2	5	12	6	16

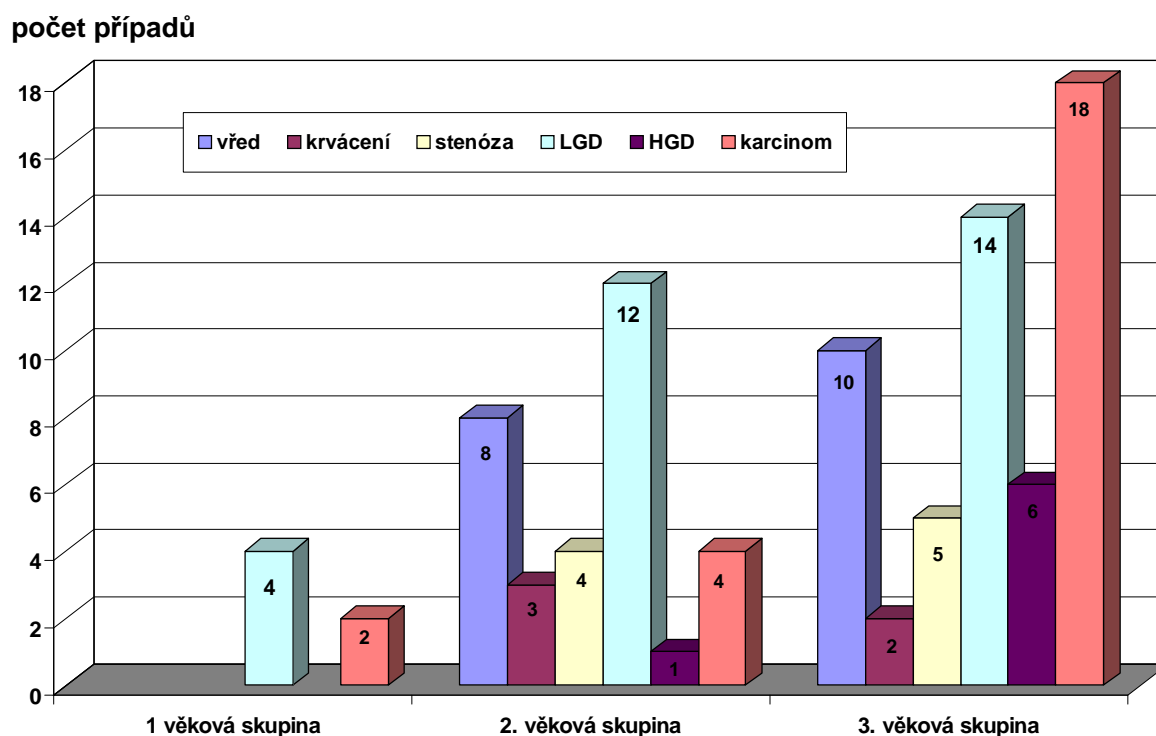
**Tab. 8.:** Přehled vztahu rizikových faktorů ke komplikacím

Ukazatel	Vřed	Krvácení	Stenóza	Dysplazie (LGD)	Dysplazie (HGD)	Adenokarcinom
Hiátová hernie	17 (94%)	2 (40%)	6 (67%)	21 (70%)	5 (71%)	13 (54%)
Infekce HP	5 (28%)	2 (40%)	0	8 (27%)	3 (43%)	7 (29%)
Kouření cigarette	6 (33%)	3 (60%)	4 (44%)	8 (27%)	3 (43%)	7 (29%)
Alkohol	8 (44%)	4 (80%)	5 (56)	12 (40%)	5 (71%)	11 (46%)
Obezita	6 (33%)	1 (20%)	2 (22%)	8 (27%)	2 (28%)	4 (17%)
NSAIDs	1(6%)	1 (20%)	1 (11%)	5 (17%)	1 (14%)	1 (4,5%)

**Tab. 9:** Statistická hladina významnosti vztahu hiátové hernie k vzniku komplikací  
Barrettova jícnu

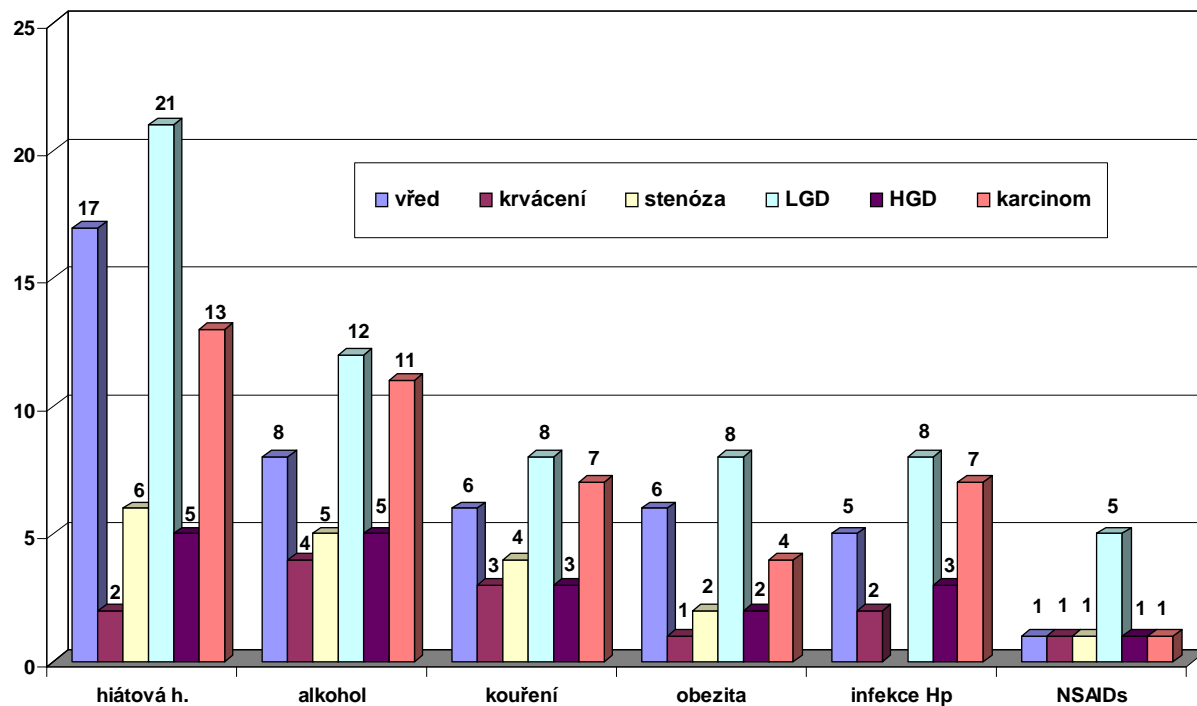
Komplikace	Výskyt v souboru	Výskyt u pacientů s Hiátovou hernií	Hladina významnosti
Vřed	18/520	17 (94%)	P < 0.01
Krvácení	5/520	2 (40%)	Nelze
Stenóza	9/520	6 (67%)	Nelze
LGD	30/520	21 (70%)	P < 0.01
HGD	7/520	5 (71%)	Nelze
Adenokarcinom	24/520	13 (54%)	P > 0.01

**Graf 1.:** Prezentace komplikací ve věkových skupinách



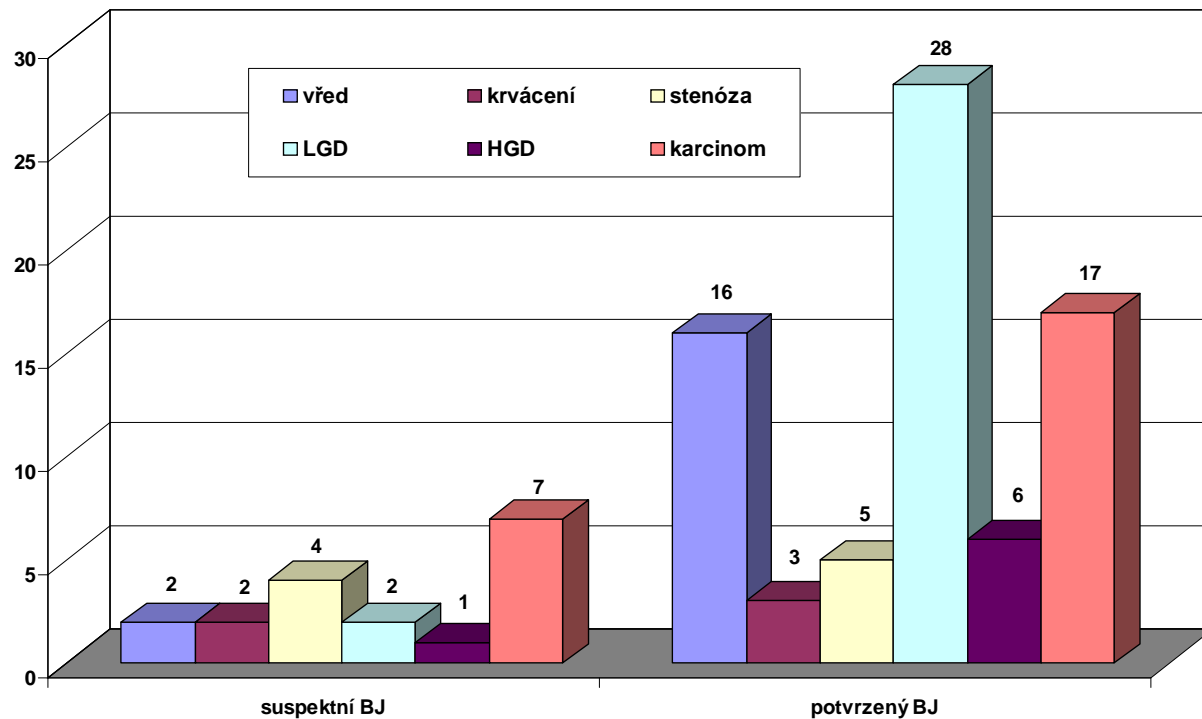
**Graf 2:** Vliv rizikových faktorů na výskyt komplikací

**případy s komplikacemi**



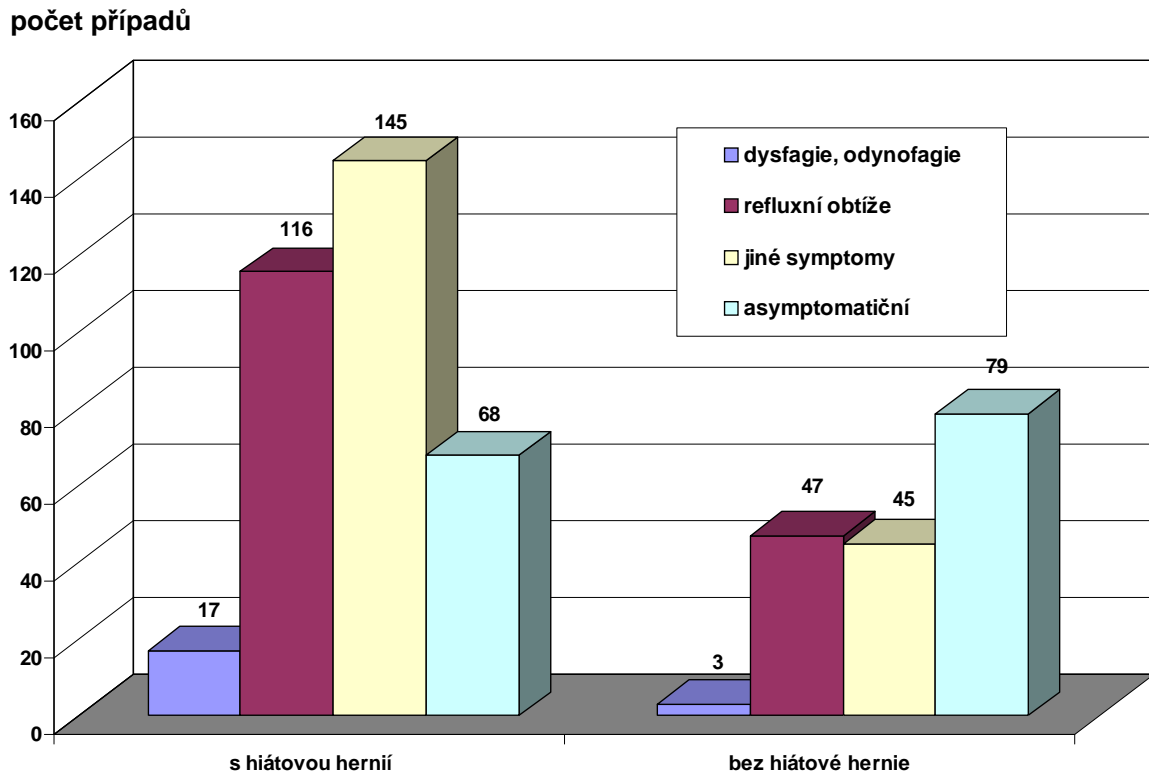
**Graf 3:** Prezentace komplikací v případech suspektního a potvrzeného BJ

**počet případů**





**Graf č. 4.:** Vztah hiátové hernie k přítomnosti klinických obtíží



## Laboratorní část

### Sestava nemocných a metodika:

Během naší studie jsme zavedli metodiku ex - vivo in - vitro kultivací bioptických vzorků ke stanovení m-RNA pro TNF-alfa polymerázovou řetězovou reakcí. Ex vivo in vitro kultivace bioptických vzorků Barrettovy sliznice byla provedena u 5 případů s potvrzeným Barrettovým jícnem, 4 s dlouhým segmentem s komplikacemi (1 případ intramukosálního karcinomu a 3 případy s vředem) a 1 s krátkým segmentem bez komplikací. Bioptické vzorky Barrettovy sliznice byly za sterilních kautel ihned po odběru umístěny do mikrokumavek s médiem RPMI 1640, které je obohaceno 10% telecím fetálním sérem (FCS) a transportovány do laboratoře. Před stanovením hmotnosti byly bioptické vzorky v laboratoři jednu hodinu promývány médiem RPMI. Inkubace proběhla 23 hodin při teplotě 37°C v atmosféře CO<sub>2</sub>. Cytokiny jsou v supernatantu stanoveny pomocí sandwichové enzymoimunoanalýzy [26]. Hladina m-RNA pro TNF- $\alpha$  byla stanovena metodou PCR.

### Výsledky:

Ve všech případech byly odebrány bioptické vzorky ze 4 lokalit (antrum a tělo žaludku, Barretova sliznice a normální jícnová sliznice). Byla zjištěna hmotnost vzorků, kvalita i kvantita RNA v každém vzorku. Kontrola reverzní transkripce provedena PCR  $\beta$ -aktinu, která byla pozitivní ve všech vzorcích. Kvantita RNA v Barrettově jícnu se lišila od případu k případu, 673.9 mg/l u pacienta s intramukosálním karcinomem, 18.4 mg/l u pacienta bez komplikací, v průměru 180 mg/l u 2 pacientů s vředem a 27.3 mg/l u dalšího pacienta s vředem. Přehled výsledků všech vzorků je vyjádřen v tabulkách 10 a 11.

**Tab.10.:** Presentace kvantity RNA pro TNF- alfa v různých tkáních 5 mužů.

<b>Případ</b>	<b>Věk</b>	<b>Kvantita RNA v <math>\mu</math>g/ml v BJ</b>	<b>Kvantita RNA v <math>\mu</math>g/ml v antru</b>	<b>Kvantita RNA v <math>\mu</math>g/ml v těle žaludku</b>	<b>Kvantita RNA v <math>\mu</math>g/ml v jícnu</b>
<b>1</b>	78	673,9	267,1	241,5	69,7
<b>2</b>	57	198,9	322,6	461,7	131,1
<b>3</b>	72	27,3	465,9	31,7	3,1
<b>4</b>	56	18,4	74,0	33,4	87,8
<b>5</b>	80	167,3	91,1	595,0	266,9

**Tab. 11.:** Prezentace výsledku PCR pro TNF-alfa pouze v BJ.

<b>Případ</b>	<b>PCR pro TNF-<math>\alpha</math> v BJ</b>	
	<b>Kopie/ml</b>	<b>Kopie/ml/10 mg tkáně</b>
<b>1</b>	46 510	34 198,5
<b>2</b>	21 330	24 238,6
<b>3</b>	860	1 592,6
<b>4</b>	11 440	35 750,0
<b>5</b>	13 690	624 000,0

## ***Diskuse:***

### **Diskuze analytické části:**

Barrettův jícen je významným zdravotnickým problémem. Je prekancerózou u pacientů s refluxní chorobou jícnu trvající déle než 15 let. Předpokládá se, že při 10 % prevalenci refluxní choroby jícnu je vznikem adenokarcinomu jícnu ohroženo až 10 % nemocných s refluxní chorobou, tedy až 1 % populace.

Prevalence a incidence adenokarcinomu jícnu v Evropě, USA a Kanadě trvale stoupá. Incidence adenokarcinomu v USA v r. 1990 stoupla 3x ve srovnání s r. 1978. Mortalita se zvyšuje v posledních 25 letech, např. v Nizozemí 3x ve srovnání let 1970 a 1994. Odhaduje se, že přibližně 75 % adenokarcinomů jícnu pochází z BJ, který je delší než 2 - 3 cm a zbylých 25 % z BJ s krátkým segmentem.

Prevalence Barrettova jícnu 4.6 v našem souboru rozhodně má být součástí další multicentrické studie v České republice k zjištění prevalence celostátní.

Prevalence Barrettova jícnu v České republice není známa, však dle nejnovějších informací z ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s národním onkologickým registrem ČR z roku 2002, byla incidence zhoubných novotvarů jícnu bez ohledu na histologickém rozčlenění 409 mužů, tedy 1,3% (tj. 8.2 na 100 000 mužů) a 56 žen, tedy 0.2% (tj. 1,1 na 100 000 žen). Úmrtnost na zhoubné novotvary jícnu v ČR dle stejného zdroje z roku 2002 představuje 2.1% zemřelých mužů a 0.5% zemřelých žen. V naší retrospektivní analýze jsme Barrettův jícen nebo podezření na něj zjistili u 520 pacientů (4,6 %) z celkového počtu 11.276 endoskopicky vyšetřených osob v průběhu 10-ti let. Literární údaje o prevalenci Barrettova jícnu se značně liší nejen geograficky, ale také z důvodu odlišné metodiky výběru pacientů a způsobu jejich vyšetřování. Například ve Finské endoskopické studii byla zjištěna prevalence Barrettova jícnu 2,5 %, v Itálii 7,8 %, v Kanadě 6,3 %, ve Švédsku 1.6% generální populace a v USA podle jedné ze studií dokonce 25 % (ze 119 vyšetřených asymptomatických osob).

Ve shodě s literaturou je v naší studii výskyt Barrettova jícnu tak i jeho komplikací vyšší ve vyšším věku. Tento údaj je ve shodě i s informací o incidenci novotvarů jícnů v ČR z roku 2002 dle ÚZIS.

Adenokarcinom v našem 10-letém souboru představoval 4.6 % (tj. 24 případů) a incidence novotvarů jícnu v Královéhradeckém kraji dle ÚZIS z roku 2002 byla 1.3% (tj. 22 případů) všech diagnostikovaných novotvarů.

Prevalence infekce Hp v české republice dle jedné studie našeho pracoviště je 41%.

Použitím kontingenčních tabulek a původně i Bayesova vzorce pravděpodobnosti nám nevyšla přímá souvislost mezi Barrettovým jícnem a infekcí Hp. Jak jsme již v úvodu uvedli, přítomnost infekce Hp je spíše protektivním faktorem proti vzniku Barrettova jícnu. Cremonini svou meta analýzou 14 case control studií a 10 klinických experimentálních studií, prokázal signifikantní asociaci mezi nepřítomností infekce H.pylori a symptomy refluxní choroby jícnu, dále pozitivní asociaci mezi anti-H. pylori terapií a výskytem jak de novo tak i exacerbace refluxní choroby jícnu.

Proti tomuto tvrzení se postaví už jedna z posledních studií publikována v únoru 2006. Stejným způsobem se analyzovaly další rizikové faktory vzniku Barrettova jícnu ( konzumace alkoholu, kouření cigaret, obezita a abusus nesteroidních antiflogistik). Kromě použití NSAIDs šlo o rizikové faktory pro vznik Barrettova jícnu.

V současnosti kouří cigarety 29% dospělé populace ( starších 15 let) v České republice.

V našem souboru bylo aktivních kuřáků 32% a když vyloučíme případy s nezjištěným údajem o kouření (222 pacientů, tj. 44% souborů) stoupne procento kuřáků na 44%.

Dle BMI bylo v našem souboru celkem 27% pacientů obézních, 27% mužů a 25% žen, jenže to není konečný procento obezity v souboru, protože údaj o tělesné hmotnosti chyběl u dalších 27% pacientů. Obezita je popsána jako rizikový faktor pro Barrettova jícnu v mnoha studiích. Jako dispenzarizovaného pacienta jsme považovaly každý opakovaně na našem pracovišti vyšetřený případ a každý, komu bylo doporučeno kontrolní endoskopické vyšetření vzhledem k nálezů. Takových případů bylo 261, což představuje 50 procent souboru. Mezi dispenzarizovanými pacienty došlo k rozvoji adenokarcinomu pouze u 4 pacientů, zatímco celkem v našem souboru bylo 24 případů s karcinomem. U jednoho z nich proběhla po částech mukosektomie a poslední histologická kontrola bez nálezů maligních buněk. 2 případy byly řešeny chirurgicky a následnou chemoterapií a jsou sledováni nadále na onkologickém pracovišti. Chirurgické řešení kontraindikováno u 1 pacienta a léčen chemoterapeuticky a je nadále v onkologickém registru a dispenzarizaci. Celkem 20 případů s adenokarcinomem distálního jícnu na podkladě Barrettovy sliznice bylo diagnostikováno při prvním endoskopickém vyšetření na našem pracovišti a z toho počtu je nadále sledováno po různých léčebných procedurách na onkologickém pracovišti naší nemocnice pouze 6. K letálnímu exitu došlo ve 2 případech. O dalších 12 pacientech s adenokarcinomem nejsou z různých důvodů dostupné informace o dalším průběhu onemocnění. Vznikem low grade dysplázie se zkomplikovalo v průběhu dispenzarizace 20 případů a vznikem high grade dysplázie 4 pacientů. Procento jak adenokarcinomu tak i rozvoje různých stupňů dysplazií

v souboru nepředstavuje prevalenci výskytu této malignity a jejích předcházejících kondicí v našem regionu, protože šlo ve velkém počtu případů zde pouze o konziliární vyšetření pro jiná pracoviště. Toto tvrzení platí i pro výskyt dalších komplikací v našem souboru (vřed, krvácení, stenóza). Až 92 případů dispenzarizovaných bylo ze skupiny pacientů se suspektním Barrettovým jícnem (tedy pouze endoskopická léze histologicky nepotvrzena). Přesto i v této skupině je již 5 pacientů sledováno pro adenokarcinom a 3 pro nízký stupeň dysplázie.

Pro správné rozpoznání Barrettova jícnu je rozhodující endoskopické vyšetření. Podle doporučení americké gastroenterologické společnosti, vyžaduje diagnóza Barrettova jícnu endoskopický a histologický průkaz specializované intestinální metaplázie. V naší sestavě pacientů s endoskopickým nálezem typickým pro Barrettův jícen, byla histologická verifikace toho typu metaplázie pouze u poloviny pacientů. Tento náš nález je ve shodě jinými studiemi, které ukazují ještě slabší nebo stejnou korelaci mezi endoskopickým nálezem a histologickým průkazem přítomnosti intestinální metaplázie v bioptických vzorcích a to ve 20-50%.

Navíc k diskrepanci mezi endoskopickou a histologickou diagnózou Barrettova jícnu, Meining nedávno demonstroval v jedné multicentrické prospektivní studii 929 pacientů, že reprodukovatelnost předpokládané endoskopické nebo histologické diagnózy Barrettova jícnu při dalším sledování je rovněž nízká. Dle této studie pouze ve 10-20% pacientů s endoskopickým nebo histologickým podezřením na Barrettův jícen byla pevně ustanovena diagnóza (tedy jak endoskopicky tak i histologicky) Barrettova jícnu za 2.5 roku dispenzarizace.

Co je příčinou této diskrepance? Inkompletní intestinální metaplázie nemusí být v Barrettově jícnu difúzní a nemusí proto být v některých bioptických vzorcích zachycena (hlavně u krátkých segmentů). S vyšším počtem odebraných bioptických vzorků však stoupá pravděpodobnost pozitivního histologického průkazu Barrettova jícnu. Toho názoru je rovněž Endlicher po své studii 474 pacientů s Barrettovým jícnem.

To zdůrazňuje význam adekvátního bioptického odběru, ale klinická praxe se významně liší z doporučení různých dispenzarizací. Retrospektivní analýza současného sledování pro Barrettův jícen odhalila, že čtyř-kvadrant biopsie jsou odebrány pouze ve 32% případů, navzdory uznání hodnoty a důležitosti této metody.

Rozsáhlý odběr bioptických vzorků je však časově náročný, není velmi proveditelný a spojený s diskomfortem pacienta.

V naší sestavě pacientů byl významný rozdíl ve výskytu komplikací (včetně adenokarcinomu) u osob, u kterých byl Barrettův jícn potvrzen histologicky, a u pacientů, u kterých byla suspekce vyslovena na základě endoskopie, ale nebyla ověřena histologicky. Jenže i ve skupině suspektního Barrettova jícnu se nacházely i nejobávanější komplikace (adenokarcinom distálního jícnu).

Nálezu hiátové hernie byla věnovaná velká pozornost v naší sestavě pacientů, protože se statisticky prokázala její role ve vzniku Barrettova jícnu, jeho komplikací, ale i ovlivnění kvality života pacientů s Barrettovým jícnem. V naší sestavě, nález axiální hiátové hernie představoval statisticky významně vyšší riziko pro rozvoj dysplázie a pro následný vznik adenokarcinomu (jako komplikace Barrettova jícnu), jak je tomu podle jiných studií. Hiátová hernie napomáhá refluxu tím, že snižuje evakuační, resp. očištnou schopnost terminálního jícnu, a umožňuje tak delší kontakt refluxátu se sliznicí terminálního jícnu a vytváří rezervoár pro žaludeční obsah. Zatímco se projevíly refluxní obtíže v našem souboru celkem u 163 pacientů, hiátová hernie byla prokázána u 116 z nich (tj. 71%). 17 pacientů ze 20 (tj. 85%), kteří měli polykací obtíže, mělo hiátovou hernii. Na jiné dyspeptické obtíže se stěžovalo celkem v našem souboru 190 lidí a z nich mělo diagnostikovanou hiátovou hernii 145 (tj. 76%). Naopak v případě asymptomatických pacientů (tj. 147 případů) bylo procento pacientů s hiátovou hernií menší (46%). Asymptomatických pacientů s Barrettovým jícnem se světově udává kolem 25%(73) , v našem souboru je téměř stejné 28%.

Tento procentuální rozbor přítomnosti klinických příznaků u pacientů se a bez hiátové hernie potvrzuje naše domněnka, že hiátová hernie představuje klíčový faktor a spouštěcí mechanismus celé problematiky jak je rovněž znázorněno graficky

Význam hiátové hernie v multifaktoriální patofyziologii refluxní choroby jícnu, je dlouho prohlášený na základě její vysoké prevalence a asociace s reflexní ezofagitidou a Barrettovým jícnem.

Kromě toho, tvrdí se, že pacienti s hiátovou hernií se stěžují na pyrózu a regurgitaci jídla více než pacienti bez hiátové hernie, dokonce i v nepřítomnosti ezofagitidy a jsou ve velké řadě méně citliví na antisekreční terapii.

Termínu suspektní Barrettův jícn, který jsme používali, odpovídá později ve světové literatuře používaný termín (endoskopicky suspektní ezofageální metaplazie ESEM).

### **3.2. Diskuze laboratorní části:**

Na našem pracovišti se podařilo zavést metodu ex vivo in vitro kultivace bioptických vzorků a jejich zpracování na biochemickém ústavě ke stanovení nejen cytokinů, ale do budoucna i různých biomarkerů buněčných změn.

Přes pozorované odlišnosti ve kvantitě m-RNA pro TNF- $\alpha$  ve vzorcích vykultivovaných na našem pracovišti, nelze konstatovat určitý závěr. Jde o velmi malý počet studovaných případů. Zůstává stanovení hladiny TNF-alfa a jeho role v patogenezi BJ a jeho komplikací pro nás předmětem dalšího výzkumu.

Jedna studie zkoumala expresi nukleárního faktoru transkripce NF- $\kappa$ B a prozánětlivých cytokinů IL-8 a IL-1 $\beta$  v jícnu u skupiny pacientů s refluxní esofagitidou, Barrettovým jícnem a esofageálním adenokarcinomem. Prozánětlivé cytokiny IL-8 a IL-1 $\beta$  byly elevované v případech esofagitidy a Barrettovy tkáně a významně elevované v případech adenokarcinomu. Aktivace NF- $\kappa$ B byla nefrekventovaná u esofagitidy, ale vysoká v Barrettově jícnu a adenokarcinomu. Asociace aktivace NF- $\kappa$ B s nadregulací cytokinů byla evidována jen u pacientů s adenokarcinomem. Tyto předpoklady mohou hrát důležitou roli v vzniku BJ a tumorogeneze. Inhibice dráhy NF- $\kappa$ B/prozánětlivé cytokiny může být důležitým cílem pro budoucnost strategií chemoprevence.

Další známá studie role cytokinů v patogenezi a vývoji BJ vyšla s konstatováním, že hladiny TNF alfa jsou elevovány během vývoje Barrettova jícnu a že TNF-alfa může regulovat úroveň beta-cateninem zprostředkované transkripce onkogenu v gastrointestinální tkáni a metaplasmatu.

### **Závěr:**

#### **Závěr retrospektivní klinické části:**

- Na základě analýzy 18.276 ezofagogastroskopií, provedených u 11.276 pacientů (v období 1994 – 2004), jsme potvrdili, že Barrettův jícen a jeho komplikace představují závažný zdravotní problém.
- Pro diagnózu Barrettova jícnu je rozhodující endoskopické rozpoznání zkušeným gastroenterologem. I v případech endoskopické identifikace Barrettova jícnu, kdy histologicky nebyla zjištěna inkompletní intestinální metaplazie, se vyskytly závažné

komplikace, včetně adenokarcinomu. Proto je třeba dispenzarizovat i nemocné, kteří mají Barrettův jícen identifikovaný endoskopicky, ale nepotvrzený histologicky.

- Histologická verifikace Barrettova jícnu se zvyšuje s vyšším počtem odebraných biopsií.
- Překvapivě málo pacientů s Barrettovým jícnem (31 %; 163/520) mělo typické refluxní obtíže – pyrózu a/nebo regurgitaci žaludečního obsahu do jícnu.
- Hiátová axiální hernie představuje významný rizikový faktor jak pro Barrettův jícen, tak i pro jeho komplikace.
- Nepotvrdili jsme, že by infekce *Helicobacter pylori* představovala protektivní faktor proti vzniku adenokarcinomu jícnu v terénu Barrettova jícnu (29 % nemocných s adenokarcinomem mělo prokázanou aktuální infekci *Helicobacter pylori*).
- Užívání nesteroidních antiflogistik v naší sestavě nebylo spojeno s nižším výskytem adenokarcinomu jícnu u nemocných s Barrettovým jícnem.
- Adenokarcinom jícnu se významně častěji vyvinul u pacientů s dlouhým segmentem (25 %; 16/64) ve srovnání s krátkým segmentem (2 %; 8/456) Barrettova jícnu.

### **Závěr laboratorní experimentální části**

Byla zavedena metodika ex-vivo in-vitro kultivace bioptických vzorků sliznice jícnu jako východisko pro další výzkum Barrettova jícnu v budoucnosti.

### **Základní literatura:**

1. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Gastric surgery is not a risk for Barrett's esophagus or esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1281–5.
2. Bureš J: Barrettův jícen ( 269 – 271). In: Bureš J, Horáček J: *Základy vnitřního lékařství*. Praha: Galén, 2003.
3. Cameron A.J.: Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis. Esophagus*, 2002, 15, č. 2, 106 – 8.
4. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol.* 1999 Aug;94(8):2054-9.
5. Cameron A, Kamath P, Carpenter H. Barrett's esophagus: the prevalence of short and long segments in reflux patients [abstract]. *Gastroenterology* 1995; 91: A65.
6. Canto MI. Vital staining and Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endoscopy*, 49, 1999, 3, S12 - S16.



7. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric Cardia. *J Am Med Assoc.* 1995;247:474-7.
8. Dvorakova K, Payne CM, Ramsey L, Bernstein H, Holubec H, Chavarria M, Bernstein C, Sampliner RE, Riley C, Prasad A, Garewal H. Apoptosis resistance in Barrett's esophagus: ex vivo bioassay of live stressed tissues. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):424-31.
9. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Muller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677.
10. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2002, 122, 6, 1569-91.
11. Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, Hayden CW, Camargo L, Wendel CS, Garewal HS. Failure of oesophageal acid control in candidates of Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:597-602.
12. Gerson LB, Schetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*, 2002, 123, 2, 461-7.
13. Gordon C., J.Y. Kang, P.J. Neild, J.D. Maxwell.: The role of the hiatus hernia in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Oct 1;20(7):719-32. Review.
14. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H. et al. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a prospective study with enhanced magnification endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 584-589.
15. Grade A, Pulliam G, Johnson C. et al. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol.* 1997, 92, 2040 – 2043.
16. Kamberoglon DK, Sava SC. Prevalence and risk factors associated with specialized intestinal metaplasia at gastroesophageal junction. *Hepato-Gastroenterology* 2002, 49, 46, 995-8.
17. Lambert R, Rey JF, Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy* 2003; 35: 437-45.
18. Lambert R, Sharma P. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France, 11 - 12 2004, *Endoscopy* 2005; 37: 879-920.
19. Lukáš K, Bureš J, Drahoňovský V, Hep A, Jirásek V, Mandys V, Martínek J, Richter P, Štrosová A., Dítě P, Duda M. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.* 2003, 57, 1, 23 – 29.
20. Lukáš M, Donoval R, Bortlík M. Medikamentózní terapie refluxní choroby jícnu. *Farmakoterapie.* 2005,4, 367-73.

21. Martínek J, Kužela L, Špičák J, et al. The clinical influence of *Helicobacter pylori* effective acid suppression-implications for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:979–90.
22. Meining A, Ott R, Becker I, Hahn S, Muhlen J, Werner M, Hofler H, Classen M, Heldwein W, Rosch T. The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only--what is the clinical significance? *Gut*. 2004 ;53(10):1402-7
23. Mueller J, Werner M, Stolte M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J Surg*. 2004 ;28(2):148-54.
24. Murray I, Watson P. Risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus, population based study. *Brit. Med. J.*, 2003, 327, 7414, 534-5.
25. Neuman CS, Igbal TH, Copper BT. Long term continuous omeprazole treatment of patients with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:451-454.
26. O'Riordan JM, Abdel-latif MM, Ravi N, McNamara D, Byrne PJ, McDonald GS, Keeling PW, Kelleher D, Reynolds JV. Proinflammatory Cytokine and Nuclear Factor Kappa-B Expression along the Inflammation–Metaplasia–Dysplasia–Adenocarcinoma Sequence in the Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology* 2005 ;100(6):1257-64.
27. Pera M. Trends in incidence and prevalence of specialized intestinal metaplasia. Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J. Surg.*, 2003, roč. 27, č. 9, s. 999-1008.
28. Ponchon T. Endoscopic mucosal resection. *J. Clin. Gastroenterol.*, 32, 2001: 6-10.
29. Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, Nemlander AT, Ramo OJ, Farkkila MA, Kivilaasko EO. Treatment of Barrett's oesophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Ann Surg* 1998;227:40-44.
30. Sampliner RE. Managing Barrett's esophagus: What is new in 2005? *Disease of the esophagus* 2005;18; 17-20.
31. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
32. 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(5):1392-9.
33. Sharma P. Magnification endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. May 2005, 61,3.
34. Shirivani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000; 118:487-496.

35. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryre B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:5767-5772.
36. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *New Engl. J. Med.* 2002, 346, 11, 836-842
37. Takao Endo et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy.* March 2002, 55,6.
38. Terano, A., Morita, K., Nakamura, T.: Barrett's esophagus. *J. Gastroenterol.*, 2002, 37, 9, 685-90.
39. Tigges H, Fuchs KH, Maroske J, Fein M, Freys SM, Muller J, Thiede A. Combination of endoscopic argon plasma coagulation and antireflux surgery for treatment of Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2001;5:251-259.
40. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, et al.: The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 months follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest. Endosc.*, 55, 2002: 149 – 156.
41. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, Vicari JJ, Goldblum JR, Perez-Perez GI, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2000 ,95(9):2206-11.
42. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 ;101(8):1900-20.

## **Přehled publikační činnosti autora:**

### **Původní články:**

- 1- Al-Tashi M, Bureš J, Rejchrt S, Kopáčová M, Široký M, Papík Z, Repák R, Tyčová V, Nožička J, Dědič K, Langr F, Bukač J, Douda T, Kupková B, Fejfar T, Tachecí I, Slezák L, Hůlek P. Barrettův jícen, výskyt a komplikace onemocnění v období 1994-2003. Česká a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie 2005; 59(2). 62 – 65**
- 2- Al-Tashi M., Rejchrt S., Kopáčová M., Tyčová V., Široký M., Repák R., Tachecí I., Douda T., Cyrany J., Fejfar T., Hůlek P., Bukač J., Bureš J. Hiatal hernia and Barrett's oesophagus: Impact on symptoms occurrence and complications. Čas. Lék. Čes., 2008, 147(11):564-8**
- 3- Cyrany J., Rejchrt S., Pintér M., Al-Tashi M., Bureš J. Očista tračnicku před koloskopickým vyšetřením. Folia Gastroenterol Hepatol 2008; 6 (3), 97-104
- 4- Jiri Cyrany, M.D.; Marcela Kopáčová, M.D., PhD; Stanislav Rejchrt, M.D., PhD; Václav Jirkovský, M.D.; Mohamed Al-Tashi, M.D.; Jan Bureš, Prof. Gastric arterial bleeding secondary to chronic occlusion of the splenic artery (with video), Gastrointestinal endoscopy (přijato k publikaci) (Impact Factor 7.367)

### **Přehledové články:**

- 1- Al-Tashi M, Krajina A, Sobotka L, Rejchrt S, Kopáčová M, Kupková B, Maňák J, Sedláček Z, Papík Z, Bureš J. Massive gastric bleeding from pseudoaneurysm of the arteria lienalis as a serious complication of pancreatic pseudocyst perforating to the stomach. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (4): 144 – 149.**
- 2- Al-Tashi M, Lojík M, Žáček P, Rejchrt S, Bureš J. Fatal gastrointestinal bleeding from an aortic pseudo-aneurysm in a patient with oesophageal perforation and Salmonella mediastinitis. Folia Gastroenterol Hepatol 2008; 6(3): 105-107**
- 3- Al-Tashi M., Rejchrt S, Bureš J. Barrettův jícen. Lék.zprávy LF UK Hradec Králové 2007; 52(4): 191-205.**

### **Abstrakta:**

Al-Tashi M, Bureš J, Rejchrt S, Kopáčová M, Široký M, Papík Z, Repák R, Tyčová V, Nožička J, Dědič K, Langr F, Bukač J, Douda T, Kupková B, Fejfar T, Tachecí I, Slezák L, Hůlek P. Barrettův jícen. Výskyt a komplikace onemocnění v období 1994 – 2004. Lék.zprávy LF UK Hradec Králové 2005;50(7–8):284–285

### **Přednášky:**

- 1- Al-Tashi M, Bureš J, Rejchrt S, Kopáčová M, Široký M, Papík Z, Repák R, Tyčová V, Nožička J, Dědič K, Langr F, Bukač J, Douda T, Kupková B, Fejfar T, Tachecí I, Slezák L, Hůlek P. Barrettův jícen výskyt a komplikace onemocnění v období 1994-2004. Hradecké gastroenterologické dny, 18.-19.3.2005
- 2- S.Rejchrt, J.Bureš, M.Al-Tashi, M.Kopáčková, M.Široký, Komplikace Barrettova jícnu, IV. Motilitní symposium 12.11.2004 v Brně

