

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

**MUDr. Mohamed Al-Tashi**

Disertační práce  
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

**Hradec Králové**

**2007**

## **Poděkování**

Chtěl bych touto cestou poděkovat přednostovi II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové panu prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc. za vytvoření podmínek pro vznik této práce.

Dále bych chtěl poděkovat svým přátelům a spolupracovníkům, kteří jsou spoluautory některých částí mé práce, nebo se podíleli na její přípravě či hodnocení výsledků. Jsou to Mgr. R. Bolehovská, ing., J. Bukač, M.S., Ph.D., MUDr. Jan Nožička, Ph.D., doc. MUDr. S. Rejchrt, Ph.D., MUDr. V. Tyčová, doc. MUDr. P. Živný, CSc.,

A na závěr, ale významem první v pořadí, patří poděkování mému školiteli prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. za laskavé vedení, cenné rady a metodickou pomoc v průběhu celého mého postgraduálního studia i při přípravě této disertační práce.

<b>Doktorand:</b>	MUDr. Mohamed Al-Tashi
<b>Pracoviště:</b>	Katedra interních oborů Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové II. interní klinika LFUK a FN v Hradci Králové
<b>Typ PGS studia:</b>	prezenční
<b>Obor:</b>	vnitřní nemoci
<b>Specializace:</b>	gastroenterologie
<b>Téma PGS práce:</b>	Barrettův jícn: prevalence a komplikace v 10-letím období
<b>Školitel:</b>	prof. MUDr. Jan Bureš, CSc. Katedra interních oborů LF UK
<b>Zahájení práce:</b>	říjen 2003
<b>Ukončení práce:</b>	červen 2007

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

# Obsah:

Strana:

<b>1.</b>	<b>Literární přehled současné problematiky</b>	
1.1	Úvod .....	7
1.2	Historické poznatky .....	8
1.3	Etiologie .....	9
1.4	Patofyziologie .....	10
1.5	Diagnóza .....	13
1.5.1	Endoskopie .....	14
1.5.2	Histologie .....	22
1.6	Epidemiologie .....	25
1.7	Komplikace .....	26
1.8	Rizikové faktory .....	30
1.9	Klinická manifestace .....	31
1.10	Léčba .....	33
1.10.1	Medikamentózní terapie .....	33
1.10.2	Endoskopická slizniční resekce .....	34
1.10.3	Antirefluxní chirurgická terapie .....	36
1.10.4	Experimentální léčebné postupy	
1.10.4.1	Aplikace energie do oblasti G-E junkce .....	44
1.10.4.2	Tepelná ablace .....	44
1.10.4.3	Elektrokoagulace .....	4
1.10.4.4	Fotodynamická terapie ( PDT).....	45
1.11	Skrining a dispenzarizace .....	40
<b>2.</b>	<b>Analytická retrospektivní část</b> .....	44
2.1	Sestava nemocných a metodika .....	44
2.2	Výsledky .....	49
2.3	Diskuse .....	53
2.4	Závěr .....	54
<b>3.</b>	<b>Část laboratorní</b> .....	55
3.1	Úvod .....	55
3.2	Sestava nemocných a metodika .....	55
3.3	Výsledky.....	5
3.4	Diskuse .....	57
4	Závěr .....	63
4.1.	Závěr retrospektivní klinické části	63
4.2.	Závěr laboratorní experimentální části	63
<b>5.</b>	<b>Literatura</b> .....	64

## **Seznam použitých zkratk:**

COX	–	cyklooxygenáza
HP	–	Helicobacter pylori
NK buňky	–	natural killers - přirození zabíječi
NSAID	–	nesteroidní antiflogistika
BMI	–	body mass index

# **1. Literární přehled současné problematiky.**

## **1.1. 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 dlaždicobunečný epitel jícnu), s následně histologicky potvrzenou inkompletní intestinální metaplasíí (kolonického typu). 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.

Prevalence Barrettova jícnu se udává mezi 1 – 10 % déletrvající (déle než 15 let) refluxní choroby jícnu. 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.

## 1.2. Historické poznatky

Britský chirurg Norman Barrett v roce 1950 popsal jícnu ve sdělení o nálezech chronického peptického vředu v jícnu a esofagitidě jako část předního střeva distálně od kricofaryngeálního svěrače pokrytou dlaždicobuněčným epitelem (that part of the foregut, distal to the cricopharyngeal sphincter, which is lined by squamous epithelium) [12]. První sdělení o stejném nálezu bylo v roce 1906 patologem Tilestonem [213]. I po Barrettově popisu převládal názor, že jde o tubulární část žaludku vytaženou do mediastina při vroze krátkém jícnu. Zmínka o přítomnosti pohárkových buněk byla publikována Boscherem a Taylorem v roce 1951 [19]. Skutečnost, že dříve popsaná postižená část trávicího traktu není žaludek, nýbrž jícnu byla uveřejněna teprve v roce 1953 britským chirurgem Allisonem a radiologem Johnstonem [1] a právě oni navrhovali pro tuto lézi používat název Barrettův vřed. Barrett doporučoval v roce 1957 pro tento nález termín „dolní jícnu vystlaný cylindrickým epitelem, [13], ale ani přitom nepsal jasně o tom, že tento cylindrický epitel je intestinálního charakteru. Přes určitou shodu názoru autorů píšících o Barrettově jícnu o spojení s těžkou refluxní esofagitidou a hiátovou hernií nechyběl ani názor o embryologickém vrozeném původu cylindrického epitelu [7].

Do roku 1976, kdy vyšla publikace Paulla, nebyla jednota v histologickém popisu Barrettova jícnu [147]. Paull popsal tři druhy epitelu v Barrettově jícnu: junkční (kardiacký), žaludečního fondu a zvláštní (inkompletní) typ intestinální metaplázie (IM), nazývaný specializovaný cylindrický epitel či specializovaná intestinální metaplázie (SIM). Tato SIM charakterizovaná přítomností pohárkových buněk sousedí s dlaždicobuněčným epitelem v nejproximálnější části cylindrické jícnové výstelky a má zřetelně jiný charakter než žaludeční sliznice. Poté zpravidla následuje junkční typ epitelu a v distálnější části jícnu pak epitel žaludečního fondu přecházející do normální sliznice žaludečního těla, někdy se však popisuje i mozaikovitě rozložení. Kardiacký a fundální typ Barrettova epitelu odpovídají svým normálním protějškům v žaludku až na mírný stupeň slizniční neuspořádanosti, glandulární atrofii a mírný zánět. Hlavním problémem výzkumníků v sedmdesátých letech byla falešně pozitivní diagnóza Barrettova jícnu. Nemocní s refluxní chorobou jícnu mají často brániční kýlu, která spolu se zánětlivými změnami zhoršují přesnost endoskopického určení kardiie. V případě, kdy endoskopista odebere biopsii z proximálního žaludku, kterou označí za biopsii z distálního jícnu, vzniká riziko falešně pozitivní diagnózy Barrettova jícnu. Ve snaze vyhnout se tomuto riziku, byli až do začátku osmdesátých let do studií s Barrettovým jícnem zařazováni pacienti se segmentem Barrettova jícnu dlouhým nejméně 2-5 cm, a tak se eliminovala nepřesnost

stanovení diagnózy Barrettova jícnu u pacientů s krátkým segmentem a hiátovou hernií. Důsledkem byla nedostatečná diagnostika pacientů s krátkým segmentem Barrettova jícnu.

K již známé souvislosti mezi Barrettovým jícnem a refluxní chorobou jícnu byla v sedmdesátých letech objevena souvislost mezi Barrettovým jícnem a adenokarcinomem distálního jícnu. Počáteční rozpory, zda dysplázie v jícnu vystlaném cylindrickým epitelem pochází z gastrického typu sliznice či z intestinální metaplázie, byly vyřešeny na přechodu osmdesátých a devadesátých let zjištěním, že riziko karcinomu spočívá ve specializované intestinální metaplázii. Přítomnost této metaplázie se tudíž stala rozhodující pro stanovení diagnózy Barrettova jícnu právě z důvodu výzkumu karcinogeneze.

Pro dnešní definici Barrettova jícnu je celosvětově akceptována verze americké gastroenterologické společnosti, která tvrdí, že Barrettův jícen je každá patrná změněná sliznice jícnu jakékoliv délky, s následně histologicky potvrzenou inkompletní intestinální metaplázií, (která je alespoň zčásti kolonického typu) po vyloučení metaplázie v kardií [26, 118, 161, 174].



### 1.3. Etiologie

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) [121]. 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 kardiie. 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 déletrvající a nekoordinované relaxace svěrače.

Proto, že Barrettův jícn 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 [31, 202]. K vysvětlení vzniku hiátové hernie jsou vysloveny tři hypotézy [191]:

Hypotéza 1: kongenitální, antirefluxní bariéra (dolní jícnový svěrač, diafragma a freno-esofageální vaz) se nevyvine vcelku, buď vývojovými anomáliemi nebo inkompletním gestačním obdobím (méně než 40 týdnů). Studie ukázaly, že hlavní příčina hiátové hernie u dětí je kongenitální a přetrvává do dospělosti u poloviny z nich [5, 44, 114].

Hypotéza 2: akutní traumatologická etiologie: antirefluxní bariera je permanentně narušena při utrpení traumata do břicha nebo do hrudníku náhlou silou, jako je dopravní nehoda, úder do břicha nebo nefyziologická stresová pozice (úpolová námaha). Z dvou případů (po auto-nehodě, při úpolové námaze) vedených jako důkaz pro tuto hypotézu, kde se objevily refluxní potíže po akutním traumatu, lze spekulovat, že to trauma bylo příčinou potíží [191].

Hypotéza 3: chronická traumatologická etiologie: zde se tvrdí, že denní režim stravy bez zbytků a pozice při defekaci v západních zemích přepokládají podstatný rizikový faktor

pro vznik hiátové hernie. Obtížná defekace tuhé stolice na vyšší toaletě vede k zvýšení nitrobřišního tlaku, který je standardním předpokladem vzniku hiátové hernie [31, 67, 114].

Závěrem těch hypotéz je, že až 90% refluxní choroby jícnu je způsobeno třetí hypotézou po hiátové hernii [31].

Familiární výskyt Barrettova jícnu je vzácný: refluxní choroba jícnu ukazuje familiární výskyt. Barrettův jícen se objeví v rodinách s vyšší prevalencí refluxní choroby jícnu, ale samotný Barrettův jícen jen v malém počtu rodin [32].

Etnický výskyt Barrettova jícnu: je daleko běžnější v bílé populaci. Riziko vzniku adenokarcinomu připadá také se stejným rozdílem [225].

## 1.4. Patofyziologie

Barrettův jícen je metaplastický proces, kdy jeden druh plně diferencovaných buněk je nahrazen jiným [219]. Metaplázie se projeví, když je epitel vystaven chronicky škodlivým faktorům (jako reflux kyseliny a solí žlučových kyselin), které poškodí dospělé buňky, když současně probíhá epiteliální hojení chybnou diferenciací nezralých proliferujících se buněk. Metaplastické cylindrické buňky jsou svým způsobem příznivou adaptací na chronický reflux a jsou více rezistentní vůči poškození refluxem než původní dlaždicové buňky [30, 87, 207, 214]. Představují však predispozici pro vývoj adenokarcinomu [133]. Není stále jasné to, proč jen u menšiny pacientů s refluxní chorobou jícnu dochází ke vzniku Barrettova jícnu. Jedna aktuální studie [196] (z University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas) naznačuje, že esofageální dlaždicobuněčný epitel těchto pacientů je náchylný ke zhojení metaplázií spíše než regenerací více dlaždicových buněk. Byla vyšetřena odpověď extracelulární regulované kinázy [(ERK)1/2]. Jedná se o enzym zapojený do stimulované buněčné proliferace po kyselé expozici jícnové sliznice u pacientů s refluxní chorobou jícnu s Barrettovým a bez Barrettova jícnu. Bylo nalezeno, že basální hladiny ERK1/2 byly významně nižší v dlaždicové sliznici pacientů s refluxní chorobou jícnu bez Barrettova jícnu. Kromě toho, bylo nalezeno, že kyselá expozice zvyšuje aktivitu ERK1/2 ve dlaždicobuněčném epitelu u pacientů s refluxní chorobou jícnu bez Barrettova jícnu, ale ne v epitelu u pacientů s refluxní chorobou jícnu s Barrettovým jícnem [196]. Je možné, že jedinci, kteří mají vysokou bazální hladinu ERK1/2 a u kterých selhává aktivace této proliferativní dráhy v odpovědi na kyselou expozici, mohou být náchylní k zhojení spíše metaplázií než dlaždicobuněčnou regenerací, však jsou nutné další studie k dořešení této kontroverze.

Některé ex vivo studie ukázaly, že pulzní vystavení kyselině zvyšuje buněčnou proliferaci, zatímco trvalá expozice, buněčnou proliferaci snižuje [72]. Jiná studie našla, že délka Barrettova jícnu koreluje s procentem refluxu a procentem celkového času, kdy pH v jícnu bylo nižší než 4 [66]. Další studie ukázaly, že pacienti se závažnými symptomy refluxu mají vyšší riziko pro adenokarcinom jícnu [109]. Některé funkční abnormality přispějí k závažnosti refluxní choroby jícnu u pacientů s dlouhým segmentem Barrettova jícnu (tab.1).

**Tab. 1:** Fyziologické abnormality, které se přispějí závažnosti refluxní chorobě jícnu u pacientů s dlouhým segmentem Barrettova jícnu [176]

<b>Abnormalita</b>	<b>Vliv na refluxní chorobu jícnu</b>
Žaludeční kyselá hypersekrece se nebo bez duodenogastrického refluxu	Žaludeční obsah při reflexu do jícnu je vysoce agresivní pro vysokou koncentraci kyselin
Extrémní hypotenze dolního jícnového svěrače	Narušení primární antireflexní bariéry
Snížení prahu pro vnímání bolesti z jícnu	Redukce výstrahy pro jícnové poškození může vést k snížení compliance s antirefluxní terapií
Oslabená jícnová kontraktilita	Redukce očišťovací schopnosti čištění jícnu z refluxovaného materiálu
Snížení slinné sekrece epidermálního růstového faktoru	Zpomalí hojení v jícnu

Pacienti s dlouhým segmentem Barrettova jícnu jsou predisponováni reflexu vysoce agresivního žaludečního obsahu (často bez varovných symptomů) do jícnu, jehož obranyschopnost je snížena defektními čistícími mechanismy a oslabenou sekrecí růstových faktorů. Pacienti s krátkým segmentem Barrettova jícnu často mají málo nebo žádné symptomy pro refluxní chorobu jícnu [6, 30, 228]. Rozvoj intestinální metaplázie u pacientů s krátkým segmentem může být následkem vystavení sliznice toxickým činidlům, která se akumulují na gastroesofageální junkci. Po jídle je na gastroesofageální junkci jakýsi okrsek nízkého pH, který unikne nárazníkovému účinku podaného jídla [76]. Tento postprandiální okrsek kyseliny s průměrnou délkou 2 cm, začíná v nejproximálnější části žaludku a dosáhne přes 1 cm nad Z-line v distálním jícnu. U zdravých dobrovolníků je nejdistančnější úsek jícnu (5 mm nad Z-line) vystaven kyselině přes 10% dne [74].

Potenciální konsekvence trvalé expozice kyselině zahrnuje nejen kyselopectické poškození, ale i expozici vysoké koncentraci oxidů dusíku (NO), vyráběného z dietních nitrátů (NO<sub>3</sub>) zeleniny [98]. Epidemiologická data naznačují, že spotřeba ovoce a zeleniny chrání před adenokarcinomem jícnu a kardií žaludku [23, 102]. Navzdory těmto poznatkům, nedávné studie naznačují možnou roli potravních dusičnanů (NO<sub>3</sub>) v karcinogenezi gastroezofageální junkci [98]. Většina nitrátů je absorbována v tenkém střevě a vylučována močí, a však 25 procent je koncentrováno slinnými žlázami a vylučováno do úst, kde bakterie na jazyku

redukují recyklované nitráty na nitrity ( $\text{NO}_2$ ) [14, 53]. Po spolknutí nitritů reaguje s kyselou žaludeční šťávou v první řadě v gastroezofageální junkci přemění se hned na oxid dusnatý (NO) [127]. Po polknutí nitrátu, se vysoká hladina NO prokáže v gastroesofageální junkci [106]. NO může být genotoxický a potenciálně i karcinogen [199]. Současné studie prokázaly, že jak dlaždicový tak i cylindrický epitel v oblasti gastroezofageální junkce mají prodlouženou expozici ke koncentrované kyselině po jídle [75]. Je možné, že NO, vytvořený účinkem kyseliny na spolknuté nitrity, usnadní vývoj rakoviny z distálního jícnu a kardie žaludku [193]. Bylo vysloveno podezření, že rostoucí četnost rakoviny v gastroezofageální junkce může souviset se zvětšeným obsahem nitrátů zelenin (následek rozšířeného použití umělého hnojiva s větším obsahem nitrátů po druhé světové válce) a spotřeba konzervovaných jídel s vysokým obsahem nitrátů [193]. Přesto se však nezdá být rozumné doporučovat omezit příjem zeleniny v potravě jako prostředek k zábraně těmto nádorům [42, 98] V opačném smyslu, nejvíce epidemiologických dat potvrzují, že spotřeba ovoce a zeleniny chrání před těmito novotvary. Tudíž, gastroesofageální junkce je vystavována opakovaně kyselině chlorovodíkové, pepsinu, NO a dalším toxickým činidlům v žaludeční šťávě, které mohou vést k zánětu a metaplázii.

### **Mechanismus maligní transformace:**

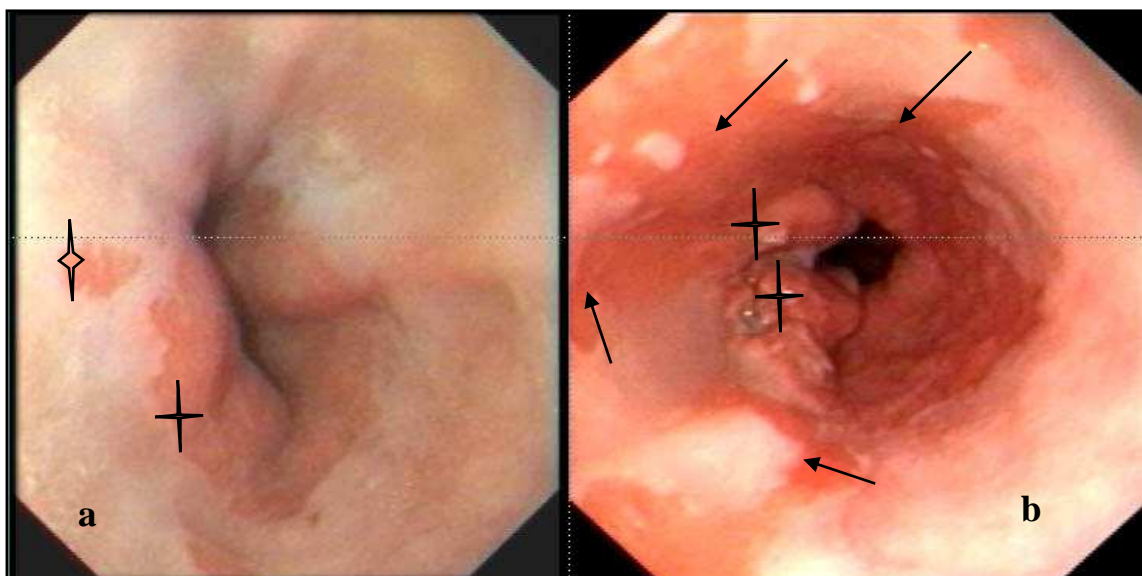
Karcinogeneze metaplastických buněk začíná genetickou alterací, která způsobí aktivaci protoonkogenů, a/nebo poruchu tumor suprimujících genů [79, 133]. Neoplastická progresse pozorovaná u pacientů s BJ zahrnuje změny na tumor suprimujících genech p53 (známý též jako TP53) a p16 (známý též jako CDKN2A) a D1 protoonkogenu [133, 194, 229]. Kromě těchto změn, mohou být nalezeny aneuploidní nebo tetraploidní populace pomocí průtokové cytometrie u více než 90% adenokarcinomů a tyto stejné cytometrické abnormality vedou k progresi v Barrettův jícen předcházející maligní transformaci [79]. Nadcházející abnormality DNA dávají buňkám určité podmínky růstu, které jim umožní hyperproliferační. Během hyperproliferační získávají buňky více genetických změn, které vedou nakonec k autonomnímu buněčnému růstu (neoplázie) [142]. Evoluce genetických změn vedoucích od Barrettova jícnu k adenokarcinomu není kompletně objasněna. Než buňky získávají dostatečné poškození DNA k přechodu na malignitu, časné genetické alterace často působí morfologické změny, které jsou známé histologickým vyšetřením jako dysplázie [201]. Ta je zase dle stupně alterací jaderní morfologie a glandulární architektury dělena na nízkého stupně (low-grade) a vysokého stupně (high-grade).

## 1.5. Diagnóza

Diagnóza Barrettova jícnu je závislá na endoskopickém vyšetření [148] 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 Barrettova jícnu. Jakékoliv podezření na Barrettův jícen vyžaduje odběry biopsií [2, 26, 27, 118, 162, 220]. Diagnóza Barrettova jícnu 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. 2/ Histologická verifikace.

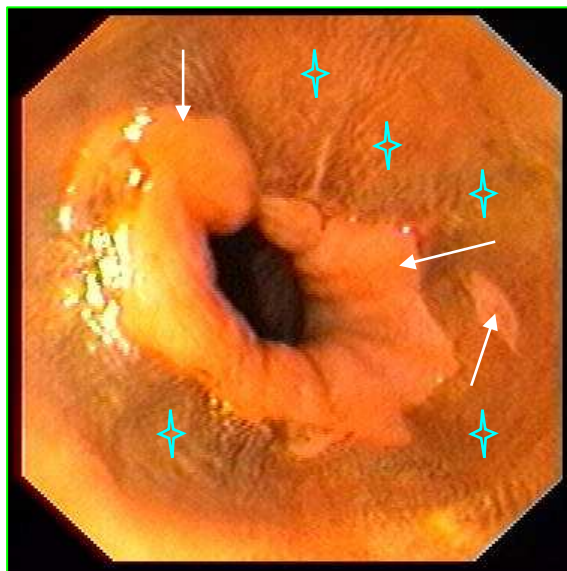
### 1.5.1. Endoskopie

Barrettova sliznice se nachází endoskopicky ve formě jazyků vybíhající se proximálněji od gastroesofageální junkce do bledší normální sliznice jícnu nebo ve formě izolovaných ostrůvků růžové sliznice [2, 162] (obr. 1). (Všechny obrazový materiál je z našeho archivu, pokud není uvedeno jinak.)

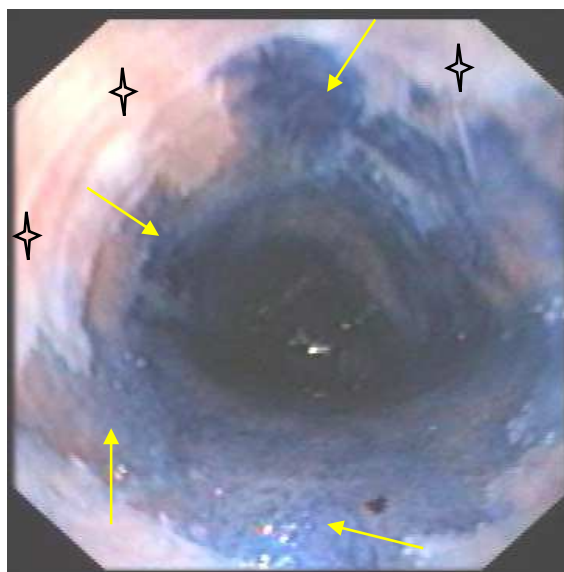


**Obr. 1:** Endoskopický obraz Barrettova jícnu: izolovaný ostrůvek metaplastické sliznice vlevo (a) (hvězdičky) a jazyky (šipky) vpravo (b), hvězdičky – stenozující karcinom.

K tomuto účelu je přes dlouhou historii endoskopie neustále snaha o jednoznačné rozpoznání jednotlivých epiteliálních patologických procesů. Chromoendoskopie je jednou z metod, nimiž se zvýrazňuje Barrettův jícněn jakož i jiné léze po trávicí trubici. V endoskopické diagnostice Barrettova jícnu je někdy používáno vitální barvení (Lugolův roztok, methylenová modř, toluidinová modř, indigo karmín) [36], které zvýrazní změny při přítomnosti metaplastického epitelu. Používá se methylenová modř, která je absorpční barvivo vychytané povrchem epiteliálních buněk a tím se vybarví léze jasně modře oproti nevybarvené okolní tkáni. Pomocí Lugolova roztoku lze ozřejmit přechod dlaždicobuněčného a cylindrického epitelu (barví se dlaždicobuněčný epitel hnědě) (obr. 2 a 3).



**Obr. 2:** Chromoendoskopie: BJ po barvení Lugolovým roztokem: tmavší dlaždicobuněčný epitel (hvězdičky) a světlé jazyky i ostrůvek Barrettovy sliznice (šipky)



**Obr. 3:** Chromoendoskopie: Barrettův jícen po barvení methylenovou modří: tmavě modrá Barrettova sliznice (šipky) vybíhající proximálně se do normální sliznice jícnu (hvězdičky).

Kontrastním barvivem indigo-karmínem dosáhneme zvýraznění slizničního reliéfu.

Ke zvýraznění a rozlišení přechod sliznic se chromoendoskopicky používá rovněž ředěná kyselina octová a to hlavně při zoomovací endoskopii [90, 91]. Aplikuje se 10 - 15 ml 1.5 % - 3 % kyseliny octové ve sprayi do jícnu.

Přestože je to kontrastní barvivo, kyselina octová ve skutečnosti nebarví mukózu. Zvýraznění Barrettovy sliznice působí svým přechodným deformujícím účinkem na bílkovinné struktury esofageálního epitelu a hleny na povrchu. Toto odstraňuje hleny a nabílí mukózu [158]. Tento reverzibilní přechodný fenomén mizí když se kyselina octová neutralizuje samovolně po několika minutách [113]. Během 30 sekund po aplikaci kyseliny octové se zviditelní generalizované mukozální bělení jak normální sliznice jícnu, tak i Barrettovy sliznice a žaludeční sliznice společně. Potom se Barrettova sliznice a žaludeční sliznice jeví jako červená, zatímco esofageální vrstva plochých epitelových buněk znovu získá svou normální barvu. Sliznice nevyžaduje žádnou specifickou přípravu před aplikací kyseliny octové.

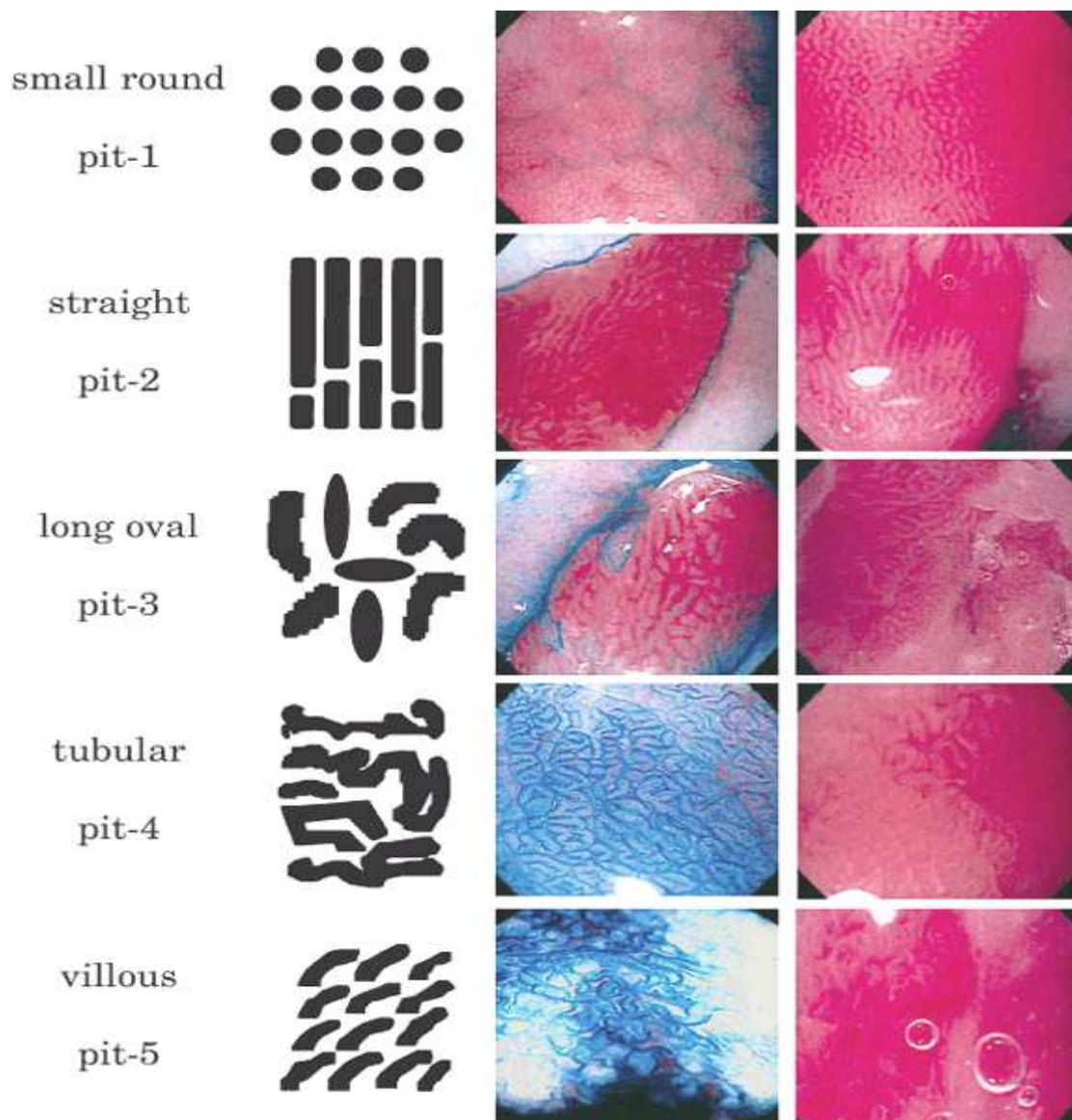
Nová endoskopická zařízení jsou vybavená novým videozobrazovacím systémem, který představuje zcela novou zkušenost s endoskopií, a to díky televizi s vysokým rozlišením (high-definition television HDTV) a úzkopásmovému zobrazení (NBI). NBI (narrow band imaging) umožňuje zobrazením v úzkých pásmech světelného spektra pečlivě posoudit povrchové vrstvy sliznice a zachytit i dříve zcela neviditelné malé nádory v jícnu, žaludku i v tlustém střevě.



Narrow band imaging (NBI) vizualizuje celý jícen a sliznice je následně osvětlená úzkými vlnovými délkami červeného, modrého a zeleného světla, které penetrují tkáň do různé hloubky. Tyto tři zobrazení jsou pak integrovány na jediný vysoce kontrastní, který odhalí mukosální vaskularizaci stejně dobře jako její povrchní morfologii, bez potřeby dalšího barvení. Jsou zase popsány různé endoskopické nálezy v případě Barrettova jícnu dle této metodiky s různou specificitou a senzitivitou jak je vedeno na obr. 6-9. Sharma et al. [181] popsali předběžné výsledky s NBI v případě 24 pacientů s Barrettovým jícnem. Našli, že všichni pacienti s intestinální metaplázií měli jemný vzhled kapilár a ridge/villous pattern (sensitivita 100 %, specificita 80 %), přičemž všichni pacienti high grade dysplázií měli abnormální kapilární vzhled (zvětšen počet kapilár s klikatým, dilatovaným nebo spirálovitým vzhledem).

Na podobném principu jako NBI je založen i systém FICE (Fujinon Intelligent Color Enhancement).

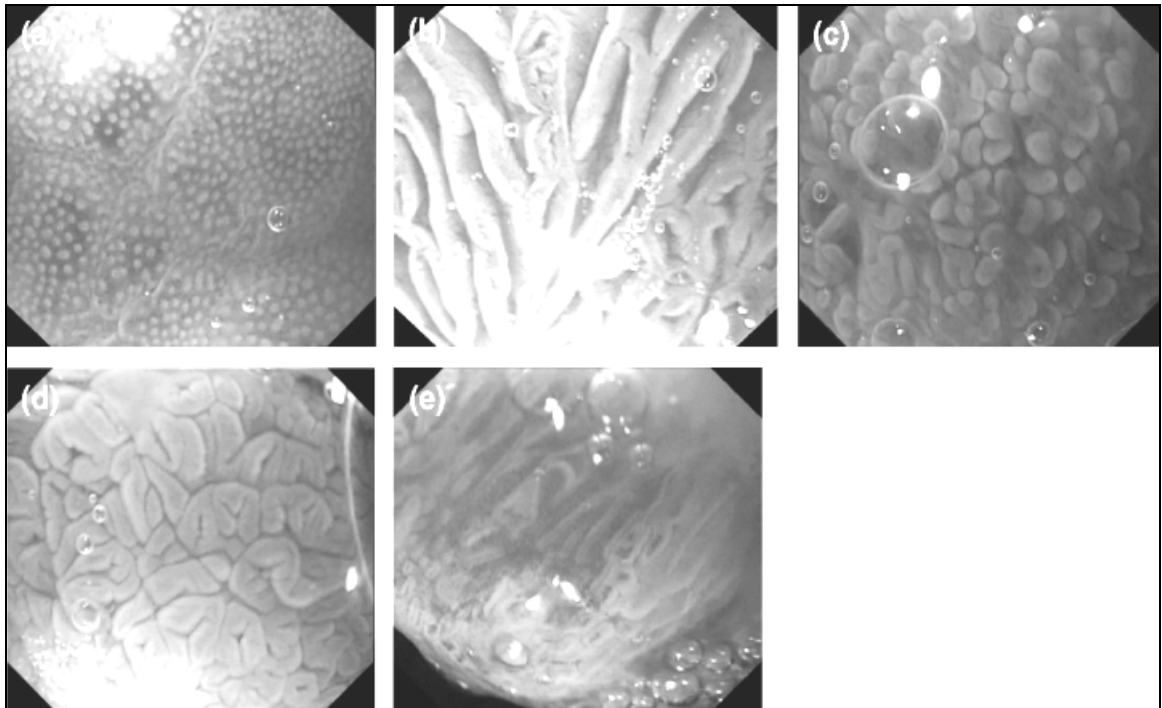
Nově se k chromoendoskopii používá zoomovací neboli zvětšovací endoskopie. Sledují se detaily slizniční struktury optikou s větším zvětšením (35 - 115x). Dle vzhledu slizniční architektiky se klasifikuje Barrettova sliznice na 5 tzv. pit-pattern subtypů pit-1 až 5 v pořadí: malý kruh, rovný, dlouhý oválný, tubulózní a vilózní z anglického překladu (small round, straight, long oval, tubular a villous) [184, 209] . Udává se, že se histologicky prokáže inkompletní intestinální metaplazie (histologická podmínka diagnózy Barrettova jícnu) ve velkém procentu (přes 90%) bioptických vzorků odebraných z lézí popsaných jako pit 4 a 5 [184] (obr. 4).



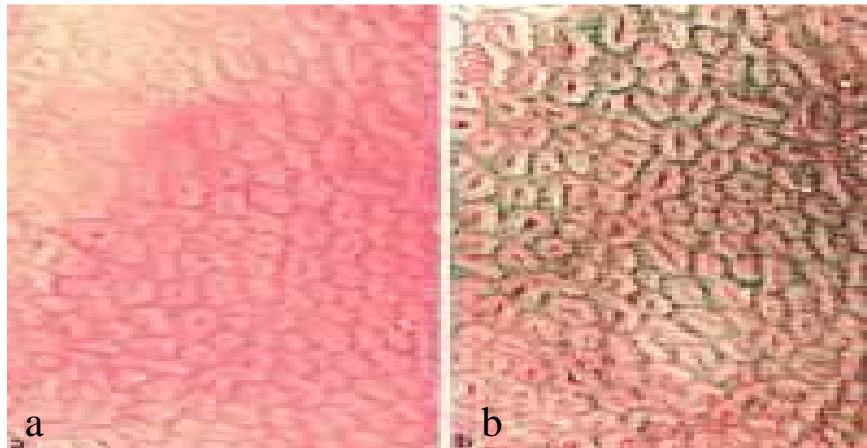
**Obr. 4:** Pit pattern klasifikace Barrettovy sliznice zvětšovací endoskopií. Endoskopické pohledy napravo byly bez methylenové modři a nalevo po aplikaci methylenové modři. Převzato z publikace Tako Endo [209]. Poznámka: sliznice pit -1 až pit-3 se nevybarvily, zatímco pozitivně barveny byly pit-4 a 5.

Nově se klasifikuje Barrettův jícen dle zoomovací endoskopie [76, 184] na:

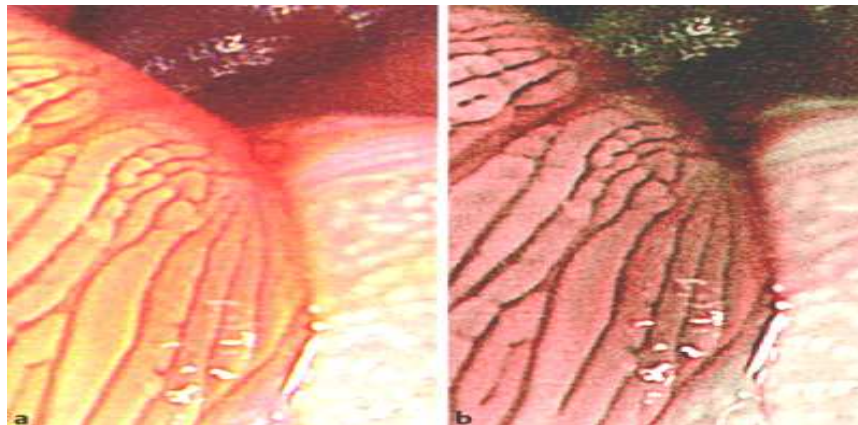
<b>Typ I</b>	Kruhový nebo ovální pit pattern
<b>Typ II</b>	Lineární nebo tubulární pit pattern
<b>Typ III</b>	Vilósní pit pattern
<b>Typ IV</b>	Cerebriformní nebo gyri-like pit pattern
<b>Typ V</b>	Distorted pit pattern



**Obr. 5:** Pit pattern modely jak jsou vizualizovány pomocí zoomovací endoskopie: a, round type; b, linear type; c, villous type; d, cerebriform type; and e, distorted type [76].



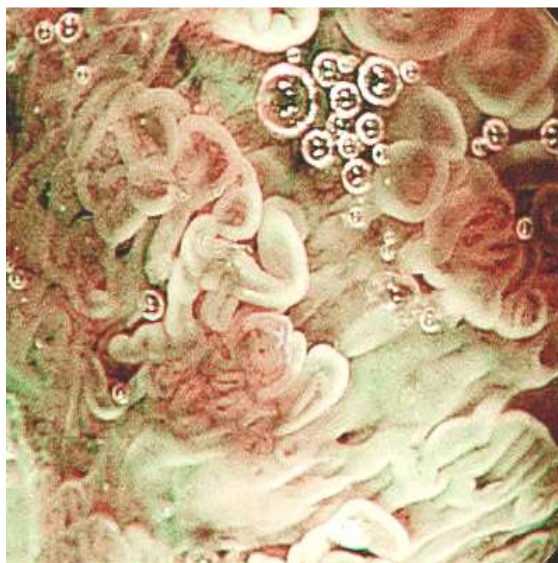
**Obr. 6:** Zoomovací endoskopie. Intestinální metaplázie esofagu s round pits pattern: a standardní metoda; b pomocí NBI [111].



**Obr. 7:** Zoomovací endoskopie. Barrettův jícen s linear pattern: a s kyselinou octovou; b NBI [111].

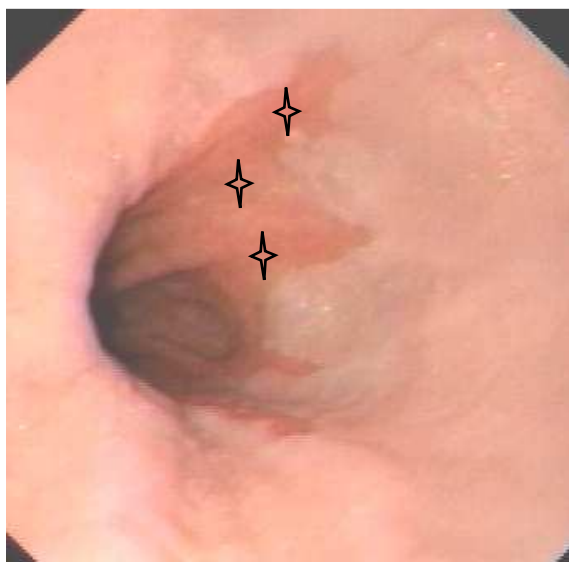


**Obr. 8:** Zoomovací endoskopie, NBI. Cerebriformní pattern Barrettova jícnu [111].

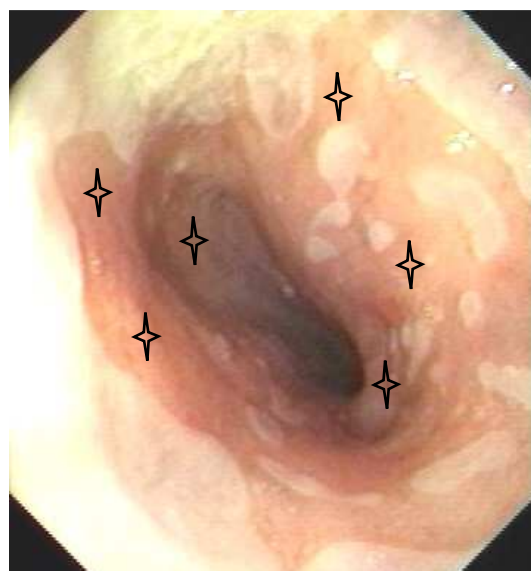


**Obr. 9:** Zoomovací endoskopie, NBI technika, chromoendoskopie s kyselinou octovou .  
Barrettův jícen s vilózní pattern [111].

Endoskopicky se dělí léze Barrettova jícnu na krátký (kratší než 3 cm) a dlouhý segment (delší než 3 cm) (obr. 10 a 11).



**Obr. 10:** Krátký segment Barrettova  
jícnu (hvězdičky)



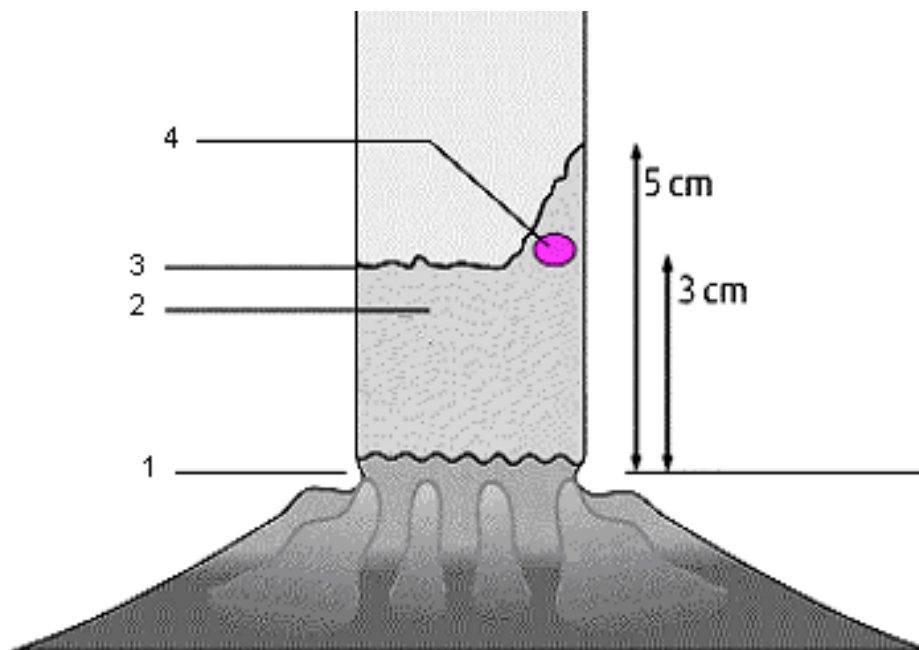
**Obr. 11:** Dlouhý segment Barrettova  
jícnu (hvězdičky)

Ultrakrátké léze jsou obtížně rozlišitelné a předmětem rozsáhlých diskuzí i pochybností zkušených endoskopistů po světě (tabulka 2).

<b>Tabulka 2: Endoskopická klasifikace Barrettova jícnu:</b>	
<b>1.</b>	<b>Krátký Barrettův segment</b> - změny v úseku do 3 cm nad linií Z, cirkumferentní nebo v jazycích
<b>2.</b>	<b>Dlouhý Barrettův segment</b> - změny v úseku delším než 3 cm nad linií Z, tedy "klasický" Barrettův jícen.

Ve snaze o sjednocení endoskopického světového názoru v diagnostice Barrettova jícnu a délky jeho segmentu se mezinárodní pracovní skupina světově známých 29 endoskopistů shodla v Praze v roce 2004 na určitých kritériích. Kritéria zahrnovala stanovení cirkumference (C) a maxima (M) rozsahu endoskopicky patrného segmentu Barrettova jícnu. Prague C a M kritéria dají jednoznačnou směrnicí na endoskopické poznání Barrettova jícnu a třídění jeho rozsahu jak je znázorněno na obraze 8. Pražská C a M endoskopická klasifikace Barrettova jícnu má vysokou celkovou platnost pro stanovení délky segmentu [180].

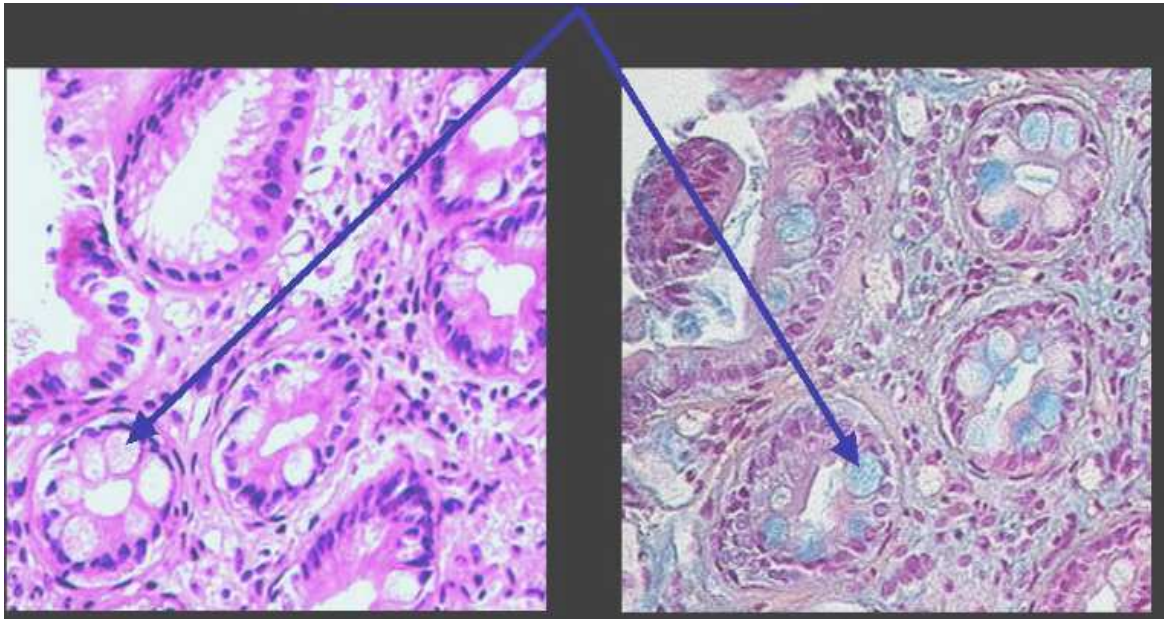




**Obr. 12:** Vzor C3M5 Barrettův jícen dle C & M Prague classification. 1. Ascendována z linie o 3 cm, 2. Původní přechod epitelů, 3. Metaplázie v distálním jícnu, 4. Ostrůvek normální sliznice jícnu [111].

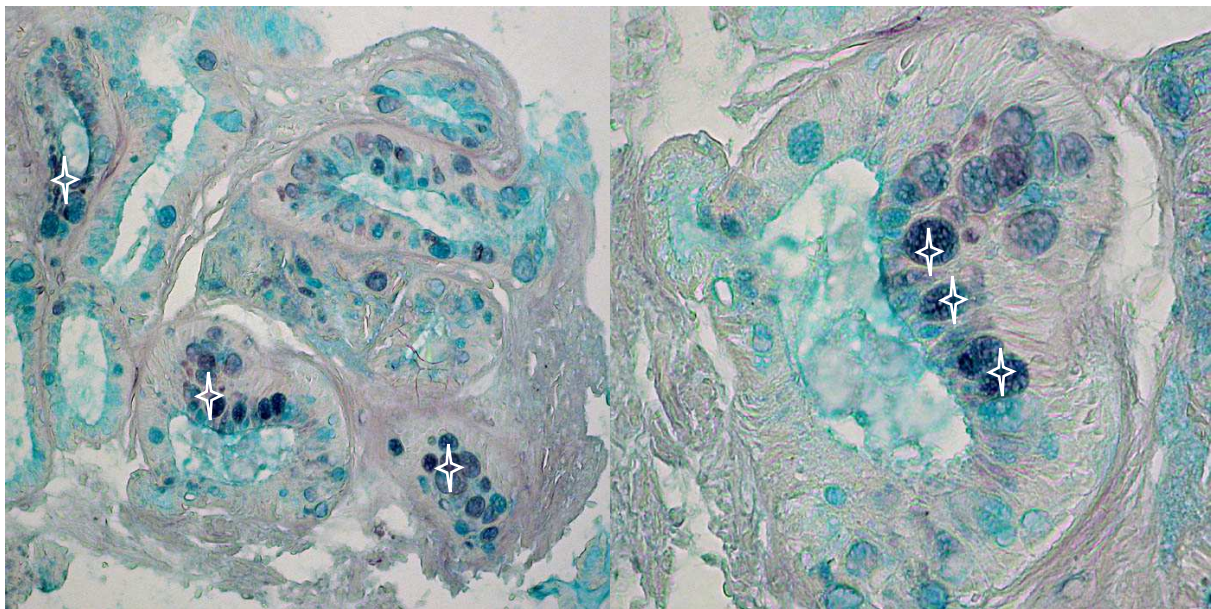
### 1.5.2. Histologie

Histologicky jde o metaplázi, což je proces, kdy dochází k náhradě jednoho typu zralých buněk za jiný, nejčastěji v důsledku chronického zánětu. Naším předmětem, intestinální metaplázie se rozděluje na kompletní (typ I) a inkompletní. Inkompletní IM se dále rozděluje na typ II (IIa)- tenkého střeva a inkompletní typ III (IIb)- kolonickou [17, 70, 135]. Kompletní IM je tvořena pohárkovými buňkami obsahujícími sialo i sulfomuciny, povrchovými absorpčními enterocyty s kartáčovým lemem obsahujícím alkalickou fosfatázu, aminopeptidázy a disacharidázy a příležitostně i neuroendokrinními či Panethovými buňkami. Inkompletní IM je také tvořena pohárkovými buňkami, ale neobsahuje absorpční enterocyty s kartáčovým lemem, místo nich jsou u typu II (IIa, tenkého střeva) přítomny cylindrické buňky bez kartáčového lemu produkující hlen (neutrální a kyselý sialomucin) a u typu III (IIb, kolonická) cylindrické buňky bez kartáčového lemu produkující kyselý sulfomucin [100, 153, 223]. Histologická složka diagnózy Barrettova jícnu je postavena na základě nálezu inkompletní intestinální metaplázie kolonického typu [71, 83, 135, 141, 203]. Glandulární cylindrický epitel se rozlišuje od dlaždicobuněčného epitelu jícnu již hematoxylinem-eozinem. Pohárkové buňky metaplastického epitelu se více zvyrazňují alcianovou modří (obr. 13).



**Obr. 13:** Intestinální metaplasie – pohárkové buňky (šípky), hematoxylin-eozin (vlevo) a alciánová modř (vpravo).

Pohárkové buňky se vyskytují u metaplázie kompletního i inkompletního typu. Pro inkompletní intestinální metaplázie kolonického typu svědčí produkce sulfomucinu, která se prokazuje speciálním barvením High Iron Diamine (obr. 14).



**Obr. 14:** Inkompletní intestinální metaplázie: High-iron diamine (HID) – barví sulfomucin (hvězdičky)



Inkompletní intestinální metaplázie nemusí být v Barrettově jícnu difúzní a nemusí proto být v některých bioptických vzorcích zachycena (hlavně u krátkých a „ultrakrátkých segmentů“. S vyšším počtem odebraných bioptických vzorků však stoupá pravděpodobnost pozitivního histologického průkazu Barrettova jícnu [2, 3]. Za základní pilíř pro diagnózu Barrettova jícnu je považována endoskopie kombinovaná s biopsií [37, 39, 46, 47].

## 1.6. Epidemiologie

U pacientů s refluxní chorobou jícnu (což je 10 - 30 % populace) se udává prevalence Barrettova jícnu kolem 12 % [117]. Vysoké procento nepoznaných Barrettových jícnů je dáno tím, že nemoc není příčinou žádných symptomů [129]. Barrettův jícen je nacházen u 8 - 20 % pacientů, kteří jsou endoskopováni pro refluxní chorobu jícnu [62]. Ale ne všichni nemocní s refluxní chorobou jícnu 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. Barrettův jícen nemá vlastní typickou symptomatologii, nutno na možnost jeho výskytu vůbec pomyslet!

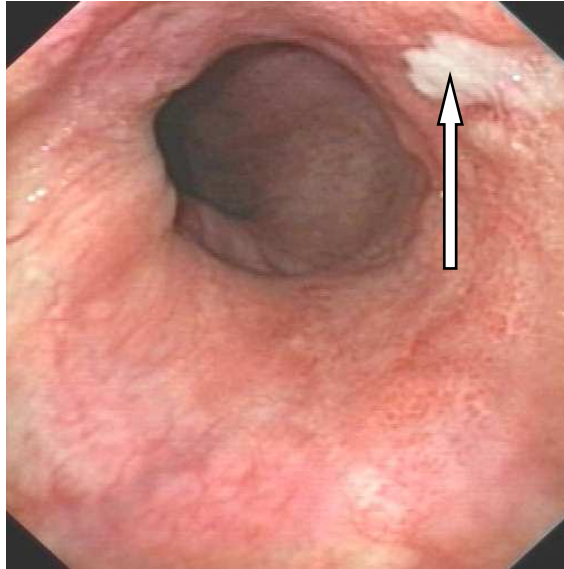
Barrettův jícen je významným zdravotnickým problémem. Je prekancerózou u pacientů s refluxní chorobou jícnu trvající déle než 15 let. Předpokládá se, že při 10 % prevalenci refluxní choroby jícnu je vznikem adenokarcinomu jícnu ohroženo až 10 % nemocných s refluxní chorobou, tedy až 1 % populace [27, 33, 103, 132, 136, 161, 165, 174, 178]. Prevalence a incidence adenokarcinomu jícnu v Evropě, USA a Kanadě trvale stoupá [33, 52, 92]. 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 Barrettova jícnu, který je delší než 2 - 3 cm a zbylých 25 % z Barrettova jícnu s krátkým segmentem [210].

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 [60, 198]. 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

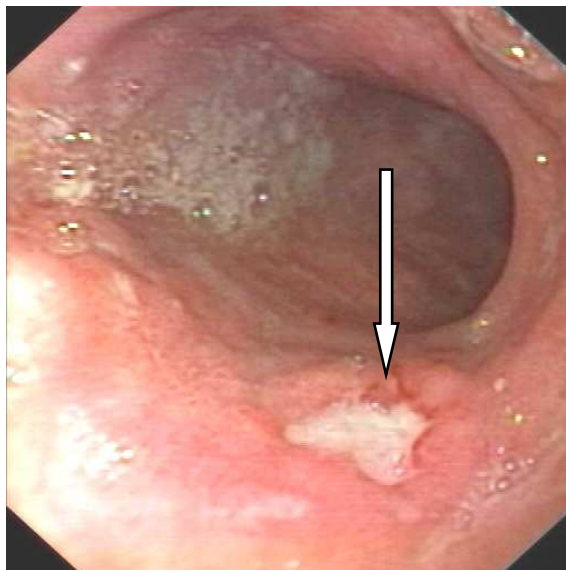
ze studií dokonce 25 % (ze 119 vyšetřených asymptomatických veteránů nad 50 let) [81, 217, 236].

## 1.6. Komplikace

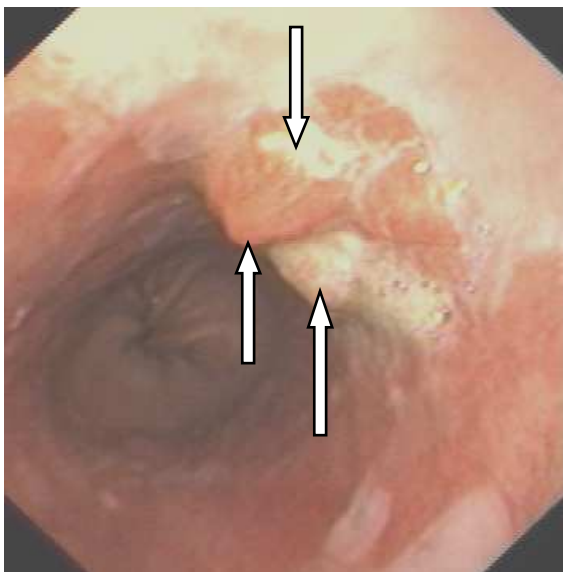
Barrettův jícn je sám o sobě chápán jako jedna z komplikací refluxní choroby jícnu. Barrettův jícn se může komplikovat vředem, krvácením z něj, stenózou, dysplazií a vznikem adenokarcinomu distálního jícnu [26, 48, 51, 118] obr. 15, 16, 17 a 18a, b].



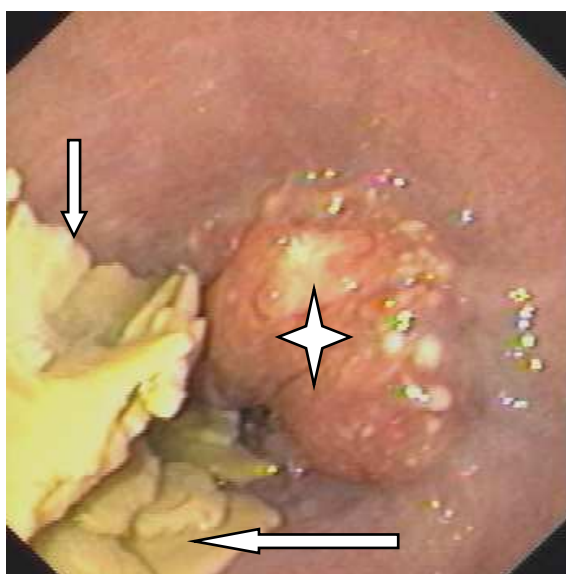
**Obr. 15:** Vřed v Barrettově jícnu (šipka).



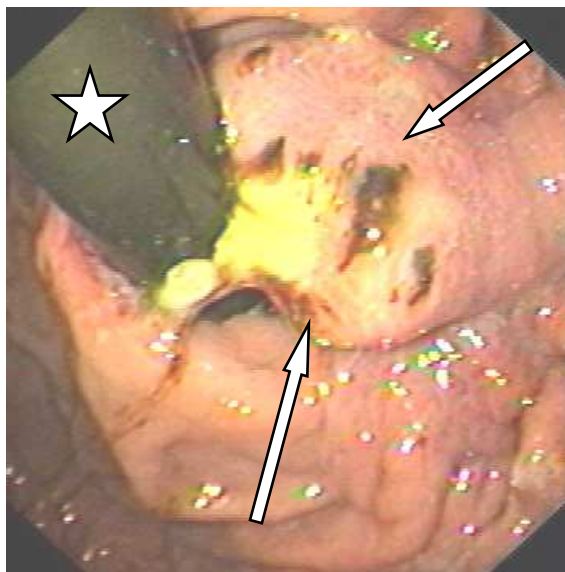
**Obr. 16:** Krvácející vřed v Barrettově jícnu (šipka).



**Obr. 17:** Zvředovatělý adenokarcinom Barrettova jícnu (šipky).



**Obr. 18:** a) stenožující adenokarcinom: tumorózní masa (hvězdička), retinující se potrava nad infiltrací (šipky).



**Obr. 18: b)** Stejný adenokarcinom invaduje kardií: pohled ze žaludku v retroverzi endoskopu, kde je vidět endoskop (hvězdička) a infiltrace již do subkardiální oblasti (šipky).

V letech 1950 – 1960 byly komplikace Barrettova jícnu převážně ve vztahu k působení kyseliny, tedy docházelo k zánětu, ulceracím, strikturám. V té době bylo jen několik zpráv o adenokarcinomech, které většina autorů považovala za karcinomy žaludku, které se "vplížily nahoru do jícnu" [117]. Od sedmdesátých let, kdy je k dispozici účinná antisekreční léčba, jsou komplikace způsobené kyselinou méně časté a maligní komplikace častější. Dokonce bylo vysloveno podezření, že zvýšení žaludečního pH supresí sekrece kyseliny chlorovodíkové vyvolává stav příznivý pro rozvoj Barrettova jícnu a jeho maligních komplikací. Od r. 1990 přesvědčivě stoupá výskyt Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu. Zdá se, že žlučové kyseliny solubili-zované v žaludeční šťávě působí při supresi kyseliny, jako mutageny [45]. 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 [185].

## 1.8. Rizikové a protektivní faktory

### 1.8.1. Rizikové faktory

Gastro-esofageální reflux kyseliny chlorovodíkové a solí žlučových kyselin jsou predominantní spouštěcí faktory Barrettovy metaplázie přesto, že přesný mechanismus cytotoxicity není jasný [99]. Žluč samostatně v refluxu nepředstavuje větší riziko pro vznik Barrettovy metaplázie, jak jasně vyplývá z dlouhodobého sledování pacientů po resekci žaludku pro vředovou chorobu a jiných studií, ale v kombinaci s kyselou žaludeční šťávou [8, 65, 208, 214]. Barrettův jícn je spojen s mužským pohlavím, vyšším věkem, konzumací alkoholu, kouření cigaret a častými epizodami refluxu [84].

Za možné rizikové faktory pro Barrettův jícn jsou pokládány: začátek refluxní symptomatologie v mladém věku, dlouhé trvání symptomů, větší tíže nočních příznaků, větší výskyt komplikací refluxní choroby jícnu (striktura, vřed, krvácení) [61, 185]. Je nutno připomenout, že mnoho pacientů s Barrettovým jícnem nemá žádnou refluxní symptomatologii [62]. Délka trvání refluxní choroby jícnu erozivní refluxní ezofagitidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku Barrettova jícnu [185]. Onemocnění se vyskytuje ve vyšším věku a je známo, že tyto nemocní mají sníženou citlivost jícnu ke kyselé perfuzi a starší nemocní s Barrettovým jícnem mají negativní perfuzní test [88]. Navíc starší pacienti mají delší čas počáteční percepce symptomů a nižší symptomovou intenzitu než mladí pacienti [61]. Nález axiální hiátové hernie představuje statisticky významně vyšší riziko pro rozvoj dysplázie a pro následný vznik adenokarcinomu (jako komplikace Barrettova jícnu) podle různých studií [31, 87, 227]. 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 [9]. 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 [31]. 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 [97]. Tomu tak bylo i s přítomností infekce Hp, dlouhodobým použitím NSAIDs, a kouřením cigaret. Ve shodě s literaturou [27, 31, 60, 95, 136] je v naší studii výskyt Barrettova jícnu tak i jeho komplikací vyšší ve vyšším věku.

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 [220]. Jedna studie jasně udává, že Barrettův jícen je resistantní na apoptózu ve srovnání s normálním dlaždicobuněčným epitelem jícnu a normálním kolonickým epitelem [54].

### 1.8.2. Protektivní faktory

Řada epidemiologických studií naznačují, že podávání aspirinu nebo jiných nesteroidních antiflogistik snižuje riziko gastrointestinálních tumorů, včetně adenokarcinomu jícnu [64, 82, 91, 211]. Je chemoprevence volba pro pacienty s Barrettovým jícnem? Odpověď je dosud neznámá. Bylo pozorováno zvýšení exprese COX-2 v střevní metaplázii, dysplázii a adenokarcinomu spojeném s Barrettovým jícnem [134, 186]. Po jedné ex-vivo orgánové kultivaci, COX-2 exprese se významně zvýšila v Barrettově jícnu jako odpověď na pulsy kyselin nebo žlučových solí [186]. Tento účinek byl zmírněn použitím COX-2 inhibitorů. Podávání selektivního COX-2 inhibitoru také snižuje buněčný růst a zvyšuje apoptózu v buňkách jícnového adenokarcinomu [195]. Předpokládá se že podávání selektivních nebo neselektivních COX antagonistů, s nebo bez kyselého potlačení, mohlo proto snížit riziko karcinomu jícnu u pacientů s Barrettovým jícnem zvýšením apoptózy a vést k regresi dysplázie podobným způsobem.

Mezi protektivní faktory dle mnoha studií patří přítomnost *Helicobacter pylori* [89, 218]. 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“) [123].

## 1.9. Klinická manifestace

Jak již bylo zmíněno, v případě Barrettova jícnu jde o komplikaci refluxní choroby jícnu. Klinicky můžeme mluvit spíše o příznacích refluxní choroby jícnu. Podle charakteru klinických symptomů můžeme nemocné s refluxní chorobou jícnu rozdělit do tří skupin [120]. První a největší skupinu tvoří pacienti, kteří mají typickou symptomatologii, tj. pocit pálení žáhy, resp. palčivý pocit za dolní části hrudní kosti a pod mečovitým výběžkem, který se šíří podél sternu, zhoršuje se v předklonu a velmi často bývá doprovázen regurgitací kyselého žaludečního obsahu do jícnu a někdy až do úst. U některých pacientů může být nápadné záchvatovité slinění. Druhou, podstatně méně početnou skupinu představují nemocní, kteří mají atypické obtíže. Jde velmi často o extraezofageální projevy nemoci. Záchvatovité bolesti na hrudníku mohou být velmi intenzivní a klinicky velmi obtížně odlišitelné od akutní koronární bolesti s vyzařováním do krku a do levé horní končetiny. Vyloučení akutní koronární příhody nebo variantní anginy pectoris je samozřejmou nutností. Asi 50 % všech případů nekardiální bolesti na hrudníku je způsobeno gastroezofageálním refluxem [105, 120]. Příčinou je pravděpodobně zvýšená citlivost jícnu na přítomnost kyselého obsahu v jícnu nebo výrazná porucha motility jícnu, která je indukovaná refluxem. Bronchopulmonální komplikace refluxní choroby jícnu se mohou projevovat záchvaty noční dušnosti a kašlem [122]. Objevují se u nemocných s masivním refluxem v noci, kdy dochází k zatékání žaludečního obsahu do celého jícnu a skrze horní jícnový svěrač až do hypofaryngu a následné aspiraci do dýchacích cest. Zcela výjimečně je možné pozorovat opakované aspirační bronchopneumonie. Mnohem častěji se s plicními komplikacemi setkáváme u nemocných po operacích na žaludku, zvláště po proximální resekci žaludku nebo po totální gastrektomii. V těchto případech hovoříme o patologickém refluxu, a nikoliv o refluxní chrobě jícnu [120]. U některých nemocných může kyselý reflux vyvolat cestou vago-vagálního reflexu bronchospasmy. Jde o pacienty, kteří trpí častými záchvaty bronchiálního astmatu bez prokazatelné příčiny. Prokázáno je, že u takových osob může intenzivní antirefluxní terapie významně snížit četnost astmatických záchvatů a zlepšit odpověď na bronchodilatační léčbu [120, 125, 191]. Třetí skupinou jsou nemocní se závažnými, tzv. „alarmujícími symptomy“, jenž ukazují na závažné komplikace refluxní choroby jícnu. Jde o dysfagii a odynofagii. Pocit váznutí sousta v dolní části sternu nebo za mečovitým výběžkem může být důsledkem výrazného zúžení průsvitu jícnu při peptické stenóze. Peptická stenóza jícnu, délky kolem 2–3 cm, je lokalizována obvykle v místě ezofago-gastrické junkce. Při vzniku klinické symptomatologie dysfagie je již velmi těsná, jen několik milimetrů v průměru. Vzniká v důsledku hojení peptického vředu penetrujícího do celé stěny

jícnu. Je-li stenóza lokalizována proximálně nad předpokládaným místem ezofago-gastrické junkce, je nutné vždy zvážit Barrettův jícn, polékové poškození jícnu nebo karcinom. V diferenciální diagnostice je nutné uvažovat také o hypersekrečních stavech, jako je Zollingerův-Ellisonův syndrom. Odynofagie je většinou projevem pokročilých zánětlivých změn na sliznici jícnu. Trvají-li dysfagické nebo odynofagické obtíže delší dobu, vždy jsou spojeny s úbytkem hmotnosti. U některých nemocných se může objevit meléna nebo hemateméza jako projevy závažného krvácení do trávicí trubice nebo mikrocytární sideropenická anémie při okultních krevních ztrátách.



## 1.10. Léčba

Významné složky léčebných postupů u Barrettova jícnu jsou: medikamentózní, endoskopická resekční terapie a chirurgická léčba. Ostatní léčebné postupy jsou ve fázi klinických studií.

### 1.10.1. Medikamentózní terapie

Není shoda v léčbě pacientů s Barrettovým jícnem [15, 62, 68, 107, 157], nejčastěji je doporučována terapie vysokými dávkami inhibitorů protonové pumpy. Při těchto dávkách (více než 40 mg omeprazolu) dochází, dle některých studií, k parciální regresi metaplázie [151]. Ale ani při této léčbě nebylo prokázáno snížení rizika vzniku karcinomu [37, 110]. Dlouhodobá léčba Barrettova jícnu (6 let) 20 mg omeprazolu na den není příčinou regrese v délce segmentu Barrettova jícnu, ale vede u více než poloviny nemocných k částečné reepitelizaci ve formě dlaždicového epitelu [39, 46].

Adekvátní potlačení žaludeční sekrece kyseliny chlorovodíkové u pacientů s Barrettovým jícnem zůstává léčebným dilematem. Přestože antagonisté histaminových-H<sub>2</sub> receptorů mohou potlačit symptomy nemocných s Barrettovým jícnem, zřetelně nezpůsobí regresi léze [150, 176]. Protože Barrettův jícen je nejzávažnějším projevem patofyziologické odchylky z refluxní choroby jícnu, inhibitory protonové pumpy představují základní kámen jeho medikamentózní terapie. Studie ukazují, že inhibitory protonové pumpy potlačí příznaky a hojí esofagitidu u pacientů s Barrettovým jícnem [39, 107, 121, 138, 143, 172]. Inhibitory protonové pumpy ani ve vysokých dávkách, však nezajistí úplnou regresi Barrettova segmentu [39, 85, 121, 138, 150, 172, 230]. Část tohoto rozporu může souviset s nedostatkem standardizovaného systému měření délky Barrettova segmentu. Inhibitory protonové pumpy zvětší dlaždicobuněčné ostrůvky v Barrettově segmentu, ale bioptické vzorky z takových ostrůvků často ukazují podložní střevní metaplázi [182].

To je nyní jasné, že potlačení příznaků není nutně ekvivalentem k normalizaci expozici jícnu kyselému refluxátu, navzdory použití vysokých dávek inhibitorů protonové pumpy. Tento fenomén, jako první popsal Katzka et al [106] a je od té doby potvrzený jinými pracemi [65, 106, 121, 143, 145, 183]. Je nalezen v 15-40% na proměnných dávkách inhibitorů protonové pumpy [65, 145]. Například, Fass et al. popsal tento fenomén u 24% jedinců, kteří užili vysoké dávky omeprazolu (40 mg. dvakrát denně) [65].

Jak důležitá je kompletní kontrola nad ezofageálními kyselými refluxními epizodami u pacientů s Barrettovým jícnem? Odpověď na tuto otázku zůstává neznámá. Některé studie

prokázaly, že normalizace pH jícnu u pacientů s Barrettovým jícnem sníží buněčnou proliferaci a zvýší stupeň buněčné diferenciaci v průběhu 6 měsíců, zatímco míra proliferace i diferenciaci zůstává bez rozdílu v případě nemožnosti úpravy pH [145]. Jiné studie ukázaly, že kompletní kontrola acidity může mít za následek snížení délky Barrettova jícnu [150, 205]. Předběžné výsledky naznačují, že kompletní potlačení sekrece kyseliny chlorovodíkové může způsobit regresi Barrettova segmentu. Přesto existuje několik námitek. Nejprve, další sledování je krátké. Za druhé, klinický význam skromné regrese je dosud nejistý. Za třetí, nebylo prokázáno žádné snížení rizika vzniku karcinomu [60].

Ve shrnutí zůstává nejasné, jak řídit optimální supresi kyseliny chlorovodíkové v terapii Barrettova jícnu. Možnosti jsou: (1) titrace k potlačení příznaků; (2) titrace dle kontroly pH jícnu; a (3) titrace dle žaludeční pH kontroly. Zůstává však nejasné, zda jakákoli z těchto strategií měla účinek na následující riziko rakoviny nebo účinnost ablační terapie [60].

### **1.10.2. Endoskopická slizniční resekce**

Endoskopická slizniční resekce spočívá v odstranění patologické tkáně horizontálním řezem vedeným submukózou [159]. V porovnání s jinými endoskopickými metodami používanými k odstranění abnormální sliznice nebo k destrukci nádorové tkáně má endoskopická slizniční resekce výhodu v získání kompletního vzorku k histologickému vyšetření [154]. Prvním krokem při endoskopické slizniční resekcí je ozřejmení plošného rozsahu metaplastické sliznice nebo nádoru pomocí chromoendoskopie a označení jeho okrajů koagulací. Pro karcinom jícnu se používá Lugolův roztok (barví norm. dlaždicobuněčný epitel hnědě, karcinom zůstává neobarven), pro adenokarcinom v Barrettově jícnu methylenová modř (modře se obarví intestinální metaplázie, karcinom se neobarví) nebo indigo-karmín ke zvýraznění slizničního reliéfu lézí [112]. Zevně od chromoendoskopií zvýrazněných okrajů nádoru se provádějí na sliznici koagulační značky, jehlovým nožem nebo koncem jen málo vysunutě polypektomické kličky. Dalším krokem je aplikace submukózní injekce. Tato slouží k oddělení muscularis propria od submukózy, umožní vznik polypu zachytitelného do polypektomické kličky a snižuje elektrický odpor. Obvykle se používá fyziologický roztok bez či s naředěným adrenalinem 1:10 000. Injikovaný objem závisí na lokalizaci a rozsahu, v tračníku se uvádí až 50 ml, v jícnu zpravidla stačí do 5-20 ml. Někteří autoři přidávají do roztoku ještě indigo-karmín nebo používají hypertonický roztok NaCl (5 %) s 0,1 mg/ml adrenalinu. Dále se používá i hyaluronát, jehož výhodou je dlouho trvající vyklenutí z důvodu

velké viskozity, přetrvávající i po okrajové incizi ložiska až do submukózy. Submukózní injekce může také poskytnout informaci o stagingu nádoru. Pokud po ní nedochází k elevaci, tzv. "non-lifting sign", lze předpokládat hlubší invazi karcinomu do submukózy s desmoplastickou reakcí, bránící elevaci nádoru [160]. Možnou příčinou však může být i předchozí biopsie nádoru.

K resekci se nepoužívá koagulační proud. V případě jednotky endoskopické resekce Barrettovy sliznice se doporučuje nastavení na "endo-cut" pro žaludek 45-60W a pro jícnu 45 W [159]. Velká ložiska lze snášet po částech. V takovém případě je nutné zrekonstruovat lézi ze snesených částí např. fixací pomocí špendlíků na destičce z korku či polystyrenu, jinak patolog nemůže s jistotou prohlásit, zda resekční linie je bez nádorových buněk. V případě neúplné resekce lze zvažovat druhou endoskopickou slizniční resekci v krátkém časovém odstupu do 2 týdnů (později dochází v důsledku vazivového jizvení k pevné adhezenci nádorové tkáně na muscularis propria) nebo se doporučuje (zvláště v tračníku) provést destrukci reziduálního nádoru argonovou plazmatickou koagulací či laserem. Existují tři základní typy provedení endoskopické slizniční resekce - s použitím průhledného nástavce na konci endoskopu (aspirační mukosektomie) s vytvořením arteficiálního polypu ligací, nebo pomocí polypektomické kličky po zdvižení patologické tkáně kleštěmi. Technika aspirační mukosektomie byla vyvinuta v roce 1992. K jejímu provedení stačí endoskop s jedním pracovním kanálem. Po označení okrajů nádoru se provede submukózní injekce. Na konec endoskopu se nasadí průhledný nástavec a polypektomická klička se rozevře uvnitř po okraji tohoto válce. Viditelná léze se nasaje do válce a polypektomická klička zaškrtní bázi sáním uměle vytvořeného polypu. Po ukončení sání za kontroly zraku provedeme resekci. Velikost resekátu závisí na průměru nástavce. Nevýhodou tohoto způsobu provádění resekce je nasazení polypektomické kličky "naslepo", není možno zaručit nasátí přesného středu ložiska, takže hrozí riziko jeho neúplného odstranění či nedodržení bezpečných okrajů. Jako bezpečný okraj se uvádějí minimálně 2 mm. Variantou tohoto provedení je použití ligačního nástavce, s jehož pomocí vytvoříme polyp zaškrcený gumičkou, který následně sneseme polypektomickou kličkou. Klasické provedení endoskopické slizniční resekce pomocí kleští a polypektomické kličky předpokládá použití endoskopu se dvěma pracovními kanály. Po stejné přípravě jako u aspirační mukosektomie se jedním kanálem zavedou kleště, s jejichž pomocí zvedneme ložisko a poté druhým kanálem zavedenou kličkou provedeme mukosektomii. Tento způsob je snáze proveditelný v žaludku či tračníku než v jícnu. V současné době mnozí autoři zjednodušili její provedení a výkon provádějí bez nutnosti elevace ložiska kleštěmi. Používá se polypektomická klička s ostrými zoubky (brání sklouznutí kličky z uměle vytvořeného

polypu) za současné aspirace vzduchu pracovním kanálem (docílí se větší vyklenutí ložiska). Další možnost spočívá v cirkulární incizi ložiska upraveným jehlovým papilotomem (s izolační kuličkou na konci řezacího drátku) s následným nasazením polypektomické kličky do takto vytvořeného řezu. Tato technika předpokládá použití viskózní tekutiny (hyaluronátu) k submukózní injekci. Endoskopická slizniční resekce představuje významnou alternativu v léčbě HGD a časného karcinomu v Barterově jícnu. Umožňuje získat velké vzorky k upřesnění stagingu a tím k definitivnímu léčebnému rozhodnutí. Zbylou sliznici Barrettova jícnu lze odstranit jednou z ablačních technik. V jedné studii se provedla mukosektomie u 25 pacientů s viditelnou sliznicí Barrettova jícnu s nálezem 13 případů superficiálního karcinomu, 4 případy s HGD a 8 případů bez komplikací [139]. Ell et al [56] provedli endoskopicky mukosektomie u 57 nemocných s Barrettovým jícnem buď s adenokarcinomem nebo HGD. Úspěšnost kompletní místní remise byla až v 34 z 35 (97%) pacientů s nízké rizikovými lézemi charakterizovanými následujícími rysy: průměr <20 mm, dobře diferencovaná histologie, mukozálně omezena léze nebo nezvředěvatělá léze. Na rozdíl od případů s vysoce rizikovými lézemi byla kompletní místní remise dosažena jen ve 13 z 22 (59%) průměr >20 mm, málo diferencovaná histologie, léze přesahuje mukózu do submukózy nebo zvředovatělá léze. Na našem pracovišti se tato metoda provádí a první výsledky resekce intramukozálního karcinomu jsou velmi příznivé [163].

### **1.10.3. Antirefluxní chirurgická terapie**

Chirurgická léčba je alternativou konzervativní medikamentózní léčby. Je při ní zapotřebí vzít v úvahu věk a biologický stav nemocného. Metodou první volby při chirurgické léčbě je laparoskopická fundoplikace. Není však prokázáno snížení progresu Barrettova jícnu, i po operaci musí být pacient dispenzarizován.

Antirefluxní chirurgická léčba (fundoplikace) je indikována u:

- závažných extraezofageálních komplikací refluxní choroby jícnu
- neúspěšná konzervativní léčba, zejména u mladých nemocných a/nebo s významnou patologií (velká hiátová hernie)

Operace efektivně zmírní symptomy refluxní choroby jícnu u pacientů s Barrettovým jícnem [63, 116, 126, 144, 231, 235]. Někteří naznačují, že chirurgický výsledek u pacientů s Barrettovým jícnem je méně optimální než u pacientů s refluxní chorobou jícnu

nekomplikovanou Barrettovým jícnem [43], jiní však naznačují, že úspěšný poměr u obou skupin pacientů je porovnatelný [63, 235]. Studie ukazují vývoj dlaždicových ostrůvků po antirefluxní operaci, ale kompletní regrese Barrettova epitelu je vzácná a může být "pseudoregrese" kvůli chirurgickému přemístění jícnu [20, 116, 144, 231]. Někteří chirurgičtí nadšenci naznačují, že antirefluxní operace snižuje následující riziko rozvíjení dysplázie a karcinomu jícnu [104, 116]. Přesto však, další studie pokračují v oznámení vývoje jak dysplázie tak i rakoviny po operaci [43, 204, 235]. Jedna kooperativní randomizovaná studie dlouhodobého dalšího sledování pacientů k medikamentózní či operační antirefluxní terapii prokázala, že 62% z chirurgické skupiny ohlásilo regulární použití antirefluxní medikace v dalším sledování 10,6 let [204].

#### **1.10.4. Experimentální léčebné postupy**

Z tzv. "experimentální" endoskopické léčby je užívána: argon plasma koagulace, termální léčba při užití laseru, který destruuje povrchový epitel (ablace nebo koagulace) nebo léčba pomocí bipolární elektrokoagulace [171], v kombinaci s antirefluxní léčbou bylo prokázáno i znovu objevení dlaždicového epitelu [17, 177]. Ale pod nově vyvinutým dlaždicovým epitelem může perzistovat intestinální metaplázie [38]. Jinou formou laserové léčby je fotodynamická léčba založená na akumulaci exogenně podaného fotosenzitizujícího porfyriu. Při následném použití nízkoenergetického laseru dochází k fotochemické reakci, jejímž výsledkem je destrukce Barrettova epitelu.

Podnět ke vzniku různých endoskopických ablačních technik Barrettova jícnu dala skutečnost, že poškození epitelu v Barrettově jícnu s následnou výraznou redukcí kyselého refluxu, vede k odstranění metaplastického epitelu a jeho náhradě epitelem dlaždicobuněčným. Tímto způsobem lze snížit se nebo vyloučit riziko rozvíjení esofageálního adenokarcinomu u pacientů s Barrettovým jícnem [62]. Nezbytným předpokladem úspěšné endoskopické ablační léčby je kompletní ablace sliznice Barrettova jícnu s minimálním poškozením podslizničních vrstev a následné zabránění kyselého refluxu.

Všechny techniky jsou schopny odstranit velkou část nebo celý Barrettův epitel, ale zbytková střevní metapázie pod novou vrstvou dlaždicového epitelu je stále se vracející se téma ve většině ablačních studií doposud.

#### **1.10.4.1 Aplikace energie do oblasti G-E junkce**

Od r. 1999 je v USA na trhu dostupná tzv. Stretta procedura (Curron Medical Inc.) spočívající na principu aplikace radiofrekvenční energie do oblasti G-E junkce [94]. Po endoskopické identifikaci G-E junkce se po zavaděči zavádí 20F nebo 30F flexibilní katétr s kombinací balónku a košíčku na jeho distálním konci a se čtyřmi vysunovacími jehlami umístěnými radiálně v pravém úhlu v oblasti největší šíře balónku. Katétr je umístěn do oblasti G-E junkce. Pak se balónek nafoukne a jehlové elektrody se vysunou tak, aby se dostaly až do svalové vrstvy jícnu. Po té se aplikuje radiofrekvenční energie. Při jedné aplikaci dojde k termickému poškození na čtyřech místech - tj. v místech vpichu jehel. Při bázi každé jehly dochází k permanentnímu ochlazení tkáně studenou vodou. Po 2 minutách se jehly zasunou zpět, balon vyfoukne a posune distálněji. Takto se energie aplikuje celkem 6-7 krát v pásu sahajícím od 2 cm nad Z-line až do 2 cm pod Z-line. Pak se katétr pootočí přesně o 45 stupňů a celý proces se opakuje. V jedné cirkulární úrovni se takto poškodí tkáň na 8 místech v intervalu 45 stupňů. Celkem se vytvoří 6-7 těchto cirkulárních lézí. Při aplikaci je neustále měřena teplota tkáně, odpor i napětí a při překročení hraničních hodnot automaticky dochází k přerušení přívodu energie. Tak je zabráněno případným komplikacím. Celá procedura trvá méně jak jednu hodinu. Mechanismus účinku není stále zcela objasněn, předpokládá se, že po termickém poškození dochází k retrakci kolagenu a fibrotizaci tkáně, což vede k její snížené poddajnosti a zvýšené rezistenci. Může též docházet k poškození vagových i jiných nervových zakončení, což pak vede k poklesu tranzientních relaxací dolního svěrače jícnu a také ke sníženému vnímání bolesti či pyrózy. Ve velké otevřené nekontrolované prospektivní studii bylo léčeno 118 pacientů a sledováno po dobu jednoho roku [215]. Došlo k významnému zlepšení příznaků i kvality života, potřeba léčby protonovými inhibitory poklesla z 88 % na 30 %. Procento pH < 4 pokleslo z 10.2 % na 6.4 %. Manometrické studie prokázaly, že tato léčba vede k významnému poklesu tranzientních relaxací dolního jícnového svěrače a že bazální tonus dolního jícnového se nemění [168].

#### **1.10.4.2 Tepelná ablace**

Koncept tepelné ablace Barrettova jícnu byl poprvé popsán od Brandt et al., který ošetřoval oblast Barrettova jícnu pomocí NdYAG laseru, po kterém se endoskopicky i histologicky prokázal vznik vrstvy dlaždicového epitelu 6 týdnů později, ale následující návrat

metaplastického epitelu byl zjištěn 14 týdnů po terapii [21]. Předpokládalo se, že recidiva byla spojena s nepřiměřeným potlačením sekrece kyseliny chlorovodíkové, protože zdokumentované kompletní potlačení sekrece kyseliny chlorovodíkové 1 rok po terapii odhalilo normální sliznici [22]. Postupně, jiní ukázali obnovení dlaždicového epitelu po různých laserových technikách včetně NdYAG a KTP [11, 16, 18, 170].

Na teoretických podkladech, KTP laser (potassium titanyl phosphate) má tkáňové průnikové vlastnosti, které dovolují bezpečnou tepelnou terapii dysplasie metaplasticky změněný jícen [10]. Tři lasery byly přímo srovnávané pro tepelnou destrukci povrchních oblastí sliznice jícnu používáním tepelného systému rozpoznávání. Cílem bylo najít parametry mezi 60 a 100°C (koagulační nekróza + vaporizace) na luminální (slizniční) povrch s méně než 37°C (bez rizika nekrózy stěny) vnějšího povrchu. Porovnávané lasery byly: NdYAG (1064 nm), KTP (532 nm), a diody (805 nm) [49]. Části čerstvě odstraněné lidské jícnové tkáně byly ozářené na účel udělaný popěvek. Systém rozpoznávání obrazu zkoumal povrchní a hluboký povrch, a pozoroval tepelný profil. To je jistý, že v živé tkáni, tepelná relaxační doba epitelu bude snížena kvůli krevní cirkulaci. Ozáření s KTP laserem, energií 15–20 W jednosekundový puls, produkoval mukózální teplotu větší než 65°C s teplotou 21°C na vnějším povrchu jícnu [10].

#### **1.10.4.3 Elektrokoagulace**

Multicentrická studie o multipolární elektrokoagulaci ukázala úplná endoskopická normalizace Barrettova segmentu u 85% pacientů během 6 měsíců a úplné endoskopické i histologické obrácení v 78% ve stejné době [175]. Jiní oznámili jak kompletní tak i inkompletní histologickou regresi po bipolární elektrokoagulaci [108, 131, 179]. Jsou poznatky o tom, že termokoagulace (pomocí Heater probe) došlo k vymizení ostrůvků intestinální metaplázie u 77% pacientů [130]. Dle některých studií došlo po argonové plazmatické koagulaci k regresi u 61% - 99% pacientů [31, 86, 149, 187, 212, 222]. Jsou však významné komplikace omezující použití této termální ablační metody; v jedné studii, bolest na hrudníku a odynofágie byla oznámená v 58%, horečka a pleurální adheze v 15%, striktury v 9% a pneumomediastinum u 3% pacientů [149]. Dle jiné studie byla oznámená i perforace [29].

Hlavním problémem po argonové plazmakoagulaci je přerůstání dlaždicobuněčného epitelu přes sliznici Barrettova jícnu.

### **1.10.4.3 Fotodynamická terapie (PDT)**

Tato metoda spočívá v podání fotosenzitivní látky s následnou expozicí patologické tkáně světlem o nízké energii (tzv. low-power laser) a určité vlnové délky. Fotosenzitivní látka (5-ALA, porfomer sodný, hematoporphyrin) po absorpci světelné energie vytváří kyslíkové radikály, jejichž působením dojde k nekróze tkáně. 5-aminolevulová kyselina nebo porfomer sodný se podává i. v. 48 hodin před výkonem, PDT se aplikuje s ohledem na vedlejší účinky nejvíce na 7 cm délky Barrettova jícnu. Pokud je délka Barrettova jícnu větší, výkon se opakuje s odstupem času v druhém sezení. Odstranění HGD lze docílit v 80 – 88% [146]. K stenózám jícnu dochází u 25% léčených pacientů, kožní fotosenzitivita přetrvává 90 dnů, bolest na hrudi se objevuje u většiny nemocných [224].



## 1.11. Screening a dispenzarizace

Ve snaze definovat kriteria pro screening byly hledány prediktory endoskopického nálezu Barrettova jícnu [173]. Ve studii Veterans Administration objevení pyrózy nebo kyselá regurgitace a pyrózy více než jedenkrát týdně byly nezávislé prediktory Barrettova jícnu [58]. V jiné studii Veterans Administration, symptomy nebyly spolehlivé prediktory nálezu erosivní esofagitidy ve srovnání s kontrolami [6]. V jedné multicentrické studii pouze symptomy refluxní choroby jícnu trvajících déle než 13 let byly považovány za rizikový faktor pro Barrettova jícnu [38]. Obecně jediný faktor odhalen těmi studiemi byla pyróza, ale tento symptom sám nemůže odlišit jedince s Barrettovým jícnem od těch s refluxní chorobou jícnu bez Barrettova jícnu [228].

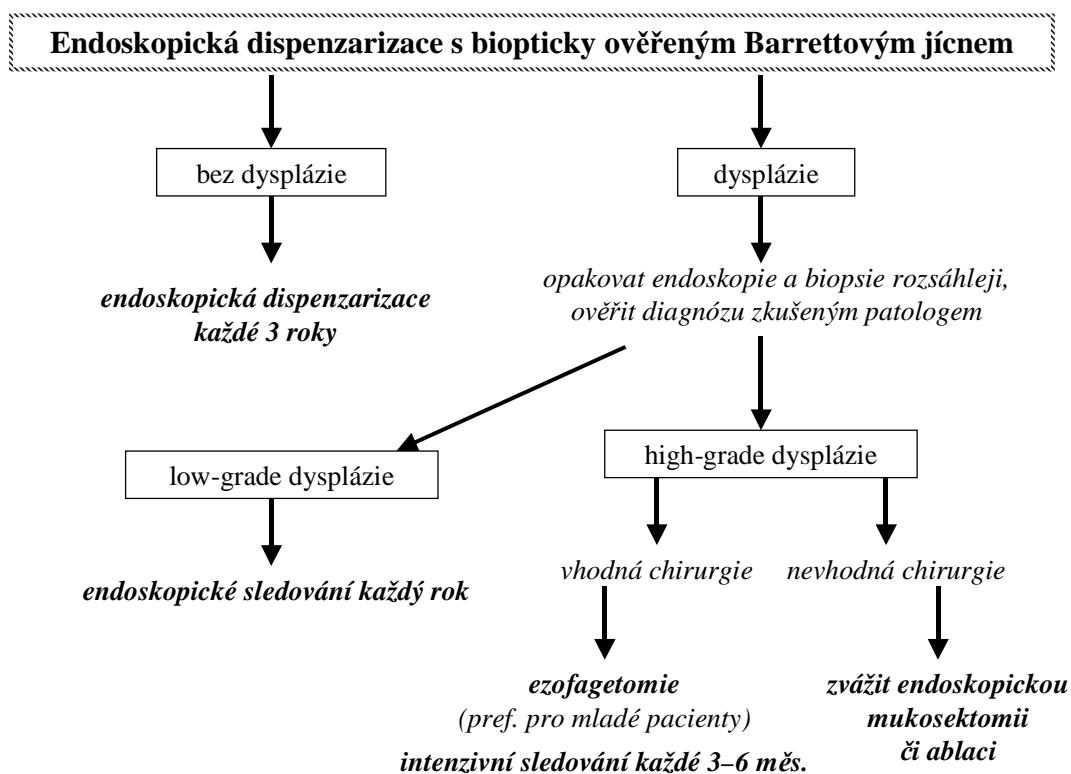
Problémy screeningu jsou zvýrazněny recentními prospektivními studiemi, zjišťující Barrettův jícen u pacientů bez refluxních symptomů. U skupiny převážně starších veteránů v endoskopickém skríninku, byl odhalen Barrettův jícen s dlouhým segmentem v 7% a Barrettův jícen s krátkým segmentem v 17% [81]. Tyto překvapující nálezy nebyly podloženy ve větší skupině převážně bělošských mužů, kteří měli dříve provedenou endoskopii z jiných indikací. Z těch jedinců bez pyrózy, 0.36% mělo Barrettův jícen s dlouhým segmentem a 5.2% Barrettův jícen s krátkým segmentem [164]. Dlouhý segment Barrettova jícnu je velmi vzácný u pacientů bez pyrózy v anamnéze [173].

V nedávné publikaci, Spechler shrnuje dilema ohledně skríninku a další dispenzarizace pacientů s Barrettovým jícnem následovně: **1)** Endoscopie je v USA drahé vyšetření, **2)** Není důkaz o tom, že endoskopický skrínink pacientů s refluxní chorobou jícnu pro Barrettův jícen má nějaký vliv na přežití [4, 34, 52, 221], **3)** žádný důkaz ve formě randomizovaného pokusu není pravděpodobný, aby se stal použitelný v blízké budoucnosti, **4)** Dosažitelné observační studie, které jsou předmětem početného písemnictví, naznačují, že skrínink a dispenzarizace jsou užitečné [40, 77, 80, 151, 155, 189, 190, 203], **5)** Ačkoli endoskopický skrínink může být spojen s riziky (tj., komplikace vyplývající jak z endoskopie, tak z invazivních procedur užívaných k terapii nalezených lézí endoskopicky), žádná studie neukazuje delší celkové přežití pacientů ve skríninkových a dispenzarizačních programech [202]. V této zamlžené situaci, kde nepřímé důkazy, které jsou k dispozici, naznačují, že skrínink a dispenzarizace jsou užitečné a největší námitka jsou náklady, je lepší se mýlit provedením nepotřebné endoskopie než zmeškáním vyléčitelné jícnové neoplázie [166].

Dispenzarizace je odstupňována dle přítomné dysplázie (doporučení České gastroenterologické společnosti) [118]:

- A. Bez dysplázie – endoskop. kontrola za 1–2 roky, po 2 negativních kontrolách jedenkrát za 2–3 roky
- B. LGD (nízký stupeň) – dvě kontroly po 6 měs., dále jedenkrát ročně
- C. HGD (vysoký stupeň dysplázie) – nutnost potvrzení druhým patologem, endoskopické sledování po 3 měs. Zvážení rizika resekcčního výkonu /slizniční ablace/
- D. Adenokarcinom – esofagektomie
  - odběr biopsie - 4-kvadrantová, počátek v oblasti GE junkce s pokračováním á 1–2 cm, poslední odběr 1 cm nad předpokládanou hranici

Strategie endoskopické dispenzarizace dle doporučení americké gastroenterologické společnosti je znázorněno na obraze 14.



**Obr. 14:** Mírně modifikována strategie endoskopické dispenzarizace dle doporučení z parametrů praxe americké gastroenterologické společnosti [174].

## **2. Cíle disertační práce**

### **2.1 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.

### **2.2 Laboratorní experimentální část**

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

## 2.1. Retrospektivní analytická část

### 2.1.1 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 nález 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 metaplázie. Za potvrzený Barrettův jícn byl považován nález endoskopicky rozpoznáný a histologicky potvrzený. Za suspektní byl považován endoskopicky charakteristický nález (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 nález Barrettova jícnu delší než 3 cm, jako krátký segment úsek kratší než 3 cm. Dalším kritériem pro členění sestavy nemocných byl případný nález dysplázie nebo adenokarcinomu. Do skupiny „dysplázie“ jsme zařadili nálezy dysplázie nízkého stupně (low-grade dysplasia), vysokého stupně (high-grade dysplasia) a intramukosální adenokarcinom, tedy typy III a IV podle revidované Vídeňské klasifikace [50]. Do skupiny „adenokarcinom“ jsme zařadili případy karcinomu invadujícího do submukózy (typ V) podle revidované Vídeňské klasifikace [50], popřípadě do dalších, hlubších struktur stěny jícnu tab. 4.

**Tab. 4:** Revidovaná Vídeňské klasifikace gastrointestinálních epiteliálních neoplázií [50].

Kategorie	Diagnóza
I	Negativní pro neoplázii
II	Indefinite for neoplasia (nejednoznačný pro neoplázii)
III	Mukosální low grade neoplázie
	Adenom
	Low grade dysplázie
IV	Mukosální high grade neoplázie
	4.1 High grade adenom/dysplázie
	4.2 Neinvazivní karcinom (carcinoma in situ)
	4.3 Suspekce pro invazivní karcinom
	4.4 Intramukozální karcinom
V	Submukozální invaze karcinomem

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 (nekouří déle než rok před stanovením diagnózy Barrettova jícnu), stop-kuřáky (nekouří 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  $\alpha = 0,01$ .

K testování rizikových faktorů jsme používali v úvodu i tzv. Bayesova vzorce.

Bayesův vzorec udává, jakým způsobem vypočítáme pravděpodobnosti jevu  $B_j$  za podmínky,

že nastal jev A, jestliže známe apriorní pravděpodobnosti  $P(B_i)$  a podmíněné pravděpodobnosti  $P(A|B_i)$  pro všechny jevy  $B_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$ . Bayesův vzorec má tvar

$$P(B_j|A) = \frac{P(A|B_j)P(B_j)}{\sum_{i=1}^k P(A|B_i)P(B_i)}$$

Bayesův vzorec se často používá v populačních etiologických studiích a v některých matematických modelech diagnostického, terapeutického či prognostického lékařského rozhodování.

Statistické zpracování otázky rizikových faktorů.

Tvrdíme, že následující výroky jsou ekvivalentní

$$P(B|K)=P(B|K^c)$$

$$P(B|K)=P(B)$$

$$P(B|K^c)=P(B)$$

$$P(BK)=P(B)P(K)$$

$$P(K|B)=P(K)$$

$$P(K|B)=P(K|B^c)$$

$$P(K|B^c)=P(K)$$

Ukážeme, že  $P(B|K)=P(B|K^c)$  je ekvivalentní  $P(K|B)=P(K)$ .

Podmíněnou pravděpodobnost zapíšeme jako

$$P(BK) / P(K) = P(B|K) = P(B|K^c) = P(B \cap K^c) / P(K^c) = P(B \cap (S-K)) / (1-P(K)) = (P(B) - P(BK)) / (1-P(K))$$

a upravíme tuto rovnost jako

$$P(BK) / P(K) = (P(B) - P(BK)) / (1-P(K))$$

$$P(BK)(1-P(K)) = (P(B) - P(BK))P(K)$$

$$P(BK) - P(BK)P(K) = P(B)P(K) - P(BK)P(K)$$

$$P(BK) = P(B)P(K),$$

Což znamená nezávislost jevů B a K.

Podobně bychom upravovali rovnost  $P(K|B)=P(K|B^c)$

K prokazování nezávislosti jevu B na jevu K si vybereme kteroukoliv z uvedených rovností podle toho jaká máme k dispozici data.

Když máme prokázat, že  $P(B|K)=P(B|K^c)$ , že K není rizikovým faktorem pro B a máme k dispozici výběr pacientů, o kterých víme, že mají B, můžeme použít ekvivalentní rovnost  $P(K|B) = P(K)$ . Potřebujeme nejen četnost výskytu K u pacientů s B, ale také pravděpodobnost K v populaci. Pokud tuto pravděpodobnost známe, je nulová hypotéza  $H_0: P(K|B) = P(K)$ .

Na tento problém se dá snadno použít metoda testování parametru binomického rozdělení.

Pravděpodobnost  $P(K)$  se týká výskytu K v populaci. Pro testování musíme znát velikost výběru N pacientů s B a z nich u M pacientů se vyskytuje K. Pak můžeme provést test  $H_0$ .

Odhad  $P(B|K)$  bychom provedli pomocí podílu  $M/N$ .

Pro formulaci alternativní hypotézy použijeme následující úvahy.

Nerovnost pro podmíněné pravděpodobnosti zapíšeme jako

$$P(BK) / P(K) = P(B|K) < P(B|K^c) = P(B \cap K^c) / P(K^c) = P(B \cap (S-K)) / (1-P(K)) = (P(B) - P(BK)) / (1-P(K))$$

a upravíme tuto nerovnost jako

$$P(BK) / P(K) < (P(B) - P(BK)) / (1-P(K))$$

$$P(BK)(1-P(K)) < (P(B) - P(BK))P(K)$$

$$P(BK) - P(BK)P(K) < P(B)P(K) - P(BK)P(K)$$

$$P(BK) < P(B)P(K),$$

Což znamená závislost jevů B a K a pro podmíněné pravděpodobnosti platí

$$P(B|K) < P(B) \text{ a také } P(K|B) < P(K).$$

Jako alternativní hypotézu si volíme 1)  $H_a: P(K|B) < P(K)$ , což je ekvivalentní

2)  $H_a: P(B|K) < P(B)$ .

V případě 2) ale máme k dispozici potřebná data.

Pokud jde o obrácení nerovností, postup by byl stejný.

**Metodické limity provedené studie:**

Jako u každé retrospektivní studie, předmětem výzkumu byly hlavně údaje předem zpracovaných případů a nikoliv přítomni pacienti. V nemalém počtu případů šlo o konziliární vyšetření pacienta pro jiná pracoviště, takže nebylo nadále možné sledovat vývoj onemocnění či ověření jiných okolností. Protože jsme studovali případy vyšetřeny v průběhu 10-ti let, v některých případech šlo o již umřelé. Údaje o přítomnosti či nepřítomnosti rizikových faktorů (kouření cigaret, konzumace alkoholu, obezita....) nebyly shledány u všech pacientů



## 2.1.2. Výsledky

Z celkového počtu 11.276 endoskopicky vyšetřených pacientů byl Barrettův jícen nebo podezření na něj zjištěno u 520 nemocných, tedy 4,6%. Z tohoto celkového počtu bylo 348/520 mužů (67%) a 172/520 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 4 – 8 a grafech 1– 3. Endoskopický nálezn Barrettova jícnu byl i histologicky potvrzen u 259 (50%). Skupinu suspektního Barrettova jícnu tvořilo 261 (50%) pacientů.

Mezi 167 muži se suspektním Barrettovým jícnem se vyskytly tyto komplikace: 2 případy vředu, 2 případy krvácení, 4 případy stenóz, 3 případy dysplázie (1x HGD, 2x LGD) a 6 případů adenokarcinomu [2 v 1. věkové skupině (1 intramukosální, tedy kategorie IV a 1 invazivní, tedy kategorie V dle revidované Vídeňské klasifikace) (a 4 ve třetí věkové skupině) 2 invazivní, tedy kategorie V a 2 nezjištěné kategorie]. Histologicky verifikován byl Barrettův jícen u 181 mužů, u nichž komplikace byly zjištěny takto: 12 případů vřed, 3 případy krvácení, 5 případů stenóz, 30 případů dysplázie (24 LGD a 6 HGD) a 14 případů adenokarcinomu (3 nezjištěné kategorie, 4 intramukozální, tedy kategorie IV a 7 invazivní, tedy kategorie V dle revidované Vídeňské klasifikace). Mezi 94 ženami se suspektním Barrettovým jícnem byly nalezeny tyto komplikace: 1 vřed, 1 krvácení, dysplázie lehkého stupně v 2 případech a byl nalezen 1 adenokarcinom zvrhovatělý a krvácející, kategorie V dle Vídeňské klasifikace. Mezi 78 ženami s potvrzeným Barrettovým jícnem byly komplikace následující: vřed v 4 případech, dysplázie lehkého stupně u 4 vyšetřených a adenokarcinom ve 3 případech (1 submukozálně invazivní, tedy kategorie V a 2 intramukozální, tedy kategorie IV dle Vídeňské klasifikace). Někteří pacienti (celkem 21 případů) měli více než jednu komplikaci: vřed + krvácení, vřed + dysplázi, adenom + krvácení a tak podobně.

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 Barrettova jícnu) 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 abstinguje. 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 Barrettových jícnu, 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.

Ukazatel	Histologicky potvrzen	Suspektní BJ	Dlouhý segment	Krátký segment
<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.

Ukazatel	Celkem	Potvrzen BJ	Susp.BJ	Dlouhý seg.	Krátký seg.
<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

Ukazatel	Celkem	Potvrzen BJ	Susp. BJ	Dlouhý seg.	Krátký seg.
<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
<b>1.věk.skupina ženy</b>	0	0	0	1	0	0
<b>1.věk.skupina muži</b>	0	0	0	3	0	2
<b>2.věk.skupina ženy</b>	2	1	0	3	0	2
<b>2.věk.skupina muži</b>	6	2	4	9	1	2
<b>3.věk.skupina ženy</b>	3	0	0	2	0	2
<b>3.věk.skupina muži</b>	7	2	5	12	6	16

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

Ukazatel	Vřed	Krvácení	Stenóza	Dysplázie (LGD)	Dysplázie (HGD)	Adenokarcinom
<b>Híátová hernie</b>	17/18 (94%)	2/5 (40%)	6/9 (67%)	21/30 (70%)	5/7 (71%)	13/24 (54%)
<b>Infekce HP</b>	5/18 (28%)	2/5 (40%)	0	8/30 (27%)	3/7 (43%)	7/24 (29%)
<b>Kouření cigaret</b>	6/18 (33%)	3/5 (60%)	4/9 (44%)	8/30 (27%)	3/7 (43%)	7/24 (29%)
<b>Alkohol</b>	8/18 (44%)	4/5 (80%)	5/9 (56%)	12/30 (40%)	5/7 (71%)	11/24 (46%)
<b>Obezita</b>	6/18 (33%)	1/5 (20%)	2/9 (22%)	8/30 (27%)	2/7 (28%)	4/24 (17%)
<b>NSAIDs</b>	1/18 (6%)	1/5 (20%)	1/9 (11%)	5/30 (17%)	1/7 (14%)	1/24 (4,5%)

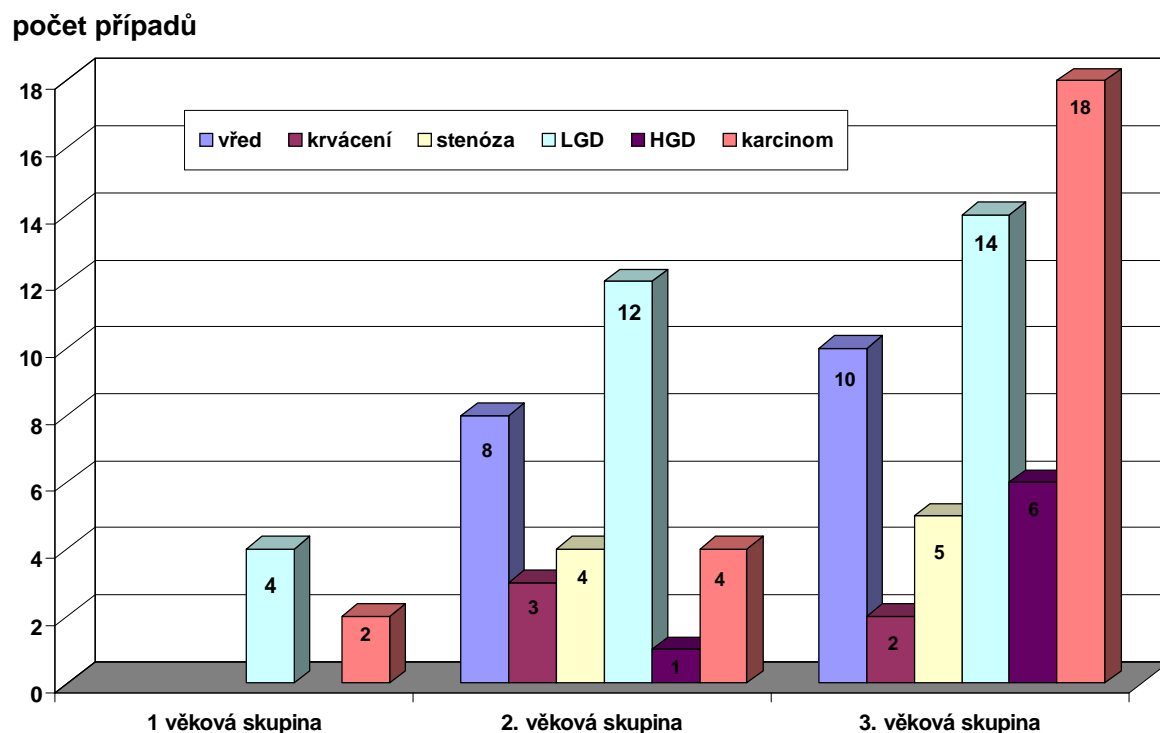
**Tab. 9:** Statistická hladina významnosti vztahu híátové hernie k vzniku komplikací

Barrettova jícnu

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

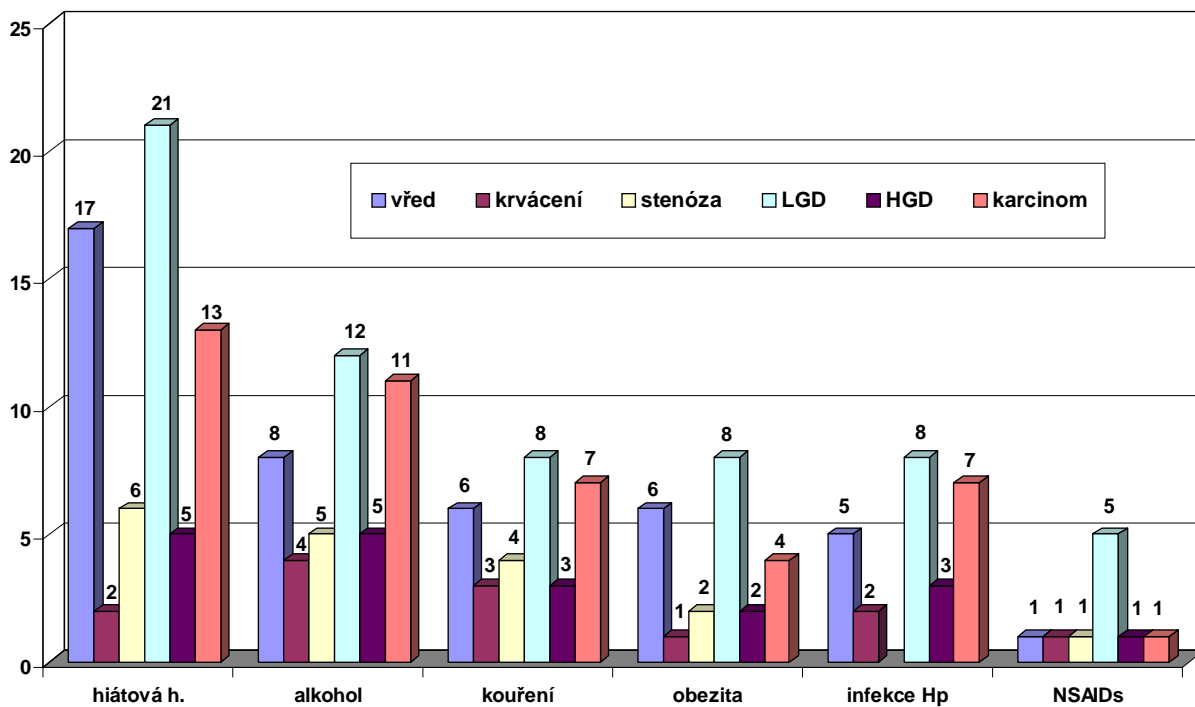
NA = non aplicable

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



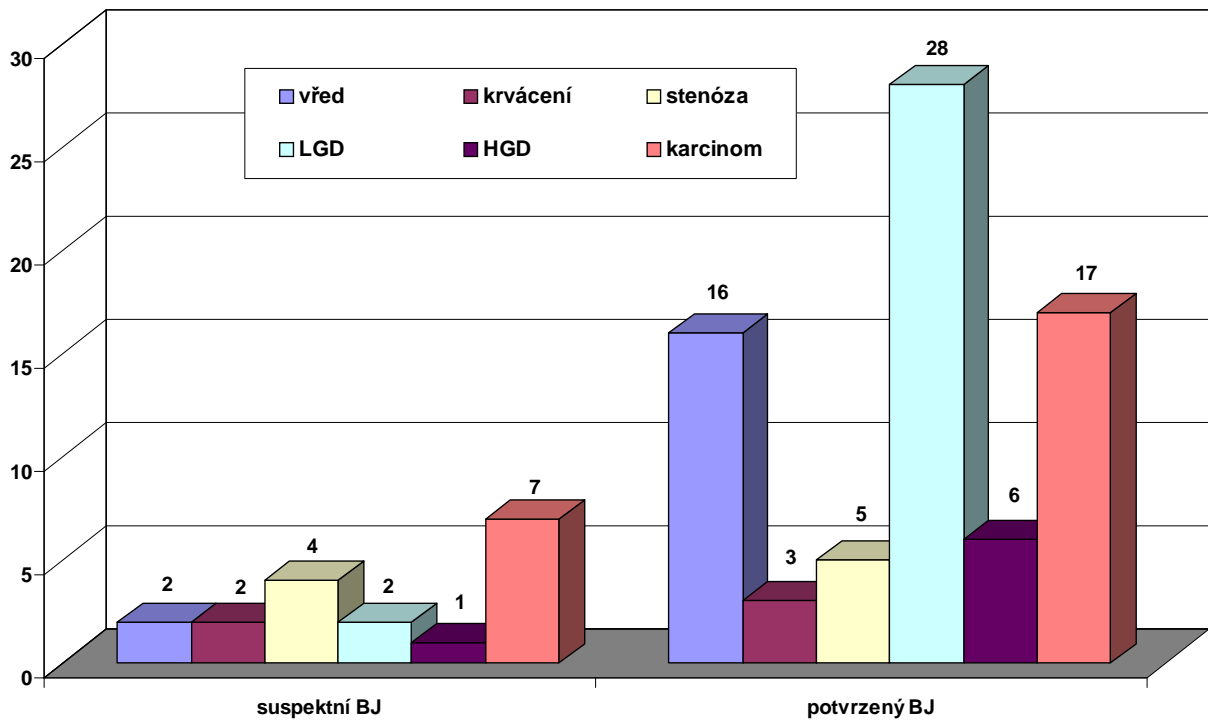
**Graf 2:** Vliv rizikových faktorů na výskyt komplikací

případy s komplikacemi



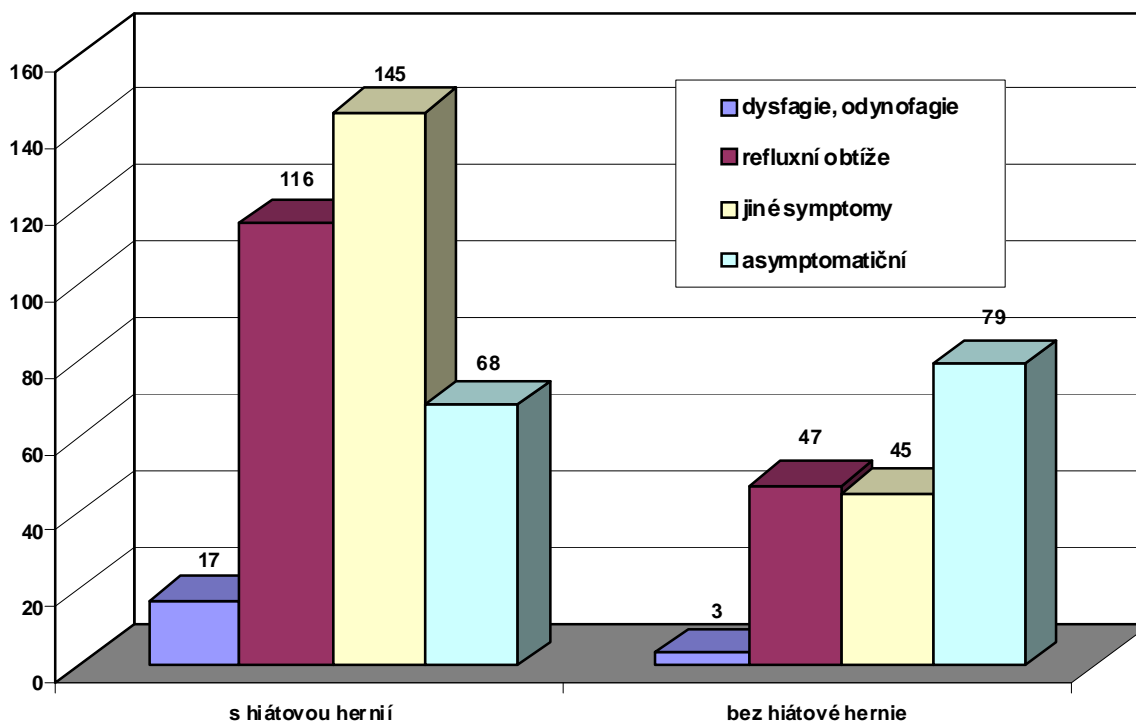
**Graf 3:** Prezentace komplikací v případech suspektního a potvrzeného Barrettova jícnu

počet případů



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

počet případů



## **2.2. Laboratorní část**

### **2.2.1. Sestava nemocných a metodika**

Během naší studie jsme zavedli metodiku ex - vivo in - vitro kultivací bioptických vzorků ke stanovení m-RNA pro TNF-alfa polymerazovou 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 mikrozkušavek 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 [25]. Hladina m-RNA pro TNF- $\alpha$  byla stanovena metodou PCR.

### **2.2.2. 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 intramukozálním 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 µg/ml v BJ</b>	<b>Kvantita RNA v µg/ml v antru</b>	<b>Kvantita RNA v µg/ml v těle žaludku</b>	<b>Kvantita RNA v µg/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:** Presentace výsledku PCR pro TNF-alfa pouze v Barrettově jícnu.

<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

### 3. Diskuse

#### 3.1 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 [27, 33, 103, 132, 136, 161, 165, 174, 178]. Prevalence a incidence adenokarcinomu jícnu v Evropě, USA a Kanadě trvale stoupá [33, 52, 92]. 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 Barrettova jícnu, který je delší než 2 - 3 cm a zbylých 25 % z Barrettova jícnu s krátkým segmentem [210].

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 histologické 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 [60, 198]. Například ve Finské endoskopické studii byla zjištěna prevalence Barrettova jícnu 2,5% [210], v Itálii 7,8% [236], v Kanadě 6,3 % [210], ve Švédsku 1.6% všeobecné populace [170] a v USA podle jedné ze studií dokonce 25 % (ze 119 vyšetřených asymptomatických osob) [81, 217].

Ve shodě s literaturou [27, 31, 60, 95, 136] 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. Zatímco jejich incidence v nejmłodší věkové kategorii do 39 let byla do 1.8 na 100 000 mužů a 0.3 na 100 000 žen, byla ve střední věkové kategorii (40-59 let) zhruba 20 na 100 000 mužů a 1.1 na 100 000 žen a v nejstarší věkové kategorii od 60 a více let překročila hranici 32 na 100 000 mužů a 8 na 100 000 žen.

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 studie našeho pracoviště je 41% [25]. 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 kontrolovaných studií a 10 klinických experimentálních studií, prokazoval 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 [41].

Proti tomuto tvrzení se postaví už jedna z posledních studií publikována v roce 2006 [70]. Stejným způsobem se analyzovaly další rizikové faktory vzniku Barrettova jícnu (konzumace alkoholu, kouření cigaret, obezita a abusus nesteroidních antiflogistik). Kromě použití nesteroidních antiflogistik šlo o rizikové faktory pro vznik Barrettova jícnu.

V současnosti kouří cigarety 29% dospělé populace (starších 15 let) v České republice [197]. 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 [24, 96, 188].

Dle jedné z posledních studií Státního zdravotního ústavu [237], kdy v každém městě České republiky bylo náhodně vybráno 400 mužů a 400 žen ve věku 45–54 let, polovina osob byla pozvána na lékařské vyšetření a z toho 24,1 % mužů a 21,2 % žen trpělo obezitou.

Jako dispenzarizovaného pacienta jsme považovali každý opakovaně na našem pracovišti vyšetřený případ a každý, komu bylo doporučeno kontrolní endoskopické vyšetření vzhledem k nálezu. 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 nálezu maligních buněk. 2 případy byly řešeny chirurgicky a následnou chemoterapií a jsou sledováni nadále na onkologickém pracovišti. Chirurgické řešení kontraindikováno u 1 pacienta a byl léčen chemoterapeuticky a je nadále v onkologickém registru a dispenzarizaci. Celkem 20 případů s adenokarcinomem distálního jícnu v terénu 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 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 pacienti. Procento jak adenokarcinomu, tak i rozvoje různých stupňů dysplazií v souboru nevyovídá o prevalenci výskytu této malignity v našem regionu, protože šlo ve velkém počtu případů 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 [148]. Podle doporučení Americké gastroenterologické společnosti, vyžaduje diagnóza Barrettova jícnu endoskopický a histologický průkaz specializované intestinální metaplázie [174]. V naší sestavě pacientů s endoskopickým nálezem typickým pro Barrettův jícen, byla histologická verifikace tohoto typu metaplázie pouze u poloviny pacientů. Tento náš nález je ve shodě jinými studii, které ukazují ještě slabší nebo stejnou korelaci mezi endoskopickým nálezem a histologickým průkazem přítomnosti intestinální metaplázie v bioptických vzorcích a to ve 20-50% [35, 58, 226, 227, 232].

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 [128]. Dle této studie pouze ve 10 - 20% pacientů s endoskopickým nebo histologickým podezřením na Barrettův jícen byla pevně stanovena 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. Stejného názoru je rovněž Endlicher po své studii 474 pacientů s Barrettovým jícnem [59].

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-kvadrantové biopsie jsou odebrány pouze ve 32% případů, navzdory uznání hodnoty a důležitosti tohoto přístupu [157].

Rozsáhlý odběr bioptických vzorků je však časově náročný, a proto není schůdně proveditelný. V naší sestavě pacientů byl významný rozdíl ve výskytu komplikací (včetně adenokarcinomu) u osob, u kterých byl Barrettův jícen 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). Nález hiátové hernie byla věnovaná velká pozornost v naší sestavě pacientů, protože se statisticky prokázala její role ve vzniku Barrettova jícnu, některých jeho komplikací (vřed, LGD), 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 [31, 231]. Hiátová axiální 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 projeví 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% [81], 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.

Význam hiátové hernie v multifaktoriální patofyziologii refluxní choroby jícnu, je dlouho uznán na základě její vysoké prevalence a asociace s refluxní ezofagitidou Barrettovým jícnem [7, 101].

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 [78, 152].

Termínu suspektní Barrettův jícen, který jsme používali, odpovídá později ve světové literatuře používán termín (endoskopicky suspektní ezofageální metaplazie ESEM) [219].

### 3.2. Diskuze laboratorní části

Zavedli jsme ve spolupráci s ústavem klinické biochemie a diagnostiky metodiku ex-vivo in-vitro kultivace bioptických vzorků. 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 Barrettova jícnu a jeho komplikací pro nás předmětem dalšího výzkumu. Tato část práce byla pouze metodická.

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 ezofagitidou, Barrettovým jícnem a esofageálním adenokarcinomem. Prozánětlivé cytokiny IL-8 a IL-1 $\beta$  byly elevované v případech ezofagitidy a Barrettovy tkáně a významně elevované v případech adenokarcinomu [140]. Aktivace NF- $\kappa$ B byla nefrekventovaná u ezofagitidy, ale vysoká také v Barrettově jícnu a adenokarcinomu. Asociace aktivace NF- $\kappa$ B s nadregulací cytokinů byla zjištěna jen u pacientů s adenokarcinomem. Tyto skutečnosti mohou hrát důležitou roli ve vzniku Barrettova jícnu a tumorogeneze. Inhibice dráhy NF- $\kappa$ B/prozánětlivé cytokiny může být důležitým cílem pro budoucnost strategií chemoprevence [140].

Další známá studie role cytokinů v patogenezi Barrettova jícnu konstatovala, že hladiny TNF alfa jsou elevovány během vývoje Barrettova jícnu a že TNF-alfa může regulovat úroveň beta-cateninem zprostředkované transkripce onkogenu v metaplastické sliznici [216].

## **4. Závěr**

### **4.1. Závěr retrospektivní klinické části**

- Na základě analýzy 18.276 ezofagogastroskopií, provedených u 11.276 pacientů (v období 1994 – 2004) a s nálezem Barrettova jícnu v 4.6 %, 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 metaplázie, 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 bylo 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.

### **4.2. 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.