

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program v biomedicíně

Fyziologie a patofyziologie člověka



**UNIVERZITA KARLOVA**  
1. lékařská fakulta

**MUDr. Jana Krajčiová**

Časné neoplazie jícnu: etiologie, patofyziologie, patogeneze a léčba

*Barrettův jícen a časný adenokarcinom jícnu*

Early esophageal neoplasia: etiology, pathophysiology, pathogenesis and treatment

*Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jan Martínek Ph.D., AGAF

Praha, 2022





**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 26.9.2022

Jana Krajčiová

Podpis



## **Poděkování:**

Tímto bych chtěla vyjádřit vřelé poděkování svému školiteli, panu prof. MUDr. Janu Martínkovi Ph.D., AGAF, za skvělé odborné vedení a podněty v přípravě disertační práce, neocenitelné rady a připomínky a rovněž za mimořádně přátelský vztah, který jsme si v průběhu naší spolupráce vytvořili.

Vřelé poděkování patří i mé rodině, přátelům a kolegům za jejich podporu a pomoc.

V Praze, 26.9.2022

Jana Krajčiová

Podpis



**Identifikační záznam:**

**KRAJČÍOVÁ, Jana. Časně neoplazie jícnu: etiologie, patofyziologie, patogeneze a léčba. Barrettův jícen a časný adenokarcinom jícnu. [Early esophageal neoplasia: etiology, pathophysiology, pathogenesis and treatment; Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma]. Praha, 2022. 120 s., 4 příl. **Disertační práce.** Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha. Vedoucí práce: MARTÍNEK, Jan.**



# Obsah

SOUHRN	12
ABSTRACT	14
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	16
ÚVOD DO PROBLEMATIKY	19
<b>1. REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU</b>	<b>19</b>
1.1. DEFINICE	19
1.2. EPIDEMIOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	20
1.3. PATOFYZIOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	20
1.4. SYMPTOMATOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	22
1.5. DIAGNOSTIKA REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	23
1.6. LÉČBA REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	26
1.7. KOMPLIKACE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU	28
<b>2. BARRETTŮV JÍCEN</b>	<b>29</b>
2.1. DEFINICE	29
2.2. PATOFYZIOLOGIE VZNIKU BARRETTOVA JÍCNU	29
2.3. PATOGENEZE VZNIKU BARRETTOVA JÍCNU	30
2.4. DIAGNOSTIKA BARRETTOVA JÍCNU	32
2.5. DEPISTÁŽ (SURVEILLANCE) PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCENEM	33
2.6. ANTIREFLUXNÍ TERAPIE PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCENEM	36
2.7. DALŠÍ MOŽNOSTI CHEMOPREVENCE PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCENEM	37
<b>3. ČASNÝ ADENOKARCINOM JÍCNU</b>	<b>39</b>
3.1. EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU JÍCNU	39
3.2. RIZIKO ZVRATU BARRETTOVA JÍCNU V ADENOKARCINOM	40
3.3. MOLEKULÁRNÍ ASPEKTY KARCINOGENEZE BARRETTOVA JÍCNU	40
3.4. MOŽNOSTI ENDOSKOPICKÉ TERAPIE BARRETTOVA JÍCNU A ADENOKARCINOMU	42
3.5. ENDOSKOPICKÁ RESEKCE A ENDOSKOPICKÁ SUBMUKÓZNÍ DISEKCE	43
3.6. ABLAČNÍ METODY	46
3.7. RADIOFREKVENČNÍ ABLACE	46
3.7.1. PRINCIP RFA	47
3.7.2. CÍRUMFERENCEČNÍ RFA	48
3.7.3. FOKÁLNÍ RFA	49
3.7.4. INDIKACE RFA	49
3.7.5. KLINICKÉ VÝSLEDKY RFA	53
3.7.6. RIZIKO RECIDIVY NEOPLAZIE JÍCNU PO ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ (ER/ ESD + RFA)	55
3.7.7. DEPISTÁŽ (SURVEILLANCE) PO ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN	56
3.7.8. KOMPLIKACE RFA	57
<b>4. AKTUÁLNÍ TÉMATA V PROBLEMATICE BARRETTOVA JÍCNU</b>	<b>58</b>
4.1. ADENOMA DETECTION RATE A MISSED LESION	58
4.2. ARTEFICIAL INTELLIGENCE	59
<b>5. HYPOTÉZY</b>	<b>60</b>
<b>6. CÍLE PRÁCE</b>	<b>60</b>
<b>7. METODY</b>	<b>61</b>

7.1.	ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCNEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII (PROJEKT A)	61
7.1.1.	Úvod	61
7.1.2.	Design studie	61
7.1.3.	Pacienti	62
7.1.4.	Endoskopická terapie BORN	64
7.1.5.	Sledování po léčbě BORN	64
7.1.6.	Sledované parametry	65
7.1.7.	Statistická analýza	65
7.2.	KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN (PROJEKT B)	65
7.2.1.	Úvod	65
7.2.2.	Design studie	66
7.2.3.	Pacienti	66
7.2.4.	Endoskopie s CLE	67
7.2.5.	Biopsie	67
7.2.6.	Definitivní diagnóza intestinální metaplazie a neoplazie	68
7.2.7.	Sledované parametry	68
7.2.8.	Statistická analýza	68
7.3.	KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ (PROJEKT C)	69
7.3.1.	Úvod	69
7.3.2.	Design studie	70
7.3.3.	Pacienti	70
7.3.4.	Bioptické kleště	70
7.3.5.	Endoskopie horní části gastrointestinálního traktu a protokol odběru biopsií	71
7.3.6.	Patologické hodnocení	72
7.3.7.	Sledované parametry	72
7.3.8.	Statistická analýza	72
7.4.	GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ (PROJEKT D)	73
7.4.1.	Úvod	73
7.4.2.	Design studie	74
7.4.3.	Pacienti a sledování	74
7.4.4.	Perorální endoskopická myotomie (POEM)	74
7.4.5.	Sledované parametry	75
7.4.6.	Statistická analýza	75
<b>8.</b>	<b>VÝSLEDKY</b>	<b>75</b>
8.1.	PROJEKT A	75
8.1.1.	Charakteristika pacientů a výkonů	75
8.1.2.	Účinnost léčby	76
8.1.3.	Rekurence neoplazie a IM	77
8.2.	PROJEKT B	80
8.2.1.	Charakteristika pacientů	80
8.2.2.	CLE a biopsie při diagnostice perzistentní/ rekurentní IM	81
8.2.3.	CLE a biopsie při diagnostice rekurentní neoplazie	82
8.2.4.	Analýza detekovaných žlázek a pohárkových buněk	83
8.3.	PROJEKT C	83
8.3.1.	Pacienti a endoskopie	83
8.3.2.	Kvalita bioptických vzorků	85
8.3.3.	Detekce intestinální metaplazie, dysplazie a diagnostický přínos	86
8.4.	PROJEKT D	88
8.4.1.	Charakteristika pacientů	88
8.4.2.	Reflux po POEM	88



<b>9. DISKUZE</b>	<b>90</b>
9.1. PROJEKT A	90
9.2. PROJEKT B	94
9.3. PROJEKT C	96
9.4. PROJEKT D	97
<b>10. HLAVNÍ ZÁVĚRY</b>	<b>100</b>
<b>PŘEHLED PUBLIKACÍ V SOUVISLOSTI S DISERTAČNÍ PRACÍ</b>	<b>102</b>
<b>PŘEHLED PUBLIKACÍ BEZ SOUVISLOSTI S DISERTAČNÍ PRACÍ</b>	<b>103</b>
<b>REFERENCE</b>	<b>105</b>
<b>PŘÍLOHY</b>	<b>121</b>

## SOUHRN

**Úvod:** Barrettův jícen (BJ) je premaligní stav charakterizovaný náhradou normálního dlaždicového epitelu jícnu epitelem cylindrickým s intestinální metaplazií (IM). Pacienti s neoplazii asociovanými s BJ (BORN) jsou kandidáty endoskopické léčby. Cíle našich studií byly: (1) analýza dlouhodobé účinnosti radiofrekvenční ablace (RFA) a zhodnocení rizikových faktorů perzistence/ rekurence neoplazie/ IM; (2) zhodnocení výsledků a bezpečnosti konfokální laserové endomikroskopie (CLE) ve srovnání se standardními biopsiemi u pacientů po úspěšné endoskopické terapii BORN; (3) vyhodnocení kvality a výtěžnosti vzorků získaných pomocí rozdílných typů biopsických kleští; a (4) posouzení vzniku "de novo" refluxu po perorální endoskopické myotomii (POEM) a jeho závažnosti (ve vztahu k potenciálnímu vzniku pozdějších komplikací).

**Pacienti a metody:** Jednalo se o 4 studie. (1) V retrospektivní studii RFA jsme hodnotili data u 136 pacientů léčených endoskopicky pro BORN ve 4 centrech ČR. (2) V prospektivní, patologem zaslepené, studii CLE jsme hodnotili shodu v detekci IM nebo neoplazie metodou CLE ve srovnání se standardními biopsiemi u 56 pacientů po terapii BORN. (3) V prospektivní studii srovnávající 4 typy kleští jsme hodnotili výsledky u 37 pacientů, kteří podstupovali pravidelnou kontrolu v rámci surveillance BJ. (4) V poslední retrospektivní studii jsme hodnotili výskyt post-POEM ezofagitidy a jejich ev. komplikací u 412 pacientů pomocí gastroscopie a 24-hodinové pH-metrie 3 měsíce, 2-3 roky a 6 let po POEM.

**Výsledky:** (1) Úplné remise neoplazie a IM po RFA bylo dosaženo u 98,5 % (95 % CI 94,8-99,8 %) a 77,9 % (95 % CI 70,0-84,6 %) pacientů. Během sledování jsme u 6 pacientů (4,5 %; 6/134 pts) zaznamenali recidivu neoplazie (5x LGD, 1x HGD). V multivariační regresní analýze upravené dle věku, pohlaví a délky původního segmentu BJ, byla diagnóza adenokarcinomu nezávislým rizikovým faktorem pro rekurentní IM po RFA (OR 7,0; 95 % CI 1,6-30,9;  $p < 0,0005$ ). (2) Diagnostická přesnost, senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota CLE a biopsií se významně nelišily. Shoda mezi CLE a histopatologickými nálezy při detekci IM byla 94,6 %. (3) Studie s kleštěmi prokázala, že 71 % biopsií odebraných jumbo kleštěmi bylo adekvátních, což bylo podstatně více ve srovnání s velkokapacitními kleštěmi ( $p < 0,001$ ). (4) Tři měsíce po POEM byla refluxní ezofagitida diagnostikována u 167 pacientů (41,8 %; 167/400 pts), z toho u 15 pacientů (3,75 %; 15/400 pts) byla přítomna těžká ezofagitida stupně C nebo D dle Los Angeles klasifikace. V následujících letech

výskyt ezofagitidy po POEM klesal (2 a 3 roky po POEM u 35,9 % pacientů, v 6. roce u 21,3 % pacientů). V průběhu sledování jsme ani u jednoho pacienta nezjistili komplikaci refluxní ezofagitidy typu Barrettova jícnu či BORN.

**Závěry:** (1) RFA je účinná metoda v léčbě BORN. Iniciální diagnóza adenokarcinomu je rizikovým faktorem pro rekurenci IM po RFA, jejíž klinický význam je v případě absence makroskopické recidivy BJ sporný. (2) CLE může být vhodnou metodou u pacientů podstupujících surveillance po endoskopické léčbě BORN, protože je přinejmenším stejně účinná jako biopsie při detekci perzistentní/ rekurentní IM a při vyloučení rekurentní neoplazie. (3) K získání diagnosticky adekvátních bioptických vzorků u pacientů s BJ vykazovaly bioptické jumbo kleště lepší výtěžnost ve srovnání s dalšími třemi testovanými velkokapacitními kleštěmi. (4) I přes častější výskyt post-POEM ezofagitidy jsme nezaznamenali v průběhu dlouhodobého sledování žádnou z vážnějších komplikací refluxu.

**Klíčová slova:** Barrettův jícn; neoplazie; intestinální metaplazie; radiofrekvenční ablace; konfokální laserová endomikroskopie; perorální endoskopická myotomie.

## ABSTRACT

**Background:** Barrett's esophagus (BE) is a premalignant condition defined by replacement of normal esophageal squamous-cell epithelium by cylindrical epithelium with intestinal metaplasia (IM). Patients with BE associated neoplasia (BORN) are candidates for endoscopic treatment. The aims of our studies were: (1) analysis of long-term efficacy of radiofrequency ablation (RFA) and evaluation of risk factors for persistent/ recurrent neoplasia/ IM; (2) to assess the results and safety of confocal laser endomicroscopy (CLE) compared to standard biopsies in patients after successful endoscopic treatment of BORN; (3) to assess the sampling quality obtained by different types of forceps; and (4) to assess "de novo" reflux after peroral endoscopic myotomy (POEM) and its severity (the risk of development of further complications).

**Patients and methods:** We performed a total of 4 studies. (1) In a retrospective RFA study we evaluated data of 136 patients treated endoscopically for BORN in 4 centers in the Czech Republic. (2) In a prospective, pathologist-blinded, CLE study, we evaluated concordance in the detection of IM or neoplasia with CLE compared to standard biopsies in 56 patients who underwent standard surveillance endoscopy. (3) In a prospective study comparing 4 types of forceps, we evaluated the results of 37 patients with BE who underwent regular surveillance endoscopy. (4) In the last retrospective study, we evaluated the incidence of post-POEM esophagitis and its possible complications in 412 patients using upper GI endoscopy and 24h pH-metry 3 months, 2-3 and 6 years after POEM.

**Results:** (1) Complete remission of neoplasia and IM was achieved in 98,5 % (95 % CI 94,8-99,8 %) and 77,9 % (95 % CI 70,0-84,6 %) patients. During the follow-up, 6 patients (4, 5 %; 6/134 pts) had recurrent neoplasia (5x LGD, 1x HGD). In the multivariate logistic regression analysis adjusted for age, gender and length of the original BE segment, the diagnosis of cancer was an independent risk factor for recurrent IM after RFA (OR 7,0; 95 % CI 1,6-30,9;  $p < 0,0005$ ). (2) Diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of CLE and biopsy were not significantly different. The agreement between CLE and histopathological findings in the detection of IM was 94,6 %. (3) A forceps study showed that 71 % of biopsies taken with jumbo forceps were adequate, which was significantly more compared to large-capacity forceps ( $p < 0,001$ ). (4) Three months after POEM, reflux esophagitis

was diagnosed in 167 patients (41,8 %; 167/400 pts), of which 15 patients (3,75 %; 15/400 pts) had severe esophagitis (Los Angeles classification grade C or D). During the follow-up, the incidence of esophagitis after POEM decreased (2 and 3 years after POEM in 35,9 % of patients, in the 6th year in 21,3 % of patients). We have not detected a reflux related complication after POEM (e.g. stricture, Barrett's esophagus) in any patient.

**Conclusions:** (1) RFA is an effective method in the treatment of BORN. Diagnosis of adenocarcinoma is a risk factor for recurrent IM after RFA, the clinical significance of which is questionable in the absence of macroscopic recurrence of BE. (2) CLE may be useful in patients undergoing endoscopic surveillance after endoscopic treatment of BORN because it is at least as effective as biopsies in detecting persistent/ recurrent IM and in excluding recurrent neoplasia. (3) We found a significantly higher proportion of adequate biopsy specimen with jumbo forceps as compared to three large capacity forceps. (4) Despite the more frequent occurrence of post-POEM esophagitis, we did not observe any serious complications of reflux during the long-term follow-up.

**Key words:** Barrett's esophagus; neoplasia; intestinal metaplasia; radiofrequency ablation; confocal laser endomicroscopy; peroral endoscopic myotomy.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AI	arteficial intelligence/ umělá inteligence
APC	argon-plasma coagulation/ argon plasma koagulace
ARMS	anti-reflux mucosectomy/ endoskopická antirefluxní mukosektomie
BJ	Barrettův jícn
BMI	body mass index/ index tělesné hmotnosti
BMP4	bone morphogenic protein 4
BORN	Barrett's esophagus related neoplasia/ neoplazie asociovaná s Barrettovým jícnem
CAD	computer-aided detection systems/ systémy počítačově podporované detekce
CADx	computer-aided diagnosis/ počítačově podporovaná diagnóza
CDX	homeoboxový gen
CI	confidence interval/ interval spolehlivosti
CLE	confocal laser endomicroscopy/ konfokální laserová endomikroskopie
COX	cyklooxygenáza
CR-IM	complete remission of intestinal metaplasia/ úplná remise intestinální metaplazie
CR-N	complete remission of neoplasia/ úplná remise neoplazie
DJS	dolní jícnový svěrač
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EAC	early adenocarcinoma/ časný adenokarcinom
EGF	epidermal growth factor/ epidermální růstový faktor
EMRC	endoscopic mucosal resection with cap/ endoskopická (mukózní) resekce s využitím "capu"
EMRL	endoscopic mucosal resection with ligator/ endoskopická (mukózní) resekce s využitím ligátoru
ER	endoskopická resekce
ESD	endoskopická submukózní disekce
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy/ Evropská společnost pro gastrointestinální endoskopii
FICE	Fujinon intelligent color enhancement
GER	gastroezofageální reflux

GERD	gastroesophageal reflux disease/ gastroezofageální refluxní choroba
GRHL3	gen transkripčního faktoru kódující Grainy head-like 3
H2RA	antagonisté histamin-2 receptoru
HCl	kyselina chlorovodíková
HD-WLE	high-definition white light endoscopy/ endoskopie s vysokým rozlišením
HGD	high-grade dysplazie/ dysplazie vysokého stupně
HM	horizontal margin/ laterální okraj
HRM	high-resolution manometrie/ manometrie s vysokým rozlišením
IL	interleukin
IM	intestinální metaplazie
IND	indefinite for dysplasia/ neurčitá dysplazie
IPP	inhibitory protonové pumpy
LGD	low-grade dysplazie/ dysplazie nízkého stupně
LHM	laparoskopická Hellerova myotomie
LOH	loss of heterozygosity/ ztráta heterozygosity
MUC	mucin
NBI	narrow-band imaging/ zobrazení v polarizovaném světle
NDR	neoplasia detection rate/ míra záchyty neoplazie
NERD	non-erosive reflux disease/ neerozivní refluxní choroba
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ nesteroidní antirevmatika
OR	odds ratio
PGE	prostaglandin
POEM	perorální endoskopická myotomie
RFA	radiofrekvenční ablace
RCHJ	refluxní choroba jícnu
ROS	reactive oxygen species/ reaktivní formy kyslíku
SAP	Symptom Association Probability/ pravděpodobnost přidružení příznaku
SMAD4	gen pro mothers against decapentaplegic homolog 4
TCD	tumor cell dissociation/ disociace nádorových buněk
TFF	trefoil factor
TGF- $\alpha$	transforming growth factor-alpha/ cytokínový růstový faktor alfa
TLESRs	transient lower esophageal sphincter relaxations/ přechodné relaxace dolního jícnového svěrače
TP53	tumorový protein 53

TR	time ratio
TTS	Through the Scope Channel Catheter/ "kanálový" katetr
VM	vertical margin/ spodní okraj



## ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Barrettův jícen (BJ) je premaligní stav charakterizovaný náhradou normálního dlaždicového epitelu jícnu metaplastickým cylindrickým epitelem střevního typu s přítomností pohárkových buněk (Spechler S.J., Souza R.F., 2014). K této změně dochází zejména v důsledku opakovaného vystavení distálního jícnu refluxu, což vede k chronickému zánětu a metaplastickým změnám (Shaheen N., Ransohoff D.F., 2002; Que J. et al., 2019).

Cílem endoskopického sledování pacientů s BJ je snížit riziko vzniku invazivního adenokarcinomu jícnu (EAC) včasnou detekcí dysplazie a raného stadia adenokarcinomu, které jsou pak přístupné endoskopické eradikační terapii. Včasná detekce prekancerózních nebo neoplastických změn je zásadní vzhledem k přetrvávající vysoké úmrtnosti pacientů s EAC s celkovým 5letým přežitím méně než 20 % a méně než 5 %, pokud mají pacienti v době diagnózy pokročilé onemocnění (Qumseya B. et al., 2019).

Vzhledem k tématu mé disertační práce se v úvodu věnuji nejvýznamnějšímu rizikovému faktoru vzniku BJ, tj. refluxní chorobě jícnu, následně samotnému Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu s možností jejich terapie, rizikovými faktory progrese či recidivy onemocnění a nutnosti sledování (surveillance) po úspěšné endoskopické terapii.

## 1. REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU

### 1.1. DEFINICE

*Gastroezofageální reflux (GER)* definujeme jako zpětný tok žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu. GER může být procesem fyziologickým nebo patologickým. Jako fyziologický GER označujeme reflux vyskytující se u zdravých jedinců, pokud nezpůsobuje obtíže ani histologické změny sliznice jícnu. Fyziologický reflux se typicky vyskytuje postprandiálně, v krátkém trvání, je asymptomatický a zřídka se objevuje v průběhu spánku.

*Refluxní choroba jícnu (RCHJ, GERD = Gastro Esophageal Reflux Disease)* je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí pacientovi obtíže a/nebo komplikace (Vakil N. et al., 2006).

*Refluxní ezofagitida* je makroskopicky patrný zánět v oblasti gastroezofageální junkce charakterizovaný typickými erozemi nebo ulceracemi (tzv. mucosal breaks). Pacienti s RCHJ mohou, ale nemusí mít refluxní ezofagitidu (Vakil N. et al., 2006). Podle endoskopického nálezu rozlišujeme endoskopicky pozitivní RCHJ (eroze jícnu) a endoskopicky negativní RCHJ ("neerozivní" RCHJ, NERD = Non-Erosive Reflux Disease) (Martinek J. et al. 2009). Pacienti s NERD mohou mít ovšem mikroskopickou ezofagitidu.

Patologický kyselý reflux může, ale i nemusí vyvolávat soustavnou subjektivní symptomatologii. Objektivizuje se pomocí 24-hodinové pH-metrie s nebo bez impedance.

## **1.2. EPIDEMIOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU**

Stanovit prevalenci a incidenci RCHJ je obtížné. Refluxní choroba jícnu je nejčastějším onemocněním trávicího traktu, které postihuje 9-26 % evropské populace s narůstající incidencí (nejvyšší prevalence je udávána ve Velké Británii a skandinávských zemích, a také v USA a Kanadě) (El-Serag H.B. et al., 2014), narozdíl od Asie, kde má RCHJ prevalenci kolem 5 % (Dent J. et al., 2005).

Mezi rizikové faktory RCHJ patří nesprávná životospráva, obezita, kouření a vyšší věk, přičemž zejména abdominální obezita je považována za hlavní rizikový faktor vzniku RCHJ a jejich komplikací v důsledku zvýšení intragastrického tlaku a postižení EGJ (Pandolfino J.E. et al., 2006).

## **1.3. PATOFYZIOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU**

Aby došlo k rozvoji příznaků či nemoci RCHJ, musí agresivní faktory překonat fyziologické antirefluxní mechanismy. Hlavními obrannými mechanismy vůči refluxu jsou: antirefluxní bariéra (dolní jícnový svěrač, bránice, frenoezofageální ligamenta, Hissův uhel atd.), luminální očista jícnu (fyziologická motilita jícnu, působení gravitace, sekrece slin, sekrece jícnových slizničních a podslizničních žláz) a tkáňová rezistence (hlen, vodní vrstva, bikarbonát, buněčné membrány).

Faktory, které se podílejí na vzniku RCHJ, lze rozdělit do 3 skupin:

1. *gastroduodenální faktory* (působení kyseliny chlorovodíkové, pepsinu, žlučových kyselin, trypsinu, poruchy evakuace žaludku),
2. *faktory gastroezofageální junkce* (přechodné relaxace dolního jícnového svěrače - Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (TLESRs), hypotonie dolního jícnového svěrače, hiátová hernie atd.),
3. *jícnové faktory* (porušená peristaltika jícnu, snížení produkce slin, porucha slizničních obranných mechanismů atd.).

Nejagresivnějšími složkami refluxátu jsou kyselina chlorovodíková (HCl) produkovaná parietálními buňkami a pepsin tvořený hlavními buňkami žaludku. Obzvláště škodlivé je jejich vzájemné působení v kombinaci s duodenálním obsahem (žlučové kyseliny) - tzv. toxický synergismus. Samotná HCl způsobuje poškození regulace objemu buňky s následným edémem a nekrózou. Pepsin jako hlavní proteolytický enzym gastrointestinálního traktu zvyšuje tkáňovou permeabilitu, způsobuje buněčnou disrupci, poškozuje mitochondrie, zvyšuje expresi receptorů a cytokinů zánětlivé reakce atd. (Souza R.F. et al., 2009). Žlučové kyseliny v nízkých koncentracích poškozují mitochondriální funkci a ve vysokých koncentracích se stávají cytotoxickými a účinkují jako mutageny, dále mohou poškozovat lipidové membrány buněk (Fass R. et al., 2021).

Hlavním patofyziologickým mechanismem RCHJ je narušená funkce gastroezofageální junkce v důsledku přechodných relaxací dolního jícnového svěrače (TLESRs), hypotonií dolního jícnového svěrače a/ nebo přítomností hiátové hernie (Katzka D.A. et al., 2020).

Přechodné relaxace dolního jícnového svěrače (TLESRs) definujeme jako náhlý pokles tlaku v poloze dolního jícnového svěrače neindukovaný polykáním (Holloway R.H. et al., 1995). TLESRs jsou považovány za fyziologický mechanismus, který umožňuje odventilování plynu ze žaludku, tzv. říhání, asi 3-6krát za hodinu (Wyman J.B. et al., 1990). Během TLESRs dochází k uvolnění vnitřní části dolního jícnového svěrače, k relaxaci bráničních krůr, k potlačení peristaltiky jícnu s následnou kontrakcí podélné svaloviny distálního jícnu vedoucí ke zkrácení délky jícnu. Jedná se

o vagální reflex zprostředkovaný mozkovým kmenem, ke kterému dochází následkem rozpětí žaludku jídlem nebo plynem (Shi G. et al., 2002).

Většina studií ukazuje podobnou míru TLESRs u zdravých dobrovolníků i pacientů s RCHJ (Bredenoord A.J. et al., 2006). U pacientů s RCHJ je přítomen vyšší transsfinkterický tlakový gradient před a během TLESRs v doprovodu žaludečních šťáv (Frankhuisen R. et al., 2009).

Dalším důležitým mechanismem pro vznik RCHJ je hypotonie dolního jícnového svěrače, kterou definujeme jako trvale snížený tonus DJS pod 10 mmHg (norma 10-30 mmHg). Hypotenzní DJS je častým nálezem u pacientů s těžkou RCHJ zejména v případě přítomnosti hiátové hernie. Snížení bazálního tonu DJS mohou způsobovat mnohé léky, hormony či potraviny (např. léky - morfin, benzodiazepiny, teofylin atd.; hormony - progesteron, sekretin, somatostatin atd.; potraviny - tučná jídla, alkohol, čokoláda, pepermint atd.).

Příznaky RCHJ jsou vyvolané nejenom refluxem, ale významnou roli (zvl. u NERD) má zvýšená viscerální (nebo i centrální) hypersenzitivita (Aziz Q. et al., 2016). Infekce *Helicobacter pylori* žaludku je spíše protektivním faktorem.

#### **1.4. SYMPTOMATOLOGIE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU**

Příznaky RCHJ jsou typické (= pyróza, regurgitace šťáv) a atypické či mimojícnové (nekardiální bolest na hrudi – RCHJ je její nejčastější příčinou; kašel, astma, laryngitida, chronická sinusitida, zvýšená kazivost zubů, chraptot, spánková apnoe, aj.) V případě komplikací (peptická striktura, karcinom) se mohou objevit alarmující příznaky jako např. dysfagie a odynofagie.

U pacientů bez makroskopické ezofagitidy s pyrózou rozlišujeme na základě výsledků 24-hodinové pH-metrie a dle korelace refluxu s příznaky (obr. 1) (Aziz Q. et al., 2016; Gyawali C.P., Fass R., 2018):

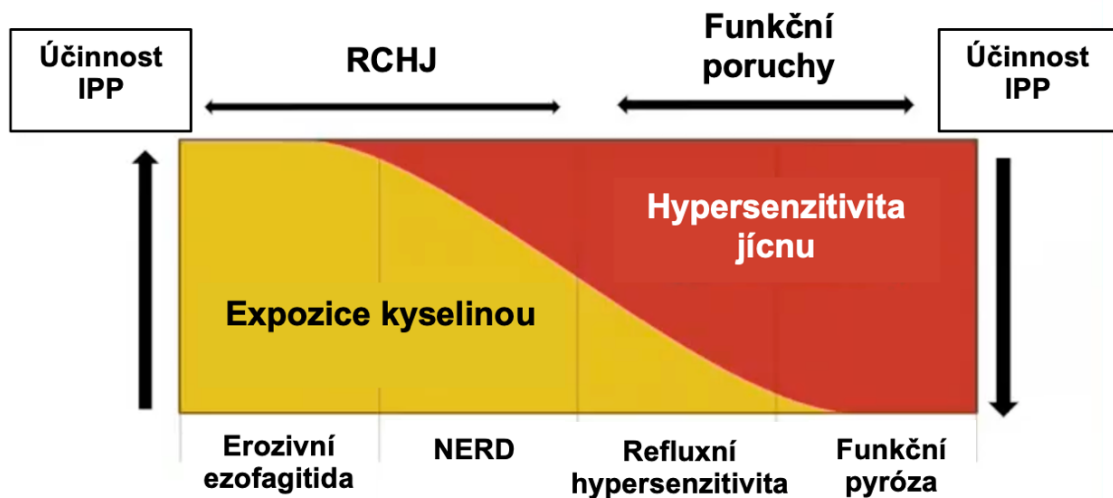
Refluxní hypersenzitivitu - stav, kdy má pacient refluxní příznaky, které způsobuje fyziologický reflux (dříve „ke kyselině citlivý jícen“).

Funkční pyrózu - stav, kdy pacienti uvádí tento typický refluxní příznak, ale reflux nemají nebo mají fyziologický reflux, který není asociován s příznaky při pH-metrickém vyšetření.

Neerozivní refluxní chorobu jícnu (NERD) – tj. stav, kdy je přítomný patologický reflux a kdy je prokázána jeho pozitivní asociace s příznaky.

Někdy se uvádí i jednotka „němý (silent) reflux“, což představuje stav, kdy je u zcela asymptomatických pacientů zjištěna erozivní ezofagitida (tj. erozivní RCHJ) (Lukáš K. et al., 2009).

**Obrázek 1:** Vzájemný vztah a možný "overlap" mezi refluxní chorobou jícnu, refluxní hypersenzitivitou a funkční pyrózou (Aziz Q. et al., 2016). U erozivní ezofagitidy je podíl funkční komponenty nejmenší (a refluxu největší), zatímco u funkční pyrózy je tomu naopak.



## 1.5. DIAGNOSTIKA REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU

Základem je pečlivá anamnéza, kdy aktivně pátráme i po často opomíjených mimojícnových projevech RCHJ.

Dále v diagnostice zejména využíváme:

- *Léčebný test s inhibitory protonové pumpy (IPP)* – pacientovi nasadíme IPP ve vyšší dávce (např. omeprazol 40 mg ráno, 20 mg večer) a sledujeme symptomatickou odpověď. Do určité míry nahrazuje 24-hodinovou pH-metrii (Kahrilas P.J. et al., 2008).

- *Endoskopie* – je metodou volby k diagnostice ezofagitidy nebo komplikací, při nálezu ezofagitidy je diagnóza RCHJ velmi pravděpodobná (ne každá refluxní ezofagitida je však způsobena RCHJ, může se vyskytnout např. u pacientů se systémovou sklerodermií nebo po perorální endoskopické myotomii = POEM). Endoskopie má však nízkou senzitivitu k diagnostice RCHJ, neboť větší část pacientů nemá ezofagitidu. Endoskopii bychom měli indikovat vždy v případě přítomnosti alarmujících příznaků (nově vzniklá dyspepsie u pacientů > 60 let; známky krvácení do gastrointestinálního traktu; anémie; hubnutí; dysfagie; odynofagie; opakované zvracení).

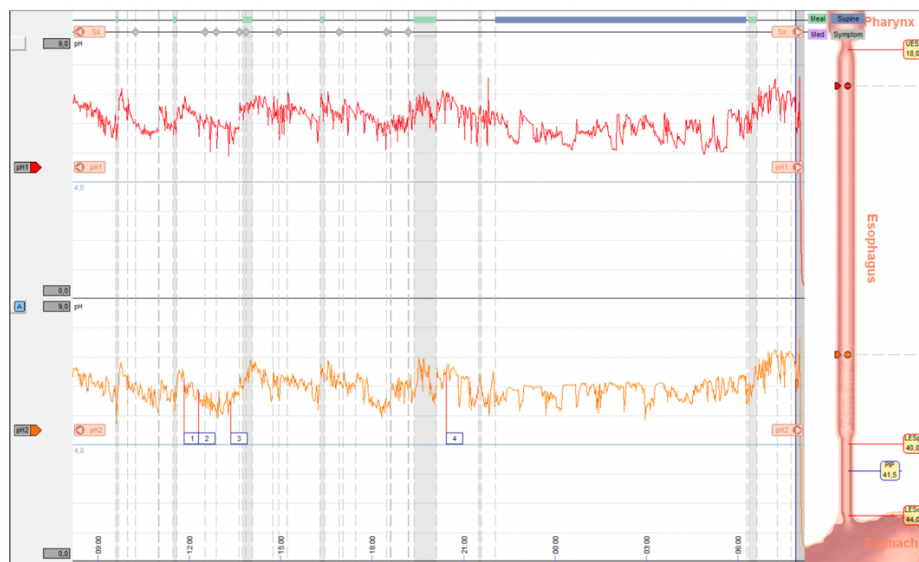
V České republice se ke klasifikaci tíže refluxní ezofagitidy používají nejčastěji klasifikace podle Savary – Millera (tíže I-V) a Los Angeles klasifikace (tíže A-D) (tab. 1) (Armstrong D. et al., 1996).

**Tabulka 1:** Savaryho-Millerova a Losangeleská klasifikace refluxní ezofagitidy.

<b><u>Klasifikace Savaryho-Millerova</u></b>	
I. stupeň	Jedna izolovaná eroze nebo exsudativní léze postihující pouze jednu longitudinální řasu
II. stupeň	Mnohočetné eroze nebo exsudativní léze postihující více než jednu longitudinální řasu, mohou splývat, nejsou cirkumferentní
III. stupeň	Eroze nebo exsudativní léze postihující celou cirkumferenci, bez striktury
IV. stupeň	Chronické léze - vřed(y) nebo striktura(y), s erozí nebo bez (popsané ve stadiích I-III)
V. stupeň	Barrettův jícen s jinými lézemi nebo bez nich (popsané ve stadiích I-IV)
<b><u>Klasifikace Los Angeles</u></b>	
Stupeň A	Dobře ohraničené slizniční léze $\leq 5$ mm
Stupeň B	Dobře ohraničené slizniční léze $> 5$ mm
Stupeň C	Slizniční defekt, který přesahuje z jedné řasy na druhou, méně než $\leq 75\%$ circumference
Stupeň D	Cirkulární postižení jícnu, více než $> 75\%$ circumference

- *24-hodinová pH-metrie* - umožňuje přímé měření refluxu. Vyšetření analyzuje i asociaci refluxu s příznaky (tj. zda jsou příznaky způsobeny refluxem, Symptom Association Probability/ Pravděpodobnost přidružení příznaku > 95 %). pH-metrii indikujeme, pokud (a) chceme prokázat reflux u pacientů s atypickou symptomatologií, (b) u pacientů s NERD, pokud nereagují na antirefluxní léčbu, (c) před antirefluxní operací a (d) ke zhodnocení účinnosti antirefluxní léčby. pH-metrii paušálně neindikujeme u pacientů s refluxní ezofagitidou (ani před fundoplikací) nebo u pacientů s NERD s výbornou odpovědí na konzervativní léčbu. DeMeesterovo skóre hodnotí několik parametrů (např. procenta času s pH jícnu < 4), počítá se automaticky a jeho hodnota nad 14,72 značí patologický reflux (obr. 2).

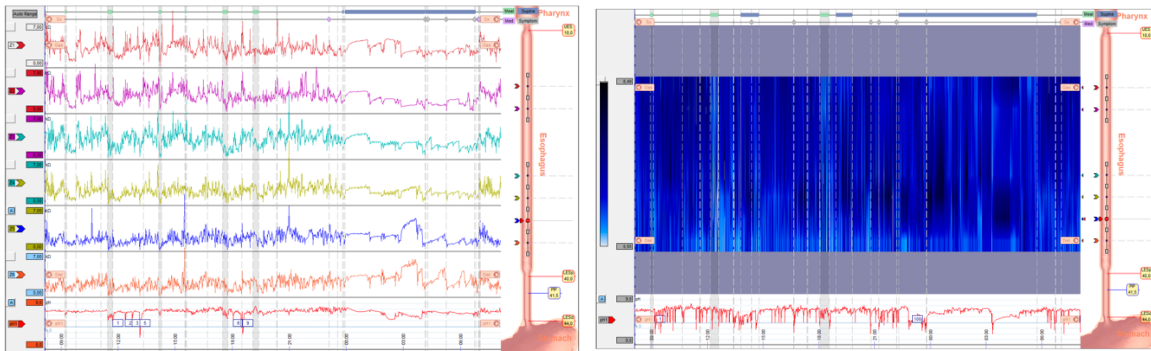
**Obrázek 2:** Záznam 24-hodinové pH-metrie.



Zdroj: archiv ResTrial - Jana Krajčiová

- *24-hodinová pH-metrie s impedancí* - je v současnosti velmi přesný a podrobný způsob měření gastroezofageálního refluxu. Impedanční technika společně s pH-metrií umožňuje detailní charakterizaci refluxní epizody, včetně složení refluxátu (vzduch, kyselina, zásada, smíšený obsah), proximálního rozsahu refluxu, i času, kdy je refluxát v kontaktu se sliznicí jícnu. Ke změnám v impedanci totiž dochází v závislosti na látce, která se v daný okamžik v jícnu nachází (požití potravy, polknutí slin, vzduchu). Měření pH umožňuje stanovit kyselost refluxní epizody (kyselý reflux s pH < 4, slabě kyselý reflux s pH mezi 4-7 a alkalický reflux s pH > 7) (obr. 3) (Sifrim D. et al., 2004).

**Obrázek 3:** Záznam 24-hodinové pH-metrie s impedancí.



Zdroj: archiv ResTrial - Jana Krajčiová

- další možností je *kapslová pH-metrie* - bezdrátová monitorace pH jícnu za pomoci kapsle, která se endoskopicky aplikuje do distálního jícnu a převody dat pH jsou realizovány prostřednictvím rádiových signálů na externí záznamové zařízení (Ward E.M. et al., 2004; Pandolfino J.E. et al., 2003). Tato metoda, která je pacienty lépe tolerována a umožňuje 48-hodinovou monitoraci, není v ČR dostupná.

## 1.6. LÉČBA REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU

Léčba RCHJ je buď konzervativní (režimová opatření, léky) nebo chirurgická (fundoplikace) (Lukáš K. et al., 2009; Kahrilas P.J. et al., 2008; Martínek J. et al., 2016). V poslední době přibyla řada nových metod (chirurgických a endoskopických), které se více či méně uplatňují v léčbě RCHJ. Svoji roli mají i alternativní metody, zejména fyzioterapie (nácvik diafragmatického dýchání). RCHJ je chronické onemocnění, proto je třeba medikamentózní léčbu podávat dlouhodobě, ať již v režimu „on-demand“ nebo systematicky každodenně.

V léčbě RCHJ se uplatňují:

1. *Režimová opatření* (omezení činnosti zvyšující nitrobřišní tlak, zákaz kouření, redukce hmotnosti) – účinné jen zčásti, těžkou refluxní ezofagitidu nevyhojí.
2. *Dietní opatření* (omezení tučných jídel, kofeinu, čokolády, kořeněných jídel, sycených nápojů, cibule, česneku, pepermintu atd. + vynechání potravin, které vyvolávají subjektivní potíže).



### 3. *Medikamentózní léčba:*

- a. Antacida (žaludeční kyselinu neutralizují, nehodí se k dlouhodobé léčbě, nevyhojí refluxní ezofagitidu).
- b. Léky tlumící žaludeční sekreci (inhibitory protonové pumpy, IPP; např. omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol atd.) jsou lékem volby a jsou v současnosti nejúčinnějšími inhibitory sekrece žaludeční kyseliny. Váží se kovalentně s žaludeční H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázou, aby blokovaly konečnou společnou cestu sekrece kyseliny. Pokud se podávají 1x denně, podáváme je ráno, ne večer; protože ranní dávka je s ohledem na 24-hodinový efekt účinnější než večerní. IPP by si pacienti ideálně měli brát půl hodiny před jídlem.
- c. Antagonisté histamin-2 receptoru (H<sub>2</sub>RA) - kompetitivně blokují sekreci kyseliny stimulovanou histaminem. Jsou méně účinné než IPP. Významný je u nich fenomén tolerance, z kterého vyplývá zhoršená dlouhodobá účinnost (např. ranitidin, famotidin).
- d. Prokinetika (nezvyšují účinnost IPP, podáváme je individuálně např. u perzistentních příznaků). Vhodné jsou i u pacientů s poruchou vyprazdňování žaludku, při jejich podávání tak může docházet ke snížení frekvence TLESR (např. itoprid).

### 4. *Chirurgická léčba – fundoplikace*

Fundoplikace je stejně účinnou alternativou dlouhodobé konzervativní léčby, v zásadě by si pacient měl vybrat, zda preferuje dlouhodobou léčbu medikamentózní nebo fundoplikací. Fundoplikace má nejlepší výsledky, pokud je indikován pacient s typickými refluxními příznaky, které dobře reagují na IPP a na pH-metrii se potvrdí patologický reflux (asociovaný s příznaky). Fundoplikace je indikovaná, pokud konzervativní léčba není zcela účinná. Fundoplikace není indikovaná u pacientů se skluznou hiátovou hernií bez refluxních potíží. U pacientů s atypickými příznaky nebo u pacientů s NERD není její efekt jednoznačný a indikaci je třeba vždy pečlivě zvážit. Před fundoplikací by se měla vždy provést high-resolution manometrie jícnu (HRM) k vyloučení primární poruchy motility jícnu.

5. *Další alternativní postupy léčby RCHJ:*

- Elektrostimulace dolního svěrače jícnu (laparoskopicky)
- Magnetický náramek umístěný kolem distálního jícnu (laparoskopicky)
- Endoskopická fundoplikace (různé techniky)
- ARMS – endoskopická antirefluxní mukosektomie
- Fyzioterapie - posílení bránice a nácvik diafragmatického dýchání

### **1.7. KOMPLIKACE REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU**

Mezi nejčastější komplikace neléčené RCHJ patří:

- striktury jícnu - vznikají na podkladě chronických zánětlivých změn, typickým projevem striktur je dysfagie, eventuálně odynofagie;
- vřed - může být buď v Barrettově epitelu, nebo na rozhraní cylindrického a dlaždicového epitelu (junkční);
- krvácení - méně častá komplikace, která se může objevit v jakémkoli stadiu refluxní ezofagitidy;
- Barrettův jícen a adenokarcinom jícnu (podrobně viz níže).

## 2. BARRETTŮV JÍCEN

### 2.1. DEFINICE

*Barrettův jícen (BJ)*, pojmenován podle australského chirurga Normana Ruperta Barretta, je prekanceróza, kterou definujeme jako makroskopicky viditelnou náhradu dlaždicobuněčného epitelu jícnu epitelem cylindrickým s intestinální metaplazií (IM) v minimální délce 1 cm v oblasti nad gastroezofageální junkcí (definice dle Standardů České gastroenterologické společnosti) (Martínek J. et al., 2013). Diagnóza BJ má být potvrzena i histologicky z odebraných biopsií jícnu.

### 2.2. PATOFYZIOLOGIE VZNIKU BARRETTOVA JÍCNU

Barrettův jícen vzniká na podkladě neléčeného či nedostatečně léčeného gastroezofageálního refluxu (cca 10-15 % pacientů s refluxní nemocí jícnu má BJ) a jeho výskyt je spojený se zvýšeným rizikem vzniku adenokarcinomu jícnu s jeho roční incidencí 0,12-0,2 % u pacientů s BJ bez průkazu dysplazie (Hvid-Jensen F. et al., 2011; Martínek J. et al., 2008; Bhat S. et al., 2011; Desai T.K. et al., 2012). U pacientů s potvrzenou dysplazií nízkého stupně je riziko progresu do dysplazie vysokého stupně (HGD) nebo do adenokarcinomu až 13,4 % ročně (Curvers W.L. et al., 2010), a u pacientů s HGD je riziko vzniku adenokarcinomu přibližně 10-18 % ročně (Shaheen N.J. et al., 2009; Rastogi A. et al., 2008).

U pacientů s BJ se často setkáváme s asymptomatickým průběhem GERD a jedna studie dokonce uvádí výskyt krátkého segmentu BJ u cca 5 % dospělých nezávisle na přítomnosti symptomů GERD (Rex D.K. et al., 2003).

Za vznik BJ nejspíše zodpovídá abnormální diferenciací jícnové kmenové buňky v důsledku chronického refluxu, který má být relativně dlouhodobý a agresivní (Seery J.P., 2002). Již v roce 2009 Martínkem et al. publikována retrospektivní studie srovnávající pacienty s lehkým GERD, NERD a komplikacemi GERD prokázala výraznější patologický reflux (zejména v noci) a těžší poruchu motility jícnu u pacientů s pokročilým GERD (s ezofagitidou) a s komplikacemi (BJ) ve srovnání se zbylými skupinami (NERD). Zároveň téměř 80 % pacientů s komplikacemi GERD mělo diagnostikovanou hiátovou hernii.

Za další rizikové faktory vzniku BJ považujeme bílou rasu, mužské pohlaví, centrální obezitu, věk nad 50 let a rodinnou zátěž (tab. 2).

**Tabulka 2:** Rizikové faktory vzniku Barrettova jícnu.

Chronická refluxní choroba jícnu
Věk > 50 let
Rodinná zátěž (Barrettův jícen nebo adenokarcinomu jícnu u příbuzných)
Abdominální obezita
Mužské pohlaví
Bílá rasa
Kouření
Hiátová hernie

### 2.3. PATOGENEZE VZNIKU BARRETTOVA JÍCNU

V současnosti nejsou zcela známe přesné mechanismy vzniku Barrettova jícnu. Současné teorie naznačují, že vývoj BJ je způsoben složitou souhrou mezi environmentálním působením, molekulární genetikou a buněčnými interakcemi.

Jednou z nejčastějších změn v patogenezi BJ je ztráta slizniční integrity vlivem patologického GER. Kromě již zmíněných antirefluxních mechanismů sehrává důležitou roli epiteliální složka jícnu tvořena vrstevnatým dlaždicovým epitelem, kterého klíčovými komponenty jsou tzv. tight-junction komplexy a desmozomy omezující paracelulární pohyb. Rozdílná exprese proteinů junkčního komplexu byla zaznamenána v patologických procesech jícnu stejně jako při změnách prostředí (Blevins C.H. et al., 2018). Další důležitou součástí tohoto kompartmentu je filagrin, jeden z pozdních epidermálních diferenačních proteinů, který hraje klíčovou roli v obraně bariérové funkce a intercelulární glykoproteinové matrix (Orlando R.C. et al., 1992; Sandilands A. et al., 2009). Expozice kyselinou a žlučí indukuje produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin (IL)-8 a IL-1 $\beta$ , které mají přímý účinek na proteiny junkčního komplexu, a tím mění paracelulární tranzit molekul. To podporují i experimentální studie na myších, kde nadměrná exprese IL-1 $\beta$  ve vrstevnatém

dlaždicovém epitelu na skvamokolumnární juncce vedla ke vzniku metaplazie podobné Barrettova jícnu (Quante M. et al., 2011).

Existují také důkazy, že gen transkripčního faktoru kódující Grainy head-like 3 (GRHL3), který se podílí jak na proliferaci, tak na diferenciaci buněk dlaždicového epitelu, hraje klíčovou roli při udržování bariérové funkce (Darido C. et al., 2011; Georgy S.R. et al., 2015). Snížená exprese GRHL3 byla zaznamenána u pacientů s Barrettovým jícnem a časným adenokarcinomem jícnu (Kim S.M. et al., 2010). Mezi další mechanismy odpovědné za defektní funkci epiteliální bariéry u BJ patří mutace zahrnující Myo9B, protein aktivující GTPázu rodiny Rho zapojený do organizace cytoskeletu epiteliálních buněk, stejně jako snížené hladiny EGF (epidermal growth factor/ epidermální růstový faktor), TGF- $\alpha$  (transforming growth factor-alpha/ cytokínový růstový faktor regulující dělení buněk) a PGE2 (prostaglandin E2) ve slinách (Menke V. et al., 2012). Zkoumání bariérové funkce jícnu může umožnit odhadnout, u kterých pacientů s GERD dojde k vývoji BJ a vyššímu riziku jeho progresu do dysplazie či malignity.

Další otázkou v patogenezi BJ je původ progenitorových buněk, které způsobují vznik BJ. V současnosti nepanuje shoda a existuje více hypotéz o původu buněk BJ.

Jedna z teorií předpokládá migraci žaludečních buněk do jícnu s náhradou zničeného dlaždicového epitelu působením GER. Tuto teorii podporuje fakt, že intestinální metaplazie obsahuje buňky s žaludečním fenotypem, které exprimují markery nacházející se také v žaludku, jako je MUC5AC (mucin 5AC) a TFF2 (Trefoil factor 2) (Quante M. et al., 2011). Jiang et al. dále ukázali, že ektopická exprese homeoboxového genu CDX2 (homeoboxové geny kódují transkripční faktory, které regulují diferenciaci buněk během embryogeneze) v přechodném epitelu indukuje intestinální metaplazii prostřednictvím indukce exprese střevních markerů, jako je MUC2 (mucin 2) a TFF3 (Trefoil factor 3) (Jiang M. et al., 2017).

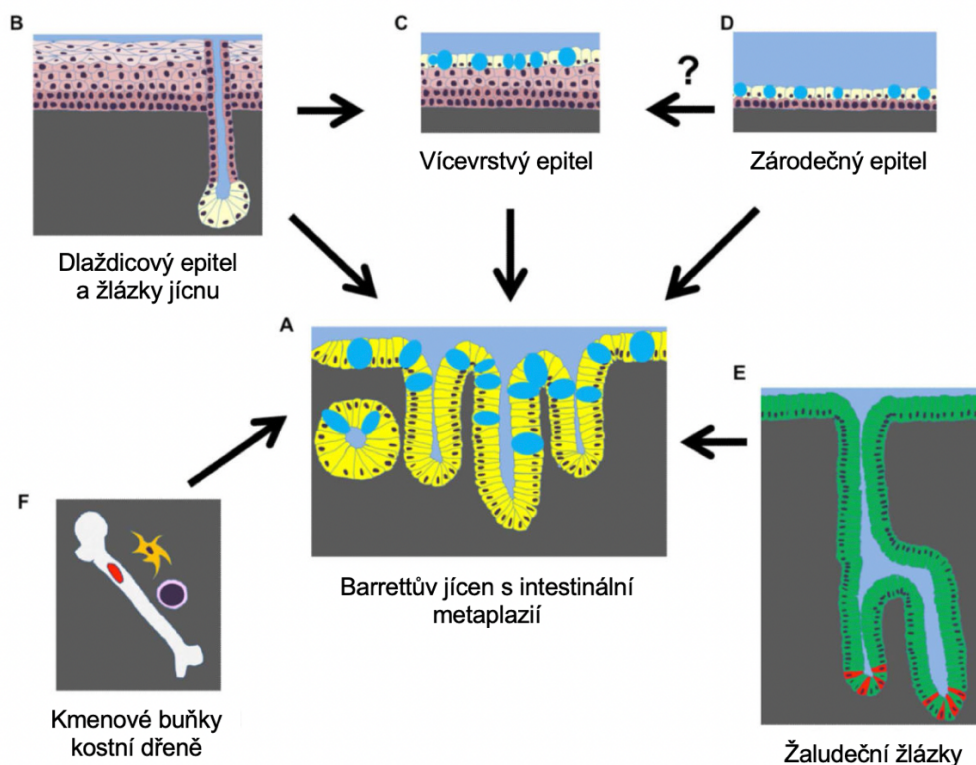
V jiném potkaním modelu refluxní ezofagitidy se metaplastická sliznice vyvíjí z cirkulujících kmenových buněk kostní dřeně (Sarosi G. et al., 2008).

Jednou z dalších možností vzniku metaplazie je proces tzv. transdiferenciace, ve kterém se dlaždicové buňky změny v cylindrické na podkladě refluxem indukované

alterace exprese klíčových transkripčních faktorů (Wang D.H., 2017), anebo z jícnové kmenové buňky, která se diferencuje do cylindrické namísto dlaždicové buňky (Burke Z.D., Tosh D., 2012).

V současnosti není jasné, která z hypotéz o patogenezi BJ je správná (obr. 4).

**Obrázek 4:** Různé hypotézy původu intestinální metaplazie BJ (Nakagawa H. et al., 2015).



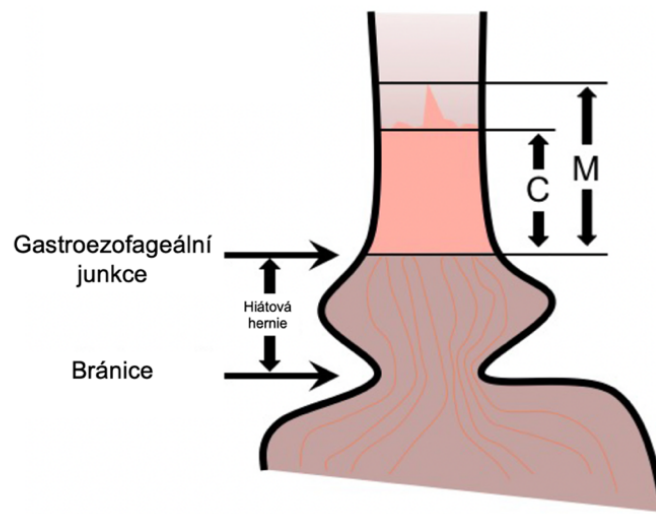
(A) Buňky dlaždicového epitelu jícnu (keratinocyty) nebo buňky duktálního epitelu submukózních žlázek jícnu (B) mohou vést přímo ke vzniku BJ. Unikátní vícevrstvý epitel v oblasti skvamo-cylindrické junkce je suspektní jako prekursorová léze BJ (C). BJ může vznikat migrací reziduálních embryonálních buněk jícnu nebo reaktivací vývojových drah (např. BMP4 - bone morphogenic protein 4) (D). Možností zůstává migrace žaludečních buněk (např. Lgr5-pozitivní kmenové buňky vyznačeny červeně) (E) a cirkulující kmenové buňky kostní dřeně (F).

## 2.4. DIAGNOSTIKA BARRETTOVA JÍCNU

Metodou volby k diagnostice je endoskopické vyšetření, při kterém lze vidět segment BJ ve smyslu definice popsané výše, které je doplněno histologickým vyšetřením bioptických vzorků. BJ dále klasifikujeme pomocí Pražské (endoskopické) klasifikace (C a M kritéria), která přesně popisuje délku metaplastické sliznice

(specifikace cirkulárního segmentu a maximálního rozsahu BJ ve formě "jazýčků" - např. C2M5 znamená cirkulární segment dlouhý 2 cm a celkovou délku segmentu 5 cm) (obr. 5). Jedná se o celosvětově uznávaná a standardizovaná kritéria, která byla poprvé představena během Evropského gastroenterologického kongresu v Praze v roce 2004 (Martínek J. et al., 2013).

**Obrázek 5:** Schéma Pražské klasifikace Barrettova jícnu, např. C2M3 = cirkulární segment v délce 2 cm a nejdelší jazýček v délce 3 cm.



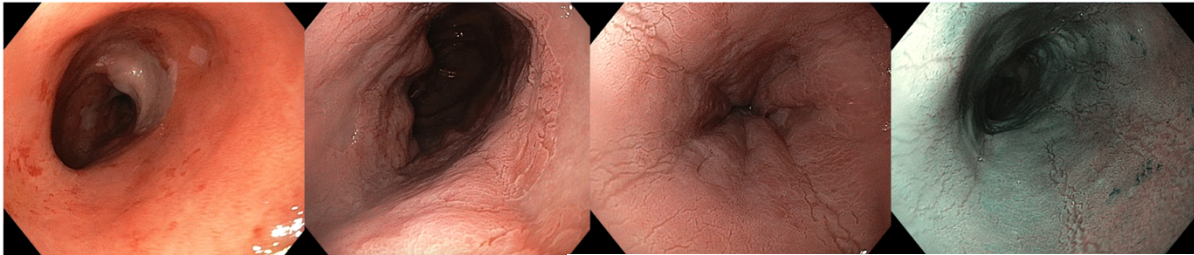
## 2.5. DEPISTÁŽ (SURVEILLANCE) PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCNEM

Hlavním cílem depistáže pacientů s BJ je časná detekce preneoplastických a neoplastických lézí, neboť jsou-li tyto zachyceny v časném stádiu, jsou plně kurabilní endoskopicky, bez nutnosti chirurgické léčby. Nejzásadnější je důkladné prohlédnutí metaplastické sliznice (minimálně 5-7 minut) za použití nejkvalitnějšího endoskopu, který máme k dispozici, nejlépe endoskopu s vysokým rozlišením a dalšími přídatnými funkcemi. Zároveň využíváme chromodiagnostiku s kyselinou octovou a/ nebo virtuální chromoendoskopii (např. NBI). V případě detekce refluxní ezofagitidy je nezbytné pacienta nejprve přeléčit inhibitory protonové pumpy a zopakovat endoskopii s odběrem biopsií v odstupu 4-6 týdnů.

V chromodiagnostice je aktuálně nejpoužívanější barvení pomocí kyseliny octové 1-2 %, které nám umožňuje lépe detekovat časně nenápadné léze (obr. 6). Při aplikaci kyseliny octové na metaplastickou sliznici dochází k denaturaci intracelulárních cytoplazmatických proteinů - bělavé zbarvení BJ s možností zobrazení

detailů sliznice. V případě přítomnosti neoplazie se tato místa odbarvují rychleji než místa bez dysplazie (Longcroft-Wheaton G. et al., 2013).

**Obrázek 6:** Chromodiagnostika BJ pomocí kyseliny octové a narrow band imaging (NBI).



Zdroj: archiv IKEM - Jana Krajčiová, Jan Martínek

Během kontrolních gastrokopií odebíráme cílené biopsie z makroskopicky suspektních oblastí (např. makroskopicky viditelné nepravidelnosti epitelu, léze jsou hodnoceny pomocí Pařížské klasifikace) a dále necílené tzv. „random“ biopsie podle Seattle protokolu (4-kvadrantové biopsie každé 2 cm metaplastické sliznice) k zachycení možné dysplazie bez přítomnosti viditelné léze (AGA, 2011; Fitzgerald R.C. et al., 2013; Bennett C. et al., 2012; Shaheen N.J. et al., 2016). Bylo prokázáno, že při dodržování tohoto protokolu se zvyšuje záchyt dysplazie. Ovšem několik studií ukázalo, že jen 26-77 % endoskopistů dodržuje tento doporučený protokol v klinické praxi. Abrams et al. zdokumentoval, že dodržování Seattle protokolu je závislé na délce BJ, a u pacientů s BJ > 9 cm jenom 10 % lékařů odebralo biopsie správně (Abrams J.A. et al., 2009).

Novinkou v diagnostice je možnost použití konfokální laserové endomikroskopie (CLE), která umožňuje zobrazení buněk v reálném čase a histologickou diagnostiku ve všech částech gastrointestinálního traktu (Dunbar K.B., 2013; Wallace M.B. et al., 2010).

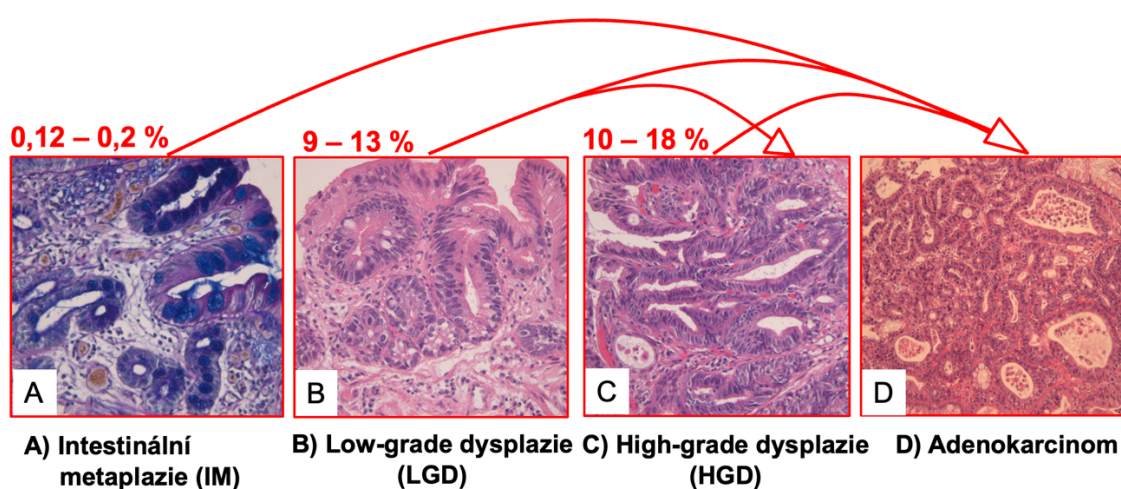
Vzhledem k známé posloupnosti možné progresse nedysplastického Barrettova jícnu v adenokarcinom (nedysplastický BJ -> LGD -> HGD -> adenokarcinom) je u všech pacientů s prokázaným BJ (endoskopicky i histologicky) indikována endoskopická surveillance (tj. pravidelné endoskopické kontroly) v určených intervalech.



Histologicky se rozlišuje 5 možných stupňů BJ: 1. nedysplastický BJ, 2. tzv. "indefinite" (neurčitá) dysplazie, 3. BJ s nízkým stupněm dysplazie (LGD), 4. BJ s vysokým stupněm dysplazie (HGD) a 5. adenokarcinom jícnu v terénu BJ (Montgomery E. et al., 2001).

Přítomnost a stupeň dysplazie jsou považovány za nejdůležitější prediktivní faktory pro vznik adenokarcinomu jícnu (obr. 7).

**Obrázek 7:** Znázornění progresu Barrettova jícnu v adenokarcinom.



Zdroj histologie: archiv IKEM - Marek Kollár

**Depistáž (surveillance) pacientů s Barrettovým jícnem dle doporučení České gastroenterologické společnosti (obr. 8) (Martínek J. et al., 2013):**

- **BJ bez dysplazie**

Pacienti s krátkým segmentem BJ do 3 cm bez dysplazie by měli podstoupit pravidelné endoskopické kontroly v intervalu 3-5 let, na rozdíl od pacientů s BJ nad 3 cm, kteří jsou indikováni k pravidelné gastroскопické kontrole každé 2-3 roky.

- **BJ s nízkým stupněm dysplazie (LGD)**

U pacientů se záchytem dysplazie nízkého stupně (LGD) je nutná kontrolní gastroscopie s odstupem 6 měsíců a druhé čtení histologie expertním patologem.

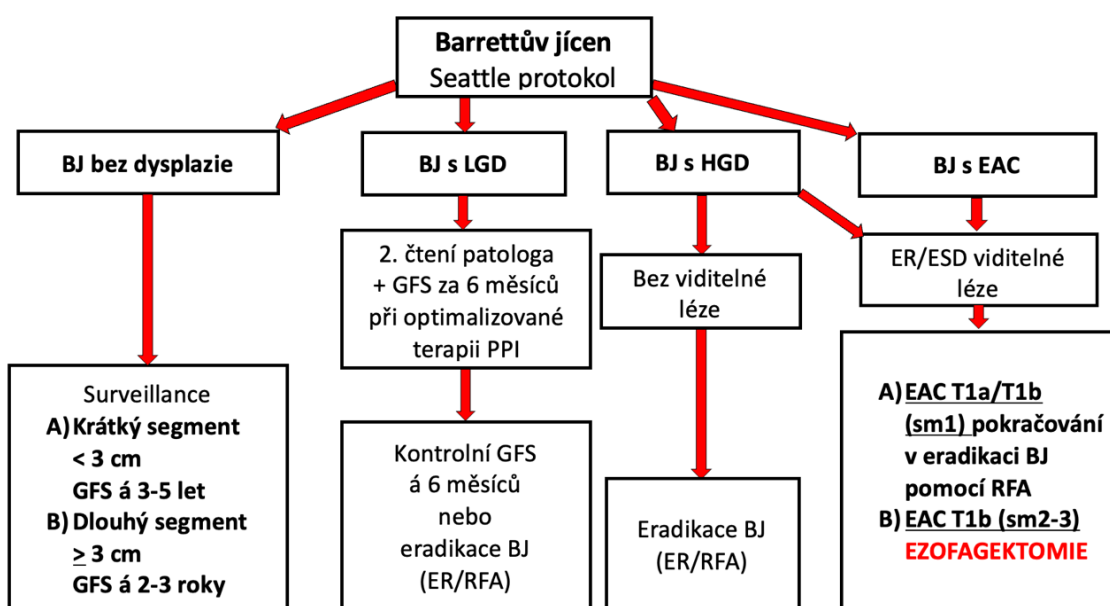
V případě potvrzení LGD jsou v současnosti pacienti indikováni

k eradikační terapii BJ nejčastěji pomocí radiofrekvenční ablace (RFA), ev. dle rozhodnutí pacienta může probíhat surveillance každých 6 měsíců.

- **BJ s vysokým stupněm dysplazie (HGD)**

Pacienti s prokázaným vysokým stupněm dysplazie (HGD) jsou indikováni k endoskopické léčbě. Při viditelné lézi je nutné provést endoskopickou resekci (ER) nebo endoskopickou submukózní disekci (ESD) a následně je indikované ošetření zbytkové metaplastické sliznice pomocí RFA, jako i v případě náhodně zjištěné HGD bez makroskopicky viditelné léze. V případě starších, polymorbidních pacientů či na jejich přání může být zvolena surveillance v intervalech 3-6 měsíců.

**Obrázek 8:** Surveillance BJ: doporučení České gastroenterologické společnosti z roku 2013.



## 2.6. ANTIREFLUXNÍ TERAPIE PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCNEM

V současných doporučeních gastroenterologických společností (Česká gastroenterologická společnost; Americká gastroenterologická společnost - AGA/ American Gastroenterological Association, ACG/ American College of Gastroenterology; BCG - Britská gastroenterologická společnost) (Martínek J. et al., 2013; AGA, 2011; Fitzgerald R.C. et al., 2013; Bennett C. et al., 2012; Shaheen N.J.

et al., 2016) mají být všichni (tj. i asymptomatictí) pacienti s BJ léčeni inhibitory protonové pumpy.

Hlavním účinkem IPP je eliminace chronického zánětu (léčba refluxní ezofagitidy), což je pravděpodobnou ochranou vůči progresi BJ v neoplazii (Dunbar K.B. et al., 2015). Nedávná studie taktéž prokázala, že působením kyseliny na nedysplastickou metaplastickou sliznici dochází k produkci reaktivních forem kyslíku (ROS/ reactive oxygen species), které poškozují DNA, což dále vede ke genomové nestabilitě a karcinogenezi (Zhang H. Y. et al., 2009). Léčba s IPP prostřednictvím suprese tvorby HCl a modulace produkce antioxidantů a prozánětlivých cytokinů snižuje u pacientů s BJ riziko vzniku karcinomu.

Ve studii staršího data byly pacientům s Barrettovým jícnem před a po 6 měsících léčby IPP odebrány biopsie. Ti pacienti, kteří dosáhli normalizace expozice jícnu kyselinou pomocí IPP, vykazovali významné snížení proliferace, jak bylo stanoveno biomarkerem PCNA (proliferating cell nuclear antigen/ proliferační buňkový jadrový antigen), na rozdíl od pacientů, kteří měli trvale abnormální expozici jícnu kyselinou navzdory léčbě IPP (Ouat-Lascar R. et al., 1999).

Ve velké metaanalýze sedmi observačních studií s celkovým počtem 2813 pacientů s BJ bylo užívání IPP spojeno se 71% snížením relativního rizika progresu BJ do HGD/ EAC (Singh S. et al., 2014).

Celkově lze shrnout, že léčba IPP snižuje riziko vzniku adenokarcinomu u pacientů s BJ. Dlouhodobě je terapie IPP dobře tolerována a je bezpečná. **Z těchto důvodů je tato dlouhodobá léčba doporučena u všech pacientů s BJ, jejímž úkolem není pouze úleva od příznaků, ale snížení rizika neoplastické progresu (čili do určité míry „chemopreventivní účinek“).**

## **2.7. DALŠÍ MOŽNOSTI CHEMOPREVENCE PACIENTŮ S BARRETTOVÝM JÍCNEM**

### *ASPIRIN A NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA*

V posledních desetiletích přibývá důkazů o použití aspirinu a nesteroidních antirevmatik (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ke snížení rizika vzniku karcinomů gastrointestinálního traktu (Rothwell P.M. et al., 2011). Jejich chemopreventivní účinky jsou zprostředkovány inhibicí cyklooxygenázy (COX), i když byly hlášeny i cesty nezávislé na COX. Je známo, že hladiny exprese COX-2 se

postupně zvyšují v sekvenci zánět jícnu - metaplazie - dysplazie a karcinom jícnu. Zvýšená exprese COX ovlivňuje několik kroků karcinogeneze, zejména kontrolu buněčného cyklu, angiogeneze a apoptózy (Morris C.D. et al., 2001).

Kombinovaná terapie NSAIDs s IPP významně snižuje hladinu prostaglandinu E (PGE2) u pacientů s BJ (Falk G.W. et al., 2012).

Největší randomizovaná kontrolovaná studie AspECT (The Aspirin and Esomeprazole Chemoprevention in Barrett's metaplasia Trial) měla za cíl posoudit kombinaci kyseliny acetylsalicylové (aspirin) s IPP v rámci prevence progresu BJ. Do studie bylo zahrnuto celkem 2557 pacientů, kteří byli sledováni minimálně 8 let. Tito pacienti byli rozděleni do skupin s nízkou dávkou IPP (esomeprazol 20 mg 1x denně) a vysokou dávkou IPP (esomeprazol 40 mg 2x denně) s nebo bez aspirinu. V této studii byl prokázán největší preventivní přínos vysoké dávky esomeprazolu (40 mg 2x denně) v kombinaci s aspirinem (300–325 mg/ den), což naznačuje aditivní účinek kombinace těchto dvou léků, aby se snížil primární složený cílový ukazatel (úmrtí ze všech příčin) ve vztahu dávka-odpověď (TR (time ratio) = 1,59; 95 % CI = 1,14–2,23; p = 0,0068) (Jankowski J. et al., 2018). \* TR (time ratio) větší než jedna znamená, že léčba prodlužuje dobu do určité události (v našem případě progresu BJ).

### **STATINY**

V nedávné studii založené na databázi SEER-Medicare došlo v obecné populaci k snížení relativního rizika EAC o 85 % (OR = 0,15; CI = 0,13–0,17) při užívání statinů a podobnému snížení tohoto rizika u pacientů s BJ (OR = 0,13; CI = 0,08–0,21) (Loomans-Kropp H.A. et al., 2021).

Metaanalýza publikovaná v roce 2017 ukázala 40 % snížení relativního rizika EAC při užívání statinů u pacientů s BJ (OR = 0,59; CI = 0,50–0,68), stejně jako v obecné populaci (OR=0,57; CI=0,43– 0,76) (Thomas T. et al., 2018).

Při dlouhodobém užívání statinů také existovala tendence k poklesu incidence adenokarcinomu jícnu v závislosti na dávce a délce trvání.

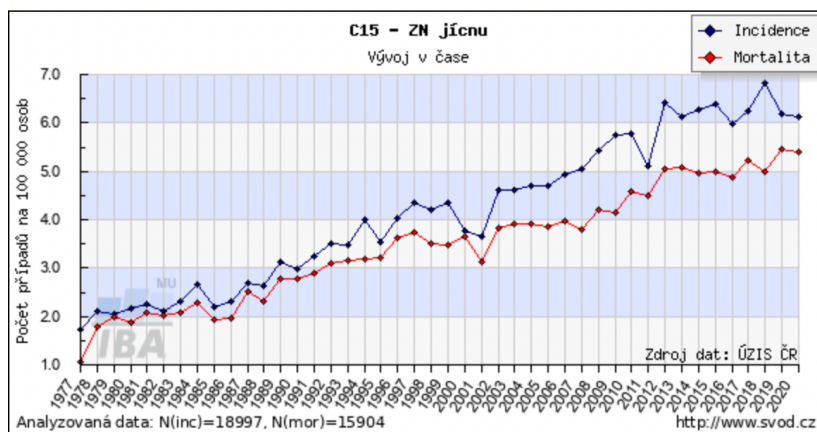
**Navzdory slibným výsledkům jednotlivých studií s kyselinou acetylsalicylovou, NSAIDs či statiny nejsou tyto léky prozatím doporučeny k rutinnímu užívání u pacientů s BJ.**

### 3. ČASNÝ ADENOKARCINOM JÍCNU

#### 3.1. EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU JÍCNU

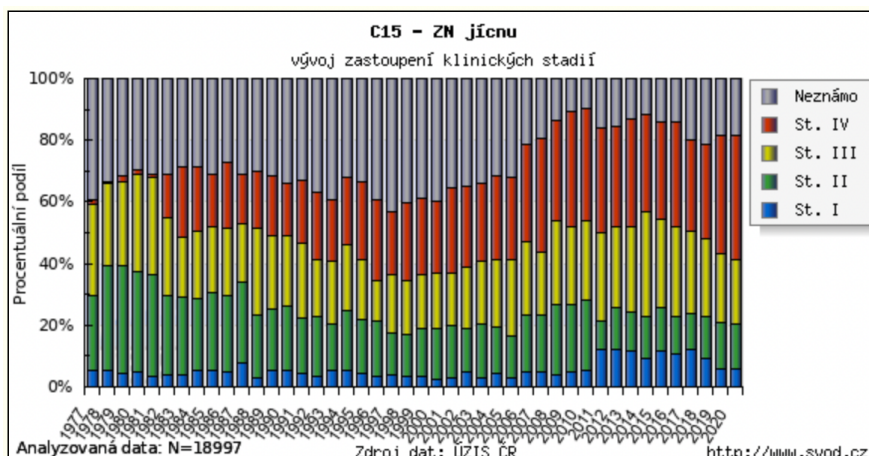
Karcinom jícnu (spinocelulární karcinom a adenokarcinom jícnu) je v současnosti celosvětově 8. nejčastější malignitou a jeho incidence v Evropě je cca 4,5 případů/100 000/rok (Bosetti C. et al., 2008). Incidence adenokarcinomu dramatičticky stoupá, v některých zemích již převažuje nad incidencí dlaždicobuněčného karcinomu. Problémem zůstává pozdní diagnostika, většina nádorů jícnu je bohužel diagnostikována v pokročilých stádiích, a proto je mortalita téměř totožná s incidencí (graf 1 a 2).

**Graf 1:** Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100 000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100 000 osob) pro diagnózu karcinomu jícnu v celé populaci ČR.



Zdroj: [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

**Graf 2:** Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií karcinomu jícnu v ČR.



Zdroj: [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

### 3.2. RIZIKO ZVRATU BARRETTOVA JÍCNU V ADENOKARCINOM

Pacienty se zvýšeným rizikem rozvoje adenokarcinomu může definovat řada klinických charakteristik a biologických markerů (Falk G.W., 2009). Rizikové faktory pro rozvoj dysplazie či adenokarcinomu shrnuje tabulka 3.

**Tabulka 3:** Rizikové faktory progresu BJ v adenokarcinomu.

Délka segmentu BJ
Vřed
Striktura
Viditelná léze
Mužské pohlaví
Kouření

### 3.3. MOLEKULÁRNÍ ASPEKTY KARCINOGENEZE BARRETTOVA JÍCNU

Barrettův jícen často obsahuje somatické genetické změny, které predisponují ke karcinogenezi. Přetrvávající kyselý reflux může způsobit zvýšenou proliferaci buněk, sníženou apoptózu, tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS), poškození DNA a produkci prozánětlivých a proproliferativních cytokínů v jícnovém epitelu. Klíčovou roli hrají volné kyslíkové radikály a jimi způsobené poškození DNA, dysfunkce přirozených antioxidačních mechanismů a zvýšená rezistence metaplastické sliznice vůči apoptóze. Zdá se však, že pouze malá část mutovaných genů (např. TP53 - gen pro tumor supresorový protein 53 a SMAD4 - gen pro mothers against decapentaplegic homolog 4), se vyskytuje v určitém specifickém stadiu, což může být užitečné pro identifikaci pacientů s rizikem progresu do adenokarcinomu (Weaver J. et al., 2014). Mezi další genetické abnormality, které jsou běžné u BJ, patří ztráta heterozygosity více lokusů (LOH - loss of heterozygosity/ ztráta heterozygosity), zejména 17p a 9p, které obsahují tumor supresorové geny TP53 a CDKN2A (Galipeau P.C. et al., 1999; Blount P.L. et al., 1991). Dysregulace signalizace p53 hraje klíčovou roli v progresi BJ do invazivního adenokarcinomu. Získání LOH 17p u BJ bylo spojeno s rozvojem aneuploidie a zvýšeným potenciálem pro maligní progresi (Galipeau P.C. et al., 1999; Reid B.J. et al., 2001). Nabízejí se dva mechanismy progresu BJ do adenokarcinomu, první prostřednictvím postupného získávání ztráty tumor supresorových genů, jako jsou CDKN2A a TP53 a také zahrnující mutace v SMAD4 a

narušení enzymů modifikujících chromatin, a druhý mechanismus zahrnující rozsáhlou chromozomální nestabilitu spojenou s aneuploidií po ztrátě regulace p53 (Duits L.C. et al., 2015). Epigenetická modifikace je dalším faktorem ve vývoji adenokarcinomu; jak BJ, tak adenokarcinom jsou často vysoce metylované ve srovnání s normální sliznicí jícnu (Xu E. et al., 2013). Například hypermetylace promotoru CDKN2A (p16INK4a) je častá a je spojena s neoplastickou progresí u BJ a spolu se ztrátou 9p21 může vést k inaktivaci CDKN2A, což je běžný nález u invazivního adenokarcinomu (tab. 4) (Wong D.J. et al. 1997; Klump B. et al., 1998; Nature, 2017).

**Tabulka 4:** Nejčastější molekulární abnormality zodpovědné za progresi BJ v adenokarcinomu (Martínek J., 2021).

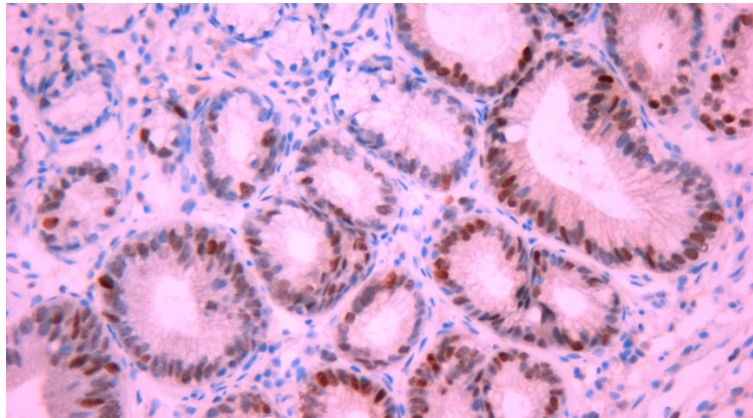
Název	Funkce	Alterace	BE	Dysplazie	Karcinom
<i>TP53</i> (p53)	regulace buněčného cyklu indukce apoptózy reparace DNA	LOH mutace	0–25 % 1 %	59–77 % 72 %	32–92 % 68–72 %
<i>CDKN2A</i> (p16)	stabilizace tumor-supresorového proteinu p53 kontrola G1 buněčného cyklu	9p21 LOH metylace p16INK4a metylace p14ARF mutace	0–74 % 3–65 % 0 % 9 %	62–77 % 30–81 % 0 % 14 %	33–91 % 36–81 % 20 % 14 %
<i>CDH1</i> (E-cadherin)	adheze epitelových buněk	abnormální exprese (redukována nebo zcela nepřítomna, ev. přítomna v cytozolu)	0–16 %	50–60 %	75–100 %
<i>CTNNB1</i> (β-catenin)	tvorba a udržování epitelové vrstvy regulací růstu buněk a jejich adheze, transkripční faktor	abnormální translokace do jádra a působení CTNNB1 coby transkripčního faktoru	0 %	–	62 %
<i>GPX3</i> (glutathion-peroxidáza 3)	detoxikace peroxidů (regulace kyslíkových radikálů)	metylace, redukována exprese	62 %	82 %	88 %
<i>NOX5</i> (NADPH-oxidáza 5)	protein generující superoxid (regulace kyslíkových radikálů)	upregulace při aktivaci kyselinou (nadprodukce H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	–	–	–

\*LOH - loss of heterozygosity



Zejména imunohistochemické stanovení p53 nám slouží k odlišení dysplazie v terénu BJ (u pacientů s dysplazií je prokázána jeho akumulace). Aktuálně p53 představuje jediný biomarker možné progresy BJ, jehož stanovení má v klinické praxi smysl (obr. 9) (Kaye P.V. et al., 2016).

**Obrázek 9:** Imunohistochemické stanovení p53 u pacienta s prokázanou LGD v terénu BJ.



Zdroj histologie: archiv IKEM - Marek Kollár

### **3.4. MOŽNOSTI ENDOSKOPICKÉ TERAPIE BARRETTOVA JÍCNU A ADENOKARCINOMU**

V minulosti byli pacienti s BJ s potvrzenou HGD nebo časným adenokarcinomem (EAC) indikováni k chirurgickému řešení s perioperačním rizikem v závislosti na rozsahu ezofagektomie (mortalita v expertních centrech by měla být pod 5 %, morbidita v rozmezí 6-37 %) (Williams V.A. et al., 2007). Pacienti bez dysplazie nebo s potvrzenou dysplazií nízkého stupně byli indikováni k endoskopické surveillanci v pravidelných intervalech.

S aktuálními pokroky v oblasti endoskopie je nyní možné léčit dysplazii nebo časně nádory (jinak též tzv. BORN = Barrett's esophagus related neoplasia) endoskopicky. Díky tomu se dramaticky snížila morbidita a mortalita, u endoskopické léčby je prakticky nulová. Doporučené postupy mnohých odborných společností (British Society of Gastroenterology, 2013; American College of Gastroenterology, 2016; Česká gastroenterologická společnost, 2013) považují endoskopickou terapii časněho adenokarcinomu za léčbu první volby a též upřednostňují endoskopickou terapii před surveillancí u pacientů s dysplazií, zejména těžkého stupně. Ezofagektomie je tak vyhrazena pacientům s lokálně pokročilejšími nádory (Fitzgerald



R.C. et al., 2013; Shaheen N.J. et al., 2016; Williams V.A. et al., 2007). Pacienti s BJ bez neoplazie mají být zajištěni antirefluxní léčbou a mají být pravidelně endoskopicky sledováni, jak bylo specifikováno výše. Pacienti s BORN jsou tedy kandidáti endoskopické léčby - endoskopické slizniční resekce (ER) nebo submukózní disekce (ESD) všech viditelných lézí a/ nebo ablační terapie metaplastické sliznice bez viditelné léze. Metoda ER/ESD v kombinaci s RFA je dnes považována za "zlatý" standard v terapii časného karcinomu v terénu Barrettova jícnu (Hvid-Jensen F. et al., 2011; Bennett C. et al., 2012; Phoa K.N. et al., 2016; Haidry R.J. et al., 2013; Orman E.S. et al., 2013; Fleischer D. et al., 2010). Resekční endoskopické techniky (ER a ESD) jsou užitečné jak z hlediska diagnostické přesnosti (např. bioptický průkaz LGD může být jenom z okraje/ povrchu léze, ovšem v resekátu již může být prokázán karcinom), tak z hlediska přesného histopatologického stagingu případného karcinomu (tab. 5) a mohou vést k úspěšnému léčebnému zákroku bez nutnosti další chirurgické intervence nebo onkologické terapie. Výhody tohoto přístupu spočívají především v jeho minimálně invazivní povaze, nižším procentu komplikací a menších finančních nákladech.

**Tabulka 5:** Histopatologické parametry adenokarcinomu jícnu.

Diferenciace - grading (G)	1 - dobře, 2 - středně, 3 - nízce diferencovaný karcinom
Hloubka invaze	slizniční nádor m1-4, prorůstání do submukózy sm1-3
Disociace buněk (TCD)	1 - mírná, 2 - střední, 3 - vysoká disociace
Lymfangioinvaze (L)	L 0 - bez lymfangioinvaze, L + - s lymfangioinvazí
Angioinvaze (A nebo V)	A 0 - bez angioinvaze, A + - s angioinvazí
Hloubka šíření u sm (v $\mu\text{m}$ )	
Radikalita excize	R 0 - kompletní excize, R 1 - pozitivní okraje VM/ HM VM - spodní okraj/ vertical margin HM - laterální okraj/ horizontal margin

### 3.5. ENDOSKOPIKÁ RESEKCE A ENDOSKOPIKÁ SUBMUKÓZNÍ DISEKCE

Pomocí endoskopické resekce (ER) jsme schopni odstranit menší léze jícnu najednou tzv. "en-bloc" nebo větší léze ve vícerych částech tzv. "piece-meal" resekce (nevýhodou "piece-meal" resekce je nepřesný histopatologický staging), každopádně obě metody jsou akceptovanou terapeutickou modalitou u adenokarcinomu jícnu, byť

stále více se preferuje resekce "en-bloc", což znamená, že větší léze se odstraňují pomocí tzv. endoskopické submukózní disekce (ESD). "En-bloc" resekce umožňuje patologovi stanovit přesný histopatologický staging léze a zhodnocení jak horizontálních, tak vertikálních okrajů resektátu s přesným vyjádřením k radikalitě výkonu.

V jícnu se nejčastěji využívají tyto dvě metody endoskopické resekce:

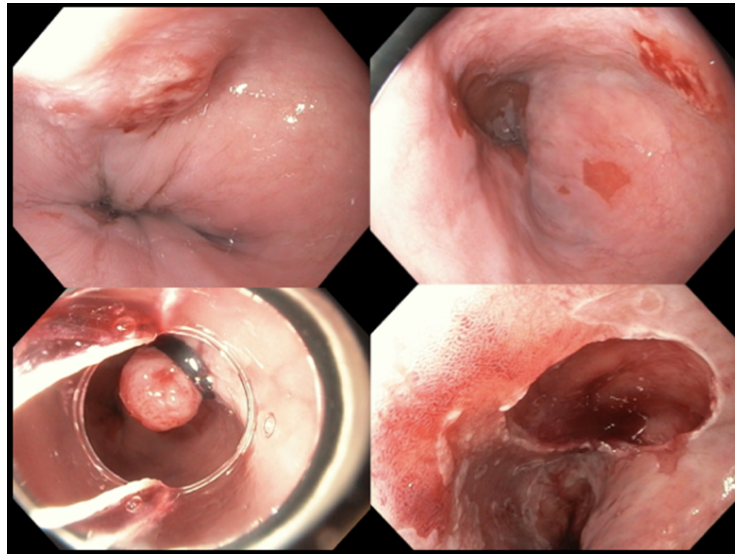
- a) EMRC - endoskopická (mukózní = slizniční) resekce s využitím "capu" (endoscopic mucosal resection with cap), kdy po předchozím submukózním podpichu nasajeme lézi do nástavce "capu" na konci endoskopu, ve kterém již máme rozvinutou preformovanou monofilamentní kličku. Následně vzniklý "pseudopolyp" s lézí odstraníme (obr. 10) (Inoue H. et al., 1999).

**Obrázek 10:** Schéma endoskopické resekce s využitím "capu" (EMRC).



- b) EMRL - endoskopická (mukózní) resekce s využitím ligátoru (endoscopic mucosal resection with ligator), kdy lézi nasajeme do nástavce bez předchozí submukózní injekce a vzniklý "pseudopolyp" fixujeme kroužkem podobně jako u ligace jícnových varixů. Následuje resekce kličkou nad nebo pod kroužkem (obr. 11) (Fleischer D. et al., 1996).

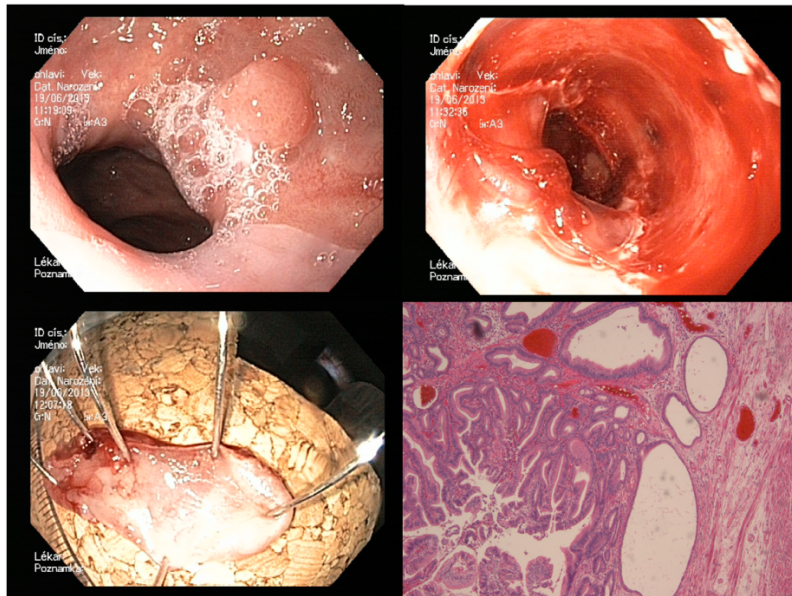
**Obrázek 11:** Endoskopická resekce časného adenokarcinomu jícnu metodou EMRL [histologicky EAC: pT1a (m3), G3, TCD3, A0, L0, R0 (HM 0, VM 0)].



Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek

Endoskopická submukózní disekce (ESD) je technikou, která nám umožňuje odstranit lézi "en-bloc" nezávisle na její velikosti. Po označení léze se provede podpich, v případě tzv. lifting sign následuje cirkulární řez a poté postupná disekce léze v úrovni submukózy (obr. 12). Nevýhodou ESD je technická a časová náročnost a riziko perforace, v případě extenzivních disekcí zajímavějších více než 70 % jícnové cirkumference se zvyšuje riziko vzniku striktur jícnu. Jednoznačná výhoda oproti ER není v případě adenokarcinomu prozatím evidence-based potvrzena (Higuchi K. et al. 2013; Neuhaus H. et al., 2012). Jelikož je však dlaždicobuněčný karcinom biologicky agresivnější oproti AC, v jeho případě je nezbytné odstranit lézi vždy en-bloc. Z praktického hlediska však dnes, kdy existuje stále větší zkušenost s ESD, a tím pádem klesá počet komplikací a zkracuje se čas výkonu, provádí se ESD stále častěji i u pacientů s EAC.

**Obrázek 12:** ESD časného adenokarcinomu jícnu [EAC: pT1a (m1), pNx, pMx, G1, A0, L0, R0 (HM0, VM0)].



Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek, histologie: Marek Kollár

Vzhledem k častým recidivám neoplazie (adenokarcinomu a metachronních lézí) po předchozí samotné ER/ ESD je v současnosti u všech pacientů doporučována úplná eradikace Barrettova jícnu, tj. kombinace ER/ ESD s následnou ablací reziduálního segmentu BJ pomocí některé z ablačních technik (nejčastěji radiofrekvenční ablace - RFA).

### 3.6. ABLAČNÍ METODY

Ablační techniky v případě ploché metaplastické sliznice zahrnují vedle RFA také argonovou plazmatickou koagulaci (APC), "hybridní" APC (kombinace APC a podpichu sliznice) nebo kryoterapii. Nicméně RFA je v současnosti hlavní modalitou a je považována za standardní metodu ablace používanou u pacientů s BJ na podkladě její vysoké účinnosti a příznivého bezpečnostního profilu. V současné době je RFA jedinou dostupnou ablační metodou v ČR, kterou provádí celkem 6 center a je plně hrazena zdravotní pojišťovnou.

### 3.7. RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

RFA využívá tepelnou energii generovanou radiofrekvenčním proudem ke zničení patologické tkáně. RFA je účinnou technikou při léčbě BJ s dysplazií. V současné době je neúčinnější a nepoužívanější ablační metodou v léčbě BJ s biopticky potvrzenou dysplazií nízkého i ev. vysokého stupně bez makroskopicky

viditelných lézí a u ablace zbývající metaplastické sliznice po předchozí ER nebo ESD časného adenokarcinomu nebo HGD. Cílem je dosáhnout úplné eradikace metaplastického povrchu a tím snížit pravděpodobnost recidivy dysplazie nebo nádoru. Hlavními cíli léčby RFA jsou tedy eradikace neoplazie (kompletní remise neoplazie) a makroskopická eradikace Barrettova jícnu (kompletní remise BJ) a ve většině případů i eliminace intestinální metaplazie (kompletní remise IM).

### 3.7.1. PRINCIP RFA

Principem elektrodové RFA je v krátké době (< 300 ms) dodat vysokou tepelnou energii (přibližně 300 W) do postižené tkáně. Hloubka proniknutí RFA je 500-700  $\mu\text{m}$ , co umožňuje dosáhnout a zničit epitelální buňky, lamina propria a části lamina muscularis mucosae s minimálním poškozením submukózy. Generované teplo způsobuje koagulační nekrózu s odloučením metaplastické sliznice, která pak může být nahrazena neo-skvamózním epitelem.

Radiofrekvenční energie je dodávána prostřednictvím dvou typů elektrod: balónové zařízení pro ablaci cirkulárního BJ (HALO<sup>360</sup>; Express HALO<sup>360</sup>; Barrx system, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) a různé ploché elektrody k odstranění fokálních ostrůvků nebo jazýčků sliznice (HALO<sup>90</sup>, HALO<sup>60</sup>, HALO-Ultra Long, nebo Through the Scope Channel Catheter - TTS; Barrx system, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA). Elektroda je zavedena do jícnu a přiložena do těsného kontaktu s postiženou tkání, poté je energie dodávána aktivací generátoru pedálem.

Existují dva možné protokoly pro použití RFA:

- 1) "*Standardní protokol*" je nejčastěji používaný pro cirkumferenční a fokální léčbu RFA, který sestává z jedné nebo dvou aplikací 10-15 J/cm<sup>2</sup> radiofrekvenční energie následované "čistěním" - odstraněním nekrotických hmot z oblasti ošetřené sliznice a RFA katetru, bezprostředně poté je provedena druhá aplikace 10-15 J/cm<sup>2</sup> (to znamená 1-2 x 10-15 J/cm<sup>2</sup> - čištění – 1-2 x 10-15 J/cm<sup>2</sup>) (Pouw R.E. et al., 2010);
- 2) "*Zjednodušený protokol*" pro cirkumferenční i fokální ablaci se skládá ze tří po sobě jdoucích ablací 12 J/cm<sup>2</sup>, bez fáze čištění mezi nimi (3 x 12 J/cm<sup>2</sup>, bez čištění) (Kunzli H. et al. 2015). V randomizované studii měl zjednodušený protokol srovnatelný účinek se standardním protokolem (Van Vilsteren F. et al., 2013). Zjednodušený protokol je zároveň méně časově náročný ve srovnání se standardním protokolem.

Ošetření RFA vyžaduje ve většině případů několik etap (2-4), které se provádějí v odstupu 2-3 měsíců do makroskopicky úplné eradikace BJ. Ošetření delších segmentů BJ většinou zahajujeme cirkumferenční ablací, následovanou 1 či více etapami fokální ablace. Kratší segmenty BJ ošetřujeme obvykle od začátku fokální ablací.

### 3.7.2. CIRKUMFERENČNÍ RFA

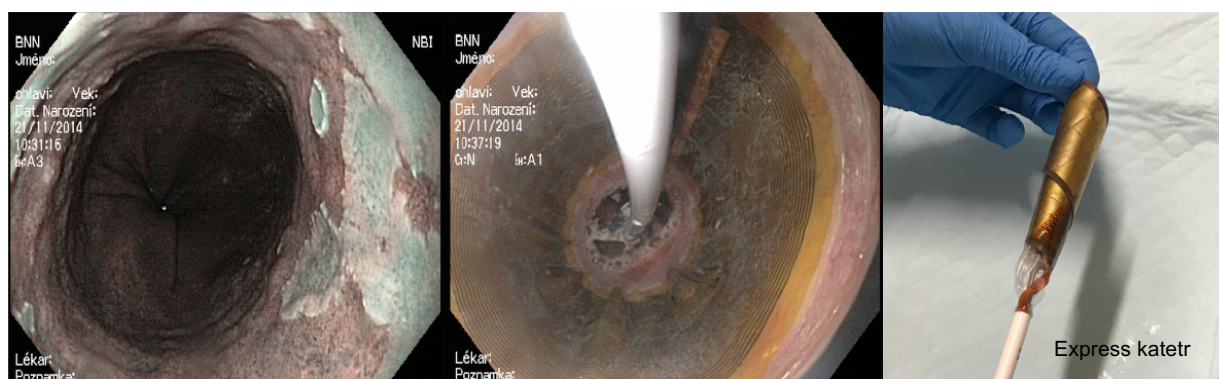
Balónový katetr HALO<sup>360</sup> je jednorázové zařízení, které sestává ze 165 cm dlouhého katetru vybaveného na svém konci balonem, který má na svém povrchu připojenou bipolární elektrodu v délce 3 cm. Během krátkého výboje (< 1 sekunda) dochází k dodání radiofrekvenční ablační energie 12 J/cm<sup>2</sup> (40 W/cm<sup>2</sup>) na celý obvod jícnu. Před samotnou ablací je nezbytné provést kalibraci balónu pro výběr správné velikosti balónové elektrody. Výběr vhodného rozměru balónu je zásadní pro úspěšnou a účinnou ablací. Ablací katetry jsou k dispozici v 5 různých vnějších průměrech (18, 22, 25, 28 a 31 mm po nafouknutí). Vnější průměr by měl být menší než nejmenší měřený průměr jícnu během kalibrace a u pacientů po ER/ ESD používáme balón o jednu velikost menší než doporučený kalibrací.

V současnosti je nejvíce využíván balónový **360 Express katetr**, u kterého již není potřebná předchozí kalibrace, a proto vede ke zkrácení doby procedury cca o 20 % ve srovnání s jeho předchůdci. Zároveň je nutné nastavit nižší radiofrekvenční ablační energii (jenom 10 J/cm<sup>2</sup>) (obr. 13). Navzdory výhodě časové úspory se při použití tohoto nového balónu objevily problémy, které byly doprovázeny zvýšeným rizikem vzniku striktur (až o 15 %), pokud byl použit zkrácený protokol bez čištění (Belghazi K. et al., 2018).

**Expresní katetr by proto měl být vždy používán se "standardním protokolem"** (1 x 10 J/cm<sup>2</sup> - čištění – 1 x 10 J/cm<sup>2</sup>). Navíc ošetření více než 6 cm BJ v jednom sezení může mít za následek vyšší riziko vzniku stenóz a dalších nežádoucích účinků (např. bolesti a potíže s polykáním) (Belghazi K. et al., 2018).



**Obrázek 13:** Cirkumferenční RFA.



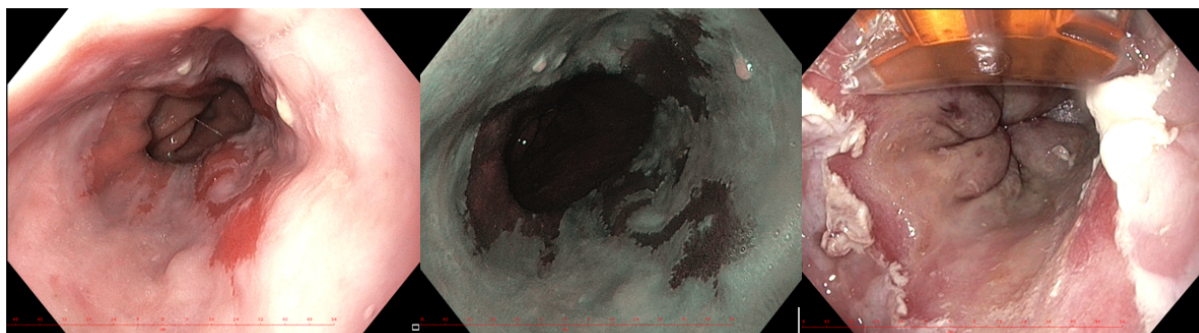
Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek

### 3.7.3. FOKÁLNÍ RFA

Fokální ablace je indikována pro menší okrsky (jazýčky, ostrůvky) BJ a je prováděna použitím několika typů obdélníkových katetrů různých velikostí (HALO<sup>90</sup>, HALO<sup>60</sup>, HALO-Ultra Long nebo "kanálový" katetr - TTS) s použitím radiofrekvenční ablační energie 12-15 J/cm<sup>2</sup> (obr. 14).

Fokální katetry HALO<sup>90</sup> nebo HALO<sup>60</sup> umožňují endoskopistům provést primární ošetření krátkých a středně dlouhých segmentů metaplastické sliznice, které nepostihují celý obvod jícnu, nebo sekundární ošetření zbytkového BJ po předchozí ablací balónovým katetrem HALO<sup>360</sup>.

**Obrázek 14:** Fokální RFA.



Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek

### 3.7.4. INDIKACE RFA

RFA je indikována u pacientů s Barrettovým jícnem s dysplazií bez přítomnosti fokální léze a u pacientů po předchozí (kurativní) ER/ ESD časného adenokarcinomu nebo jiné makroskopicky viditelné léze ve snaze eradikovat zbytkovou metaplastickou sliznici a tím zabránit rekurenci další neoplazie. Před samotnou indikací ošetření RFA

je zásadní výběr vhodného pacienta s adekvátním provedením předchozí diagnostické endoskopie (nutná pečlivá inspekce metaplastické sliznice s použitím chromodiagnostiky a odběr protokolárních biopsií zahrnující celý BJ). Dále je nutný přesný histopatologický rozbor (vč. druhého čtení expertním patologem) s potvrzením přítomnosti dysplazie, který nám umožní zhodnotit riziko progresu v časný adenokarcinom.

### **Reziduální BJ po ER/ESD makroskopicky viditelné léze s vysokým stupněm dysplazie nebo časným (m/sm1) adenokarcinomem**

Všechny viditelné léze v terénu BJ musí být odstraněny pomocí ER (nebo ESD) před následnou RFA, tím se získá vzorek tkáně pro přesnou histopatologickou diagnózu a staging. Pouze pacienti po radikální endoskopické resekcí intramuskulárního adenokarcinomu (T1a) nebo nízkorizikového nádoru T1b (sm1 invaze, dobře až středně diferencovaný karcinom, bez lymfovaskulární invaze) mohou být indikováni pro následnou ablaci reziduálního segmentu BJ pomocí RFA. Důvodem kombinované terapie ER/ ESD s RFA je prevence metachronních lézí vznikajících z reziduální metaplastické sliznice (Rastogi A. et al., 2008).

Definice "kurativní resekce" v případě piece-meal EMR u pacientů s časným adenokarcinomem zahrnuje, že endoskopista zaručí, že celá léze byla zcela odstraněna a kontrolní endoskopie neprokazuje přítomnost reziduální neoplazie. Piece-meal resekce velkých lézí je sice akceptovanou léčebnou modalitou pro časný adenokarcinom, co dokazují vynikající výsledky z hlediska efektivity a bezpečnosti (Pimentel-Nunes P. et al., 2022; Pech O. et al., 2014), ovšem ale neumožňuje přesné histopatologické vyšetření a jednoznačné stanovení "kurativní" resekce, kterou definujeme dle "onkologických standardů" (tj. resekce en-bloc a R0 s volnými horizontálními a vertikálními okraji).

Úloha ESD u pacientů s BORN není zcela jednoznačná, v současnosti nebylo prokázáno, že by byla ESD výhodnější metodou oproti ER, ale i tak lze doporučit její provedení u větších lézí s velikostí nad 2 cm a s podezřením na submukózní invazi (Pimentel-Nunes P. et al., 2022). O tom, že v této indikaci se ESD provádí stále častěji, jsme se zmínili již výše.

RFA může taktéž sloužit k ablaci zbývajících (reziduálního) segmentu BJ u pacientů s pokročilou, tj. jinak např. k chirurgické léčbě indikovanou neoplazií po ER/ ESD, pokud pacienti nejsou vhodnými kandidáty k operaci (např. komorbidita,



věk, přání pacienta atd.), nicméně zatím nejsou k dispozici studie, které by v těchto případech jednoznačně potvrdily její účinnost.

### **Barrettův jícen s vysokým stupně dysplazie bez makroskopicky viditelné léze**

Pacienti se suspekci na přítomnost HGD by měli podstoupit kontrolní endoskopii v expertním centru s cílem vyloučit přítomnost adenokarcinomu nebo viditelné léze (Martínek J. et al., 2013; Fitzgerald R.C. et al., 2013). Pokud jsou vyloučeny makroskopické abnormality i karcinom, jsou pacienti s HGD indikováni k endoskopické ablační terapii s cílem odstranit veškerou dysplastickou i metaplastickou tkáň.

Dysplazie vysokého stupně bez makroskopicky viditelné léze se jeví být ideální indikací k terapii pomocí RFA, což vede ke snížení rizika vzniku adenokarcinomu. To dokazuje i multicentrická, "sham" kontrolovaná studie publikována Shaheenem, do které bylo zahrnuto 127 pacientů, z nichž úplnou eradikaci HGD dosáhlo 81 % pacientů v ablační skupině ve srovnání s 19 % pacientů v kontrolní skupině bez léčby ( $P < 0,001$ ). Pacienti v ablační skupině měli zároveň statisticky významně nižší riziko progresu do adenokarcinomu (1,2 % vs. 9,3 %,  $P = 0,045$ ) (Shaheen N.J. et al., 2009).

### **Barrettův jícen s nízkým stupněm dysplazie**

Indikace pro endoskopickou léčbu BJ s LGD bez viditelné léze je kontroverzní, pravděpodobně proto, že riziko neoplastické progresu z LGD je sporné. Dysplazie nízkého stupně je diagnostikována patologem mnohem častěji, než je ve skutečnosti přítomna, často v důsledku "nadhodnocení" regeneračních změn (Curvers W.L. et al., 2010). Ve dvou studiích bylo po druhém čtení expertním patologem 50 % až 85 % pacientů původně diagnostikovaných s LGD přehodnoceno na nedysplastický BJ (Curvers W.L. et al., 2010; Pech O. et al., 2009). Potvrzená, tj. skutečně přítomná LGD je na druhé straně spojena s vyšším rizikem progresu do pokročilé neoplazie (roční riziko progresu do HGD nebo časného adenokarcinomu je 13,4 %) ve srovnání s BJ bez neoplazie, s dlouhodobým kumulativním rizikem až 80 % (Curvers W.L. et al., 2010; Duits L.C. et al., 2015). U pacientů s potvrzenou LGD bylo prokázáno, že mají vyšší riziko vzniku karcinomu (9,1 % /rok) ve srovnání s těmi, kterým byla upravena diagnóza na nedysplastický BJ (0,6 % /rok) (Duits L.C. et al., 2017).

Lze shrnout, že definitivní potvrzení (diagnóza) LGD vyžaduje splnění všech následujících podmínek: 1) histologické potvrzení LGD v minimálně dvou endoskopických vyšetřeních s biopsiemi pomocí "large capacity" nebo jumbo biopsických kleští (Martínek J. et al., 2015); 2) potvrzení diagnózy (druhé čtení)

přednostně specializovaným expertním patologem; 3) je nezbytná endoskopie s vysokým rozlišením provedená před léčbou RFA, která vyloučí makroskopické léze vyžadující endoskopickou resekci (před RFA), protože existují důkazy o neoplaziích zachycených v rámci sledování po RFA (Lee J. et al., 2013).

Mezi nejdůležitější studie prokazující účinnost RFA u pacientů s (potvrzenou, skutečnou) LGD patří studie Surveillance versus Radiofrequency Ablation (SURF). Bylo do ní randomizováno celkem 136 pacientů s potvrzenou LGD v terénu BJ, z nichž polovina byla ošetřena pomocí RFA (n = 68) a druhá polovina byla indikována k endoskopickému sledování (n = 68). Tato studie potvrdila, že RFA snížila riziko progresu LGD na vyšší stupeň neoplazie (HGD nebo časný adenokarcinom) o 25 % po dobu 3 let (1,5 % u ablace vs. 26,5 % u kontrolního souboru) (Phoa K.N. et al., 2014).

Další publikovaná multicentrická studie potvrdila, že endoskopická ablace je výhodná oproti surveillance u pacientů s LGD diagnostikovanou expertním patologem. Odhadované kumulativní riziko progresu v HGD nebo časný adenokarcinom během 3 let bylo 2,9 % u skupiny RFA proti 33,0 % (Small A.J. et al., 2015).

Na základě výše uvedených údajů jsou pacienti s definitivní diagnózou LGD vhodnými kandidáty k endoskopické léčbě s použitím RFA (Phoa K.N. et al., 2016), alternativně mohou být pacienti intenzivně sledováni endoskopicky každých 6 měsíců, zatímco konečné rozhodnutí (RFA nebo sledování) závisí na preferenci pacienta, riziku komplikací (např. varixy jícnu), pokročilosti věku nebo významných komorbiditách (Fitzgerald R.C. et al., 2013; Shaheen N.J. et al., 2016).

### **Jiné indikace k RFA jícnu**

RFA lze výjimečně indikovat u pacientů bez dysplazie (např. kancerofobie, karcinom jícnu u přímého příbuzného, mladý věk pacienta), v těchto případech nelze hradit výkon z veřejného pojištění, nebo jako paliativní terapii u polymorbidních pacientů s histologicky prokázaným karcinomem, u kterých je chirurgická intervence kontraindikována.

### 3.7.5. KLINICKÉ VÝSLEDKY RFA

Cíle RFA (a endoskopické léčby obecně) jsou: 1) eradikace (kompletní remise) neoplazie; 2) úplné makroskopické vymizení BJ; 3) eradikace (úplná remise) intestinální metaplazie (IM). Úplná remise IM je stále kontroverzním cílem, jelikož míra eradikace se mezi jednotlivými studii liší a skutečná role perzistující (nebo rekurentní) IM v oblasti neo-Z-linie u pacientů bez makroskopického BJ je sporná (riziko ev. zvratu perzistentní či rekurentní IM je tématem i jedné z mých studií).

RFA je nejpoužívanější ablační endoskopickou metodou v terapii BJ, která je schopna úspěšně eradikovat BJ bez viditelných lézí s dysplazií nebo reziduální metaplastický epitel po předchozí ER neoplazie. Účinnost RFA byla prokázána v několika studiích, přičemž míra eradikace (úplná remise) IM (CR-IM) a neoplazie (CR-N) činila 75-88,2 % a 81-92,6 % (Shaheen N.J. et al., 2009; Phoa K.N. et al., 2016; Haidry R.J. et al., 2013; Fleischer D. et al., 2010; Pouw R.E. et al., 2010). RFA má také přijatelný bezpečnostní profil a recidivy neoplazie a BJ jsou poměrně nízké (Orman E.S. et al., 2013).

Velká randomizovaná studie (již zmíněná i v předchozím textu) s RFA verus "sham" (tj. RFA verus simulovaný výkon) prokázala úplnou eradikaci dysplazie nízkého stupně u 90,5 % v ablační skupině oproti 22,7 % u kontrolní skupiny ( $P < 0,001$ ), úplná eradikace dysplazie vysokého stupně byla dosažena u 81 % v ablační skupině oproti 19 % v kontrolní skupině ( $P < 0,001$ ). Byla také snížena pravděpodobnost progresse onemocnění (3,6 vs. 16,3 %,  $P = 0,03$ ) a vzniku karcinomu (1,2 vs. 9,3 %,  $P = 0,045$ ) (Shaheen N.J. et al., 2009). Studie též potvrdila, že tyto výsledky jsou dlouhodobé (Shaheen N.J. et al., 2011).

Orman et al. ve své metaanalýze 18 studií s 3802 pacienty prokázal, že pomocí RFA bylo dosaženo úplné remise IM a neoplazie u 78 % (95 % CI 70-86) a 91 % (95 % CI 87-95) a recidiva IM po eradikaci byla rozpoznána pouze u 13 % (95 % CI 9-18). Progrese do karcinomu byla zaznamenána u 0,2 % pacientů během léčby a u 0,7 % pacientů po dosažení CR-IM (Orman E.S. et al., 2013).

Multicentrická evropská studie (EURO II), ve které pacienti s HGD nebo časným adenokarcinomem podstoupili multimodální léčbu sestavenou z kombinace ER a RFA, prokázala úplnou remisi neoplazie a úplnou remisi intestinální metaplazie u 92 % a 87 % pacientů, rekurence neoplazie a IM byla zaznamenána v 4 % a 8 % (Phoa K.N. et al., 2016).

Recentní publikace Bergmana et al. shrnuje 10-leté výsledky endoskopické terapie (RFA +/- ER) v Nizozemsku u pacientů s LGD, HGD či časným adenokarcinomem jícnu. Jedná se o data z nizozemské databáze, dle které celkem 1384 pacientů podstoupilo endoskopickou léčbu v letech 2008 až 2018. U 62 % pacientů se jednalo o kombinovanou terapii ER a RFA, přičemž 43 % mělo diagnostikovaný časný adenokarcinom jícnu. Medián počtu sezení RFA byl 1 cirkumferenční a 2 fokální ošetření RFA (p25-p75 0–1; 1–2) na pacienta s dosažením eradikace BJ u 94 % pacientů (1270/1348 pts). Nežádoucí účinky se vyskytly u 21 % pacientů (268/1386 pts), nejčastěji byly zaznamenány stenózy jícnu (15 %) a všechny byly řešeny endoskopicky. Dlouhodobé výsledky byly analyzovány z celkového počtu 1154 pacientů, kteří dosáhli kompletní remisi BJ (makroskopicky i histologicky). Během mediánu sledování 43 měsíců (rozmezí 22–69) a 4 kontrolních endoskopií (rozmezí 1–5) došlo u 38 pacientů k rozvoji recidivy dysplazie (celkem 3 %, roční riziko recidivy 1 %), všechny byly detekovány jako endoskopicky viditelné abnormality. Náhodné biopsie z neo-Z-linie bez makroskopicky viditelného BJ prokázaly intestinální metaplazii (IM) u 14 % a neoplazii u 0 %. Nález IM v kardií byl během dalších kontrolních endoskopií zachycen pouze ve 33 % a žádná rekurentní IM neprogredovala do neoplazie (Van Munster S. et al., 2022).

Přehled nejdůležitějších studií s RFA a jejich výsledků v terapii BORN (dosažení kompletní remise neoplazie a jejich recidiv) uvádí tabulka 6.

**Tabulka 6:** Přehled nejdůležitějších studií s RFA.

Autor/rok	Design studie	Počet pacientů	Primární diagnóza	ER před RFA	CR-N	CR-IM	Rekurence neoplazie	Rekurence IM
Shaheen et al. 2009	RCT	42 42	LGD HGD	NR	90,5 % 81 %	81 % 74 %	-	-
Pouw et al. 2010	PS	11 24	LGD HGD/EAC	96 %	91 % 95 %	91 % 88 %	0 % 0 %	0 % 12,5 %
Shaheen et al. 2011	RCT	52 54	LGD HGD/EAC	9 % 8 %	98 % 92,6 %	98 % 89 %	2 % 7,4 %	2 % 11 %
Bulsiewicz et al. 2013	RS	44 166	LGD HGD/EAC	9 % 39 %	93 % 84,9 %	86 % 78 %	NR	NR
Haidry et al. 2013	RS	12 323	LGD HGD/EAC	49 %	83 % 86 %	62 %	5,1 %	8,6 %
Phoa et al. 2014	RCT	68	LGD	-	92,6 %	88 %	1,6 %	10 %
Small et al. 2015	RS	45	LGD	4,4 %	95,6 %	78 %	16 %	NR
Phoa et al. 2016	PS	132	HGD/EAC	90 %	98 %	93 %	4 %	8 %
Krajciova et al. 2019	RS	136	LGD HGD/EAC	48 %	98,5 %	78 %	4,5 %	15 %
van Munster et al. 2022	RS	1384	LGD HGD/EAC	62 %	94 %	93 %	3 %	NR

\* RCT - randomizovaná kontrolovaná studie; PS - prospektivní studie; RS - retrospektivní studie; NR - not reported/ neuváděno

### 3.7.6. RIZIKO RECIDIVY NEOPLAZIE JÍCNU PO ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ (ER/ESD ± RFA)

Endoskopická resekce je účinná zejména u slizničních adenokarcinomů. Dlouhodobou účinnost ER u slizničního adenokarcinomu nejlépe prokázala studie Pecha et al., která shromáždila data od 1000 pacientů s krátkým i dlouhým segmentem BJ (Pech O. et al., 2014). Tito pacienti byli sledováni v průměru 57 měsíců. Kompletní odpovědi bylo dosaženo v 96 % s recidivou neoplazie ve 14,5 %. Recidiva byla ve většině případů léčena endoskopicky, přičemž bylo dosaženo dlouhodobé kompletní remise v 94 % případů. U těchto pacientů s časným adenokarcinomem léčených endoskopicky nedošlo během 5 let k žádnému úmrtí (na nádor) a vypočtená 10-letá míra přežití byla 75 %.

Detekce karcinomu jícnu po provedené RFA (a tudíž po dosažení remise neoplazie i BJ) je vzácná, proto při takové diagnóze spíše pomýšlíme na nedostatečnou iniciální diagnostiku ve smyslu přehlédnutí léze jícnu a tím nevhodnou indikaci k samotné RFA (provedení RFA namísto ER/ESD viditelné léze) (viz. předchozí tabulka 6).

Neoplazie detekované v jícnu po RFA pravděpodobně pocházejí z tzv. "buried glands" (subskvamózní metaplazie, tj. ložiska intestinální metaplazie překryta nově vzniklým dlaždicovým epitelem) nebo z pozůstatků původně nerozpoznaného adenokarcinomu, které byly chybně ošetřeny ablací bez předchozí resekcí terapie.

V americkém multicentrickém registru pro pacienty s BJ po RFA byl diagnostikován časný adenokarcinom u 100 pacientů z 4982 (2 %) a z toho 9 (0,2 %) pacientů zemřelo kvůli nádoru (Wolf W.A. et al., 2015). Delší segment BJ a vyšší stupeň dysplazie byly spojeny se zvýšeným rizikem vzniku post-RFA adenokarcinomu.

Titi et al. dokumentoval vznik subskvamózní neoplazie u 3 pacientů, kteří byli léčeni pomocí RFA (dva pacienti měli diagnostikovaný adenokarcinom a jeden HGD) (Titi M. et al., 2012).

Mezi další rizikový faktor recidivy BORN patří přetrvávající nekontrolovaný reflux, proto redukce expozice distálního jícnu kyselým refluxátem dlouhodobým užíváním IPP předchází ev. buněčným změnám, které by mohly vést k opětovnému vzniku dysplazie nebo karcinomu (Krishnan K. et al., 2012; Overholt B.F., 2001). Zároveň je přetrvávající reflux možnou příčinou přítomnosti perzistentní IM po léčbě RFA (Krishnan K. et al., 2012), k čemu přispívá i přítomnost velké hiátové hernie jako rizikového faktoru RCHJ (Yasuda K. et al., 2014).

**Tato data dokazují, že i pacienti po úspěšné RFA s dosažením úplné eradikace IM mají nadále pokračovat v endoskopické surveillance.**

### **3.7.7. DEPISTÁŽ (SURVEILLANCE) PO ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN**

Vzhledem k zaznamenaným rekurencím jak neoplazie, tak makroskopické rekurence BJ, jsou pacienti po úspěšné endoskopické léčbě indikováni k pravidelným endoskopickým kontrolám. Aktuálně jsou intervaly kontrolních endoskopií otázkou diskuze a prozatím jsou stanoveny na základě doporučení expertů (Shaheen N.J. et al., 2016; Haidry R.J. et al., 2013; Phoa K.N. et al., 2013).

Obvykle tyto intervaly závisí na vstupní diagnóze (častější kontrolní endoskopie u pacientů s diagnózou adenokarcinomu a nejméně časté u pacientů s LGD) (tab. 7) (Martinek J., Krajciová J., 2019).

**Tabulka 7:** Intervaly surveillance endoskopií po endoskopické terapii BORN.

<b>Původní diagnóza před terapií (RFA ± ER/ ESD)</b>	<b>Intervaly kontrolních endoskopií</b>
Časný adenokarcinom jícnu	á 3-6 měsíců po CR-N (CR-IM) (2 roky), poté á 1 rok (3 roky), následně á 2-3 roky
Dysplazie vysokého stupně (HGD)	á 6-12 měsíců po CR-N (CR-IM), poté á 1 rok (3 roky), následně á 2-3 roky
Dysplazie nízkého stupně (LGD)	á 1-2 roky po CR-N (CR-IM), poté á 3-5 let

Všechna vyšetření během surveillance by měly být prováděny s použitím endoskopů s vysokým rozlišením a měly by zahrnovat pečlivou kontrolu jícnu a GEJ z antegrádního a retrográdního přístupu s použitím bílého světla a chromodiagnostiky za pomoci kyseliny octové nebo tzv. virtuální chromodiagnostiky (NBI - narrow band imaging, Olympus; FICE - Fujinon intelligent color enhancement; nebo i-SCAN od Pentaxu) následováno ev. cílenými biopsiemi makroskopických abnormalit. V minulosti byly doporučovány i 4-kvadrantové biopsie z místa původního BJ, ovšem v současnosti je od těchto biopsií upuštěno (důvodem odběru biopsií z proximálních oblastí po předchozí léčbě BJ byla možnost záchytu již zmíněných "buried glands").

Pacienti s histologicky potvrzenou recidivou neoplazie nebo makroskopickou recidivou BJ jsou indikováni k další endoskopické terapii.

### **3.7.8. KOMPLIKACE RFA**

Ačkoli je RFA považována za bezpečnou terapeutickou modalitu, komplikace nejsou zanedbatelné a zahrnují zejména stenózy jícnu, krvácení, bolest na hrudi nebo výjimečně perforaci jícnu. Výskyt striktur se pohybuje od 6 % do 11 %, krvácení a perforace jsou vzácné, míra krvácení je 1 % a perforace ještě nižší (Shaheen N.J. et al., 2009; Phoa K.N. et al., 2016; Haidry R.J. et al., 2013; Orman E.S. et al., 2013; Pouw R.E. et al., 2010; Phoa K.N. et al., 2014; Small A.J. et al., 2015; Shaheen N.J. et al., 2011; Bulsiewicz W.J. et al. 2013; Krajciova J. et al., 2019).

V nedávné rozsáhlé metaanalýze 37 studií zahrnujících 9 200 pacientů bylo souhrnné riziko komplikací v souvislosti s RFA 8,8 %, z nichž nejběžnější komplikací

po RFA byla stenóza (5,6 %) následována krvácením (1 %) a perforací (0,6 %) (Qumseya B.J. et al., 2016). Většina post-RFA striktur je řešitelná endoskopicky pomocí balonové dilatace.

Ve studiích, které srovnávaly RFA s nebo bez předchozí ER, bylo ve skupině kombinované terapie RFA s ER relativní riziko komplikací signifikantně vyšší (4,4) ( $P = 0,015$ ) než u samotné RFA. Mezi další faktory spojené s možnými komplikacemi patří celková délka BJ a původní diagnóza před terapií.

## **4. AKTUÁLNÍ TÉMATA V PROBLEMATICE BARRETTOVA JÍCNU**

### **4.1. ADENOMA DETECTION RATE A MISSED LESION**

Téměř 90 % EAC je zjištěno u pacientů mimo pravidelné sledování BJ (Sabel M.S. et al., 2000; Tramontano A.C. et al., 2017). Dostupné publikace zároveň uvádějí až 25-33 % pacientů s HGD/ EAC, u kterých byla přehlédnuta léze během úvodní endoskopie (Visrodia K. et al., 2016; Putten M. et al., 2018). Detekce dysplazie či EAC je u BJ náročná kvůli její nepravidelné distribuci a často nenápadnému vzhledu.

V endoskopii BJ jsou aktuálně navrhována měřítká kvality, která zahrnují alespoň 3 klíčové aspekty: 1. pečlivé vyšetření segmentu BJ; 2. dostatečný odběr adekvátních biopsií (dle Seattle protokolu a z každé viditelné léze); a 3. dodržování vhodných intervalů sledování (Desai M., Sharma P., 2019).

Analogicky k aktuálním doporučením pro kolonoskopii, ve kterých je míra detekce adenomu validovaným parametrem kvality (Rex D.K. et al., 2015), byla jako parametr kvality při sledování BJ navržena míra detekce neoplazie (NDR). NDR je definována jako míra HGD nebo EAC detekovaná histologicky při úvodní surveillance endoskopii. Hodnota NDR není zatím stanovena (validována) a předběžná data ukazují na hodnotu kolem 3-6 % (Sharma P. et al., 2018; Parasa S. et al., 2019), její stanovení může vést k adekvátní monitoraci kvality endoskopie u pacientů s BJ.

Jiná studie založená na kohortě 1066 pacientů prokázala nižší míru NDR a tzv. "missed dysplasia" (tj. přehlédnutou dysplazii) (Dhaliwal L. et al., 2021). Hodnota NDR byla 4,9 % (95 % CI, 3,8-6,4); 3,1 % pacientů mělo HGD, 1,8 % EAC a 10,6 % mělo dysplazii nízkého stupně. Faktory spojené s vyšší mírou detekce neoplazie zahrnovaly vyšší věk, mužské pohlaví, kouření, dlouhý segment BJ a zkušenost endoskopistů. Tato NDR byla spojena s podstatně nižší mírou přehlédnuté dysplazie (missed dysplasia ve 13 %).



## 4.2. ARTEFICIAL INTELLIGENCE

Systémy umělé inteligence (Artificial Intelligence - AI) mají potenciál překonat omezení závislá na endoskopistech tím, že slouží jako "druhý čtenář" pomocí interpretace obrazu v reálném čase. K usnadnění interpretace lékařských snímků jsou systémy počítačově podporované detekce (CAD - computer-aided detection systems) trénovány tak, aby se autonomně naučily rozlišovat rysy a nebyly omezovány předsudky lidského vnímání. Zejména prostřednictvím technik hlubokého učení s umělými neuronovými sítěmi nabízejí tyto CAD systémy mnoho potenciálních výhod pro endoskopickou praxi (Van Der Sommen F. et al., 2018).

Algoritmy CAD jsou vytvářeny k detekci patologie (tj. detekce neoplazie jícnu), na rozdíl od algoritmů CADx (computer-aided diagnosis), které jsou vyvinuty pro klasifikaci patologie (tj. charakterizace jako nedysplastická nebo neoplastická). Další aplikací v oblasti sledování BJ v budoucnu může být vývoj algoritmů stratifikace rizika pro neoplastickou progresi na základě klinických charakteristik pacienta v kombinaci s endoskopickými a histopatologickými informacemi. Kromě CAD a CADx bude pravděpodobně možné AI použít i k přesnému ohraničení neoplastické léze a pomoci tak ke zlepšení dosažení R0 resekci u časných karcinomů. Umělá inteligence by mohla vést ke zlepšení kvality endoskopie u pacientů s BJ podobně, jako je tomu v případě detekcí kolorektálních lézí, kde jsou tyto systémy zatím nejvíce propracované (Zhou J. et al., 2020; Wu L. et al., 2019).

V blízké budoucnosti lze předpokládat častější využití umělé inteligence jak v diagnostice a surveillance BJ, tak i jako významného pomocníka při léčbě BJ a asociovaných neoplázií (Struyvenberg M.R. et al., 2021; Groof J. et al., 2019).

## 5. HYPOTÉZY

- 1) Radiofrekvenční ablace (s nebo bez endoskopické resekce) je účinným a bezpečným způsobem léčby časných neoplazií v terénu Barrettova jícnu vedoucím k eradikaci Barrettova jícnu, úplnému vyhojení a eradikaci intestinální metaplazie u více jak 90 % pacientů.
- 2) Endomikroskopie (virtuální biopsie) je srovnatelná s tradičními klešťovými biopsiemi při detekci perzistentní/ rekurentní neoplazie/ intestinální metaplazie po endoskopické léčbě BORN.
- 3) Velikost a kvalita histologických vzorků se liší v závislosti na typu použitých bioptických kleští.
- 4) Gastroezofageální reflux po perorální endoskopické myotomii (POEM) představuje klinický problém vyžadující léčbu u signifikantní části pacientů.

## 6. CÍLE PRÁCE

- 1) Analýza krátkodobé i dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti RFA (s nebo bez endoskopické resekce) u pacientů s BORN v rámci prospektivního sběru dat, zhodnocení rizikových faktorů perzistence/ rekurence neoplazie/ intestinální metaplazie.
- 2) Zhodnocení výsledků a bezpečnosti konfokální laserové endomikroskopie ve srovnání se standardními biopsiemi a možnosti jejího dalšího využití v dispenzarizaci u pacientů po úspěšné endoskopické terapii BORN.
- 3) Vyhodnocení kvality a výtěžnosti vzorků získaných pomocí rozdílných typů bioptických kleští.
- 4) Posouzení vzniku "de novo" gastroezofageálního refluxu po POEM a jeho závažnosti (ve vztahu k potenciálnímu vzniku pozdějších komplikací).

## **7. METODY**

### **7.1. ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCNEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII (PROJEKT A)**

#### **7.1.1. Úvod**

Pacienti s neoplazii asociovanými s Barrettovým jícnem (BORN) jsou kandidáti endoskopické léčby - endoskopické (slizniční) resekce všech viditelných lézí a/ nebo ablační terapie ploché metaplastické sliznice s dysplazií. ER v kombinaci s radiofrekvenční ablací (RFA) je nyní považována za "zlatý" standard v terapii časného karcinomu v terénu Barrettova jícnu (Shaheen N.J. et al., 2009; Fitzgerald R.C. et al., 2013; Phoa K.N. et al., 2016; Orman E.S. et al., 2013). Cílem této léčby je zejména eradikace (kompletní remise) neoplazie, makroskopické eradikace BJ a ideálně i vymizení (kompletní remise) střevní metaplazie (IM). V doposud publikovaných studiích je CR-N dosahováno v 87–95 % a v 70–86 % (Fleischer D. et al., 2010; Pouw R.E. et al., 2010; Van Vilsteren F. et al., 2013; Shaheen N.J. et al., 2011; Gupta M. et al., 2013; Herrero L.A. et al., 2011). Otázkou zůstává, zda CR-IM má být považována za jednoznačný cíl RFA, nebo zda ev. bude stačit makroskopická eradikace BJ i při reziduální/ rekurentní IM v oblasti makroskopicky normální neo-Z-linie (tj. nová Z-linie v oblasti gastro-ezofageální junkce). Prospektivní studie prokázaly míru recidivy IM až 33 % (Shaheen N.J. et al., 2011) a neoplazie až 5 % (Shaheen N.J. et al., 2009; Shaheen N.J. et al., 2011; Gupta M. et al., 2013), proto pacienti i po úspěšné RFA terapii vyžadují endoskopickou surveillance. Klinický význam perzistentní nebo rekurentní IM u pacientů bez makroskopicky viditelného Barrettova jícnu s normální neo-Z-liní je však sporný.

#### **7.1.2. Design studie**

Jednalo se o retrospektivní studii prospektivně získaných dat všech pacientů s BORN (LGD, HGD nebo časný adenokarcinom jícnu) léčených pomocí RFA s nebo bez předchozí ER/ ESD v České republice v letech 2009–2016. Léčbu pomocí RFA v té době zajišťovala celkem 4 centra (Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), Praha = centrum A; Ústřední vojenská nemocnice, Praha = centrum B; Nemocnice Vítkovice, Ostrava = centrum C; Fakultní nemocnice Olomouc = centrum

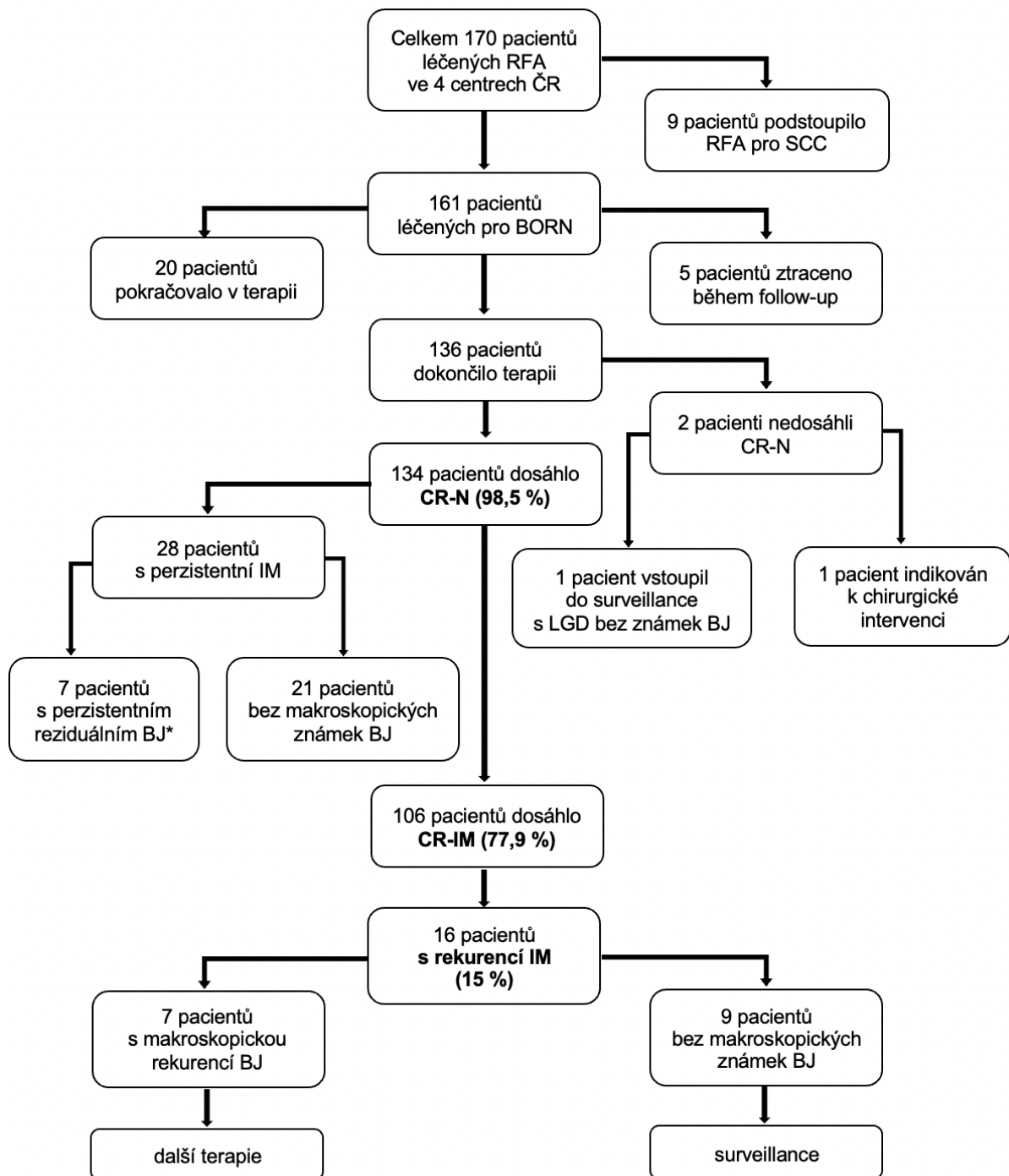
D), která se zároveň zúčastnila této studie. Vytvoření české národní databáze RFA a sběr dat byl schválen místními institucionálními etickými komisemi a českým Ministerstvem zdravotnictví.

### **7.1.3. Pacienti**

Retrospektivně jsme vyhodnotili prospektivně shromážděná data všech pacientů, kteří podstoupili léčbu RFA pro BORN v období duben 2009 - duben 2016 (obr. 15).

Byli zahrnuti pacienti starší 18 let s potvrzenou diagnózou BJ (viditelný alespoň 1 cm dlouhý segment metaplastické sliznice s IM). Barrettův jícen byl klasifikován podle Pražské klasifikace C&M. Neošetřovali jsme žádného pacienta bez dysplazie, ani pacienty s jícnovými varixy či těhotné ženy. Všichni pacienti doporučení k endoskopické terapii pro BORN podstoupili před zahájením léčby (RFA nebo ER/ESD) endoskopii s vysokým rozlišením s NBI a/ nebo chromoendoskopii s kyselinou octovou, aby se potvrdila diagnóza neoplazie, blíže zhodnotila viditelná léze a zejména vyloučila viditelná léze před samotnou RFA. U pacientů bez viditelné léze byly provedeny náhodné biopsie podle Seattleského protokolu k potvrzení diagnózy neoplazie v případě, kdy nebyla jasná diagnóza nebo chybělo potvrzení 2. čtením patologa; u pacientů s viditelnou lézí nebyly biopsie obvykle odebírány, protože jsme toto považovali za jasnou indikaci k ER/ESD. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s léčbou a anonymním sběrem údajů v národní databázi.

**Obrázek 15:** Vývojový diagram všech pacientů léčených pomocí RFA.



\* 7 pacientů nepokračovalo v léčbě:  
 3x refrakterní BJ  
 2x non-compliance pacienta  
 1x komorbidity pacienta  
 1x poranění jícnu během kalibrace RFA

#### **7.1.4. Endoskopická terapie BORN**

Všichni pacienti zařazení do studie s makroskopicky viditelnými lézemi podstoupili ER nebo ESD, což umožnilo přesný histopatologický staging. Pokud staging neprokázal pokročilý karcinom indikovaný k chirurgickému zákroku (ezofagektomie), pokračovalo se v endoskopické léčbě pomocí RFA. Endoskopická resekce byla provedena buď použitím techniky s plastovým cylindrem (cap) se submukózním podpichem (EMR Kit, Olympus America, Center Valley, Pensylvánie, USA), nebo pomocí ligační techniky (Six Shooter, Cook Medical, Winston-Salem, North Carolina, USA). Procedury radiofrekvenční ablace byly prováděny zkušenými endoskopisty. Byla provedena buď cirkumferenční (HALO<sup>360</sup>, Covidien, USA), nebo fokální (HALO<sup>60</sup> nebo HALO<sup>90</sup>, Covidien, USA) ablace k úplnému odstranění BJ segmentu. U pacientů s dlouhým cirkulárním segmentem jsme použili cirkumferenční ablaci a velikost balónku byla zvolena podle výsledku kalibrace. U pacientů po předchozí ER byl zvolen balón o jednu velikost menší ke snížení rizika vzniku post-RFA striktury. Fokální terapie byla zvolena u pacientů s krátkým segmentem BJ nebo po předchozí cirkumferenční ablaci k léčbě reziduálních metaplastických jazýčků nebo ostrůvků. U většiny pacientů byl dodržován konvenční protokol RFA (pálení - čištění - pálení), výjimečně byly použity zkrácené protokoly bez čištění (Pasricha S. et al., 2014). Aplikovaná dávka energie 12 J/cm<sup>2</sup> byla zvolena podle doporučení výrobce. Ošetření RFA se opakovalo každé 2-3 měsíce až do úplné eradikace segmentů BJ. Radiofrekvenční léčba byla dokončena, když bylo dosaženo viditelné clearance celého BJ a kontrolní biopsie potvrdily eradikaci dysplazie. Úplná remise neoplazie byla definována jako histopatologická a endoskopická remise BORN. Úplná remise IM byla definována jako histopatologická a makroskopická remise BJ a IM (tj. žádná IM v biopsiích z oblasti GEJ nebo jícnu) ve dvou po sobě jdoucích kontrolních endoskopiích.

#### **7.1.5. Sledování po léčbě BORN**

Pacienti podstoupili pravidelnou endoskopickou kontrolu s odběrem biopsií v intervalech závislých na počáteční diagnóze (časný adenokarcinom každých 3–6 měsíců během prvních 2 let, nízký stupeň a vysoký stupeň dysplazie každých 6 měsíců během prvního roku a poté jednou ročně). Pacientům s recidivou BJ (viditelná abnormalita s IM) a neoplazií byla nabídnuta endoskopická léčba; pacienti s rekurentní

IM (pokud se vyskytla na úrovni normální neo-Z-linie) pokračovali v endoskopickém sledování.

#### **7.1.6. Sledované parametry**

Hlavními sledovanými parametry bylo hodnocení CR-N, CR-IM a recidivy neoplazie či IM. Dalšími hodnocenými parametry byly rizikové faktory pro recidivu dysplazie/ karcinomu jícnu a IM, a samotnou bezpečnost procedury RFA.

#### **7.1.7. Statistická analýza**

Data jsou uváděna jako průměr (+/- směrodatná odchylka) nebo jako medián s 5. a 95. percentilem, pokud není uvedeno jinak. Pro statistické srovnání byl použit Wilcoxonův párový test, Mann-Whitneyův U test, Fisherův exaktní test a chí-kvadrátový test s Yatesovou korekcí. Křivky přežití byly vytvořeny Kaplan-Meierovou analýzou s log-rank testem. Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné.

## **7.2. KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN (PROJEKT B)**

### **7.2.1. Úvod**

Pacienti po úspěšné endoskopické terapii BORN nadále vyžadují surveillance z důvodu rizika rekurence neoplazie či intestinální metaplazie (Shaheen N.J. et al., 2011; Phoa K.N. et al., 2013; Pasricha S. et al., 2014; Orman E.S. et al., 2013; Cotton C.C. et al., 2017). Při kontrolní endoskopii by měly být odebrány biopsie z neo-Z-linie k průkazu rekurentní IM a/ nebo neoplazie a v minulosti i z dříve ošetřené oblasti Barrettova jícnu (v současnosti se již biopsie z původní oblasti BJ nedoporučují) k vyloučení přítomnosti tzv. buried glands a z jakékoli makroskopicky viditelné abnormality (Van Munster S. et al., 2020; Sami S.S. et al., 2019).

Intervaly mezi endoskopiemi se liší v závislosti na primární diagnóze (je nejčastější u pacientů s časným karcinomem a nejméně častá u pacientů s LGD) (Shaheen N.J. et al., 2016; Cotton C.C. et al., 2018).

Konfokální laserová endomikroskopie (CLE) umožňuje mikroskopické zobrazování v reálném čase. Použití CLE je doporučeno jako doplňková metoda ke zlepšení diagnostiky BJ a ke zvýšení zachytu neoplazie při současném snížení

počtu biopsií [56, 138-139]. Na druhou stranu CLE zatím nebylo doporučeno pro pacienty ve sledování po endoskopické léčbě neoplazie související s BJ (BORN) vzhledem k nedostatku vědeckých důkazů. Pouze jedna randomizovaná studie se specificky zabývala úlohou CLE u pacientů po RFA. Wallace et al. neprokázal, že by přidání CLE ke gastrokopii s endoskopem s vysokým rozlišením (HD-WLE) zlepšilo rozhodování o další terapii (žádná léčba u pacientů bez reziduální metaplazie/ neoplazie nebo léčba u pacientů s reziduální metaplazií/ neoplazií) (Wallace et al., 2012). Nicméně CLE může být také užitečným nástrojem, pokud by mohla nahradit standardní biopsie při detekci perzistující či rekurentní IM nebo neoplazie. Několik studií již prokázalo, že CLE je ve specifických indikacích stejně účinná jako standardní metody odběru vzorků tkání (Krajciova J. et al., 2019; Wallace M. et al., 2011; Dunbar K.B. et al., 2009).

Dosud žádná studie neporovnávala diagnostickou výtěžnost biopsií s výtěžností CLE u pacientů po endoskopické léčbě BORN. Proto jsme navrhli prospektivní, patologem zaslepenou studii s cílem porovnat CLE s biopsiemi při detekci rekurentní neoplazie a/ nebo perzistující/ rekurentní IM u pacientů po endoskopické léčbě BORN. Další součástí projektu bylo zhodnocení diagnostické výtěžnosti CLE u pacientů s lézemi jícnu a žaludku (tato práce není součástí mé disertační práce) (Kollar M. et al., 2020).

### **7.2.2. Design studie**

Jednalo se o monocentrickou, prospektivní, patologem zaslepenou studii, která byla schválena lokální etickou komisí v červnu 2015. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací, včetně změn přijatých v Soulu v Jižní Koreji během 59. valné shromáždění WMA. Studie byla zaregistrována na ClinicalTrials.gov (NCT02922049).

### **7.2.3. Pacienti**

K účasti byli pozváni všichni pacienti ve věku nad 18 let, kteří podstoupili kontrolní endoskopii po úspěšné endoskopické léčbě BORN v IKEM v období od dubna 2016 do dubna 2019. Před zařazením do studie podepsali pacienti informovaný souhlas. Úspěšná léčba BORN byla definována jako úplná makroskopická a mikroskopická remise neoplazie a makroskopická eradikace metaplastické sliznice (žádný viditelný segment BJ). Endoskopická léčba spočívala v metodách endoskopické resekce (ER nebo ESD), radiofrekvenční ablace (RFA) nebo jejich kombinace. Vylučovacím kritériem byla nekurativní léčba neoplazie jícnu



(tito pacienti byli doporučeni k chirurgickému zákroku nebo k adjuvantní chemo-radioterapii), nedosažení úplné lokální remise neoplazie a/ nebo BJ, antikoagulační léčba, varixy jícnu, aktivní ezofagitida, alergie na fluorescein, polyvalentní alergie nebo těhotenství. Před zařazením byli všichni pacienti dlouhodobě léčeni inhibitory protonové pumpy.

#### **7.2.4. Endoskopie s CLE**

Všichni pacienti podstoupili endoskopii s HD-WLE (Olympus 180 nebo 190, Olympus Medical Systems, Tokio, Japonsko). Pacientům byla v případě potřeby podána intravenózně analgosedace midazolamem v dávce 2 až 5 mg. Po pečlivé prohlídce vyšetřované oblasti WLE bylo provedeno vyšetření pomocí CLE. Před vyšetřením byl intravenózně podán 10 % fluorescein v dávce 2,5-5 ml (Fluorescite 100 mg/ml inj sol, Alcon Pharmaceuticals, Česká republika). Poté byla laserová sonda (GastroFlex™, MP-009-HDG, Manua Kea Technologies, Francie) zavedena přes pracovní kanál endoskopu a prohlíženy byly cílové oblasti jícnu. Snímky byly získány a zaznamenány z oblasti neo-Z-linie (po celém obvodu), z viditelných jazýčků metaplastické sliznice nebo jakýchkoli nepravidelností a z neoskvamózního jícnového epitelu (ošetřená oblast). Po dokončení vyšetření s CLE byly odebrány standardní klíčkové biopsie podle protokolu studie (viz níže).

Intestinální metaplazie v CLE byla definována přítomností cylindrického epitelu s viliformním vzorem obsahujícím alespoň jednu pravidelnou buňku s tmavou elipsoidní vakuolou a pravidelným okrajem o velikosti přibližně 20 µm (pohárková buňka). Dysplastický BJ byl charakterizován černými buňkami s nepravidelnými okraji a tvary, vysokým tmavým kontrastem k okolní tkáni a nepravidelnými prosakujícími kapilárami v sliznici (klasifikace podle Miami) (Wallace M. et al., 2011). Všechny hodnocení CLE v naší studii probíhaly "offline" ze záznamu.

#### **7.2.5. Biopsie**

Po dokončení CLE vyšetření bylo odebráno nejméně 4–6 biopsií z neo-Z-linie a nejméně 3 biopsie z neo-dlaždicového epitelu nad neo-Z-linií. Biopsie byly také odebrány ze všech viditelných abnormalit (jazýčky, ostrůvky). Všechny biopsie byly získány velkokapacitními kleštěmi (Radial Jaw™ 4, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Vzorky byly fixovány v 10 % neutrálním pufovaném formalínu a zpracovány pro zalití do parafinu. Následně byly zhotoveny pětimikronové tkáňové řezy s obarvením hematoxylinem a eosinem pro histopatologické hodnocení.

### **7.2.6. Definitivní diagnóza intestinální metaplazie a neoplazie**

Definitivní (konečná) diagnóza IM a/ nebo neoplazie byla stanovena, pokud obě metody (biopsie a CLE) prokázaly stejnou diagnózu. V případě záchytu positivity IM nebo neoplazie jenom jednou metodou (pozitivní biopsie nebo CLE), bylo nutné zkontrolovat histologická sklíčka nebo obrázky CLE, aby se potvrdila konečná diagnóza.

### **7.2.7. Sledované parametry**

Hlavními cílovými parametry byly: 1) stanovení podílu pacientů s rekurentní neoplazií a s perzistentní/ rekurentní IM diagnostikovanou standardními biopsiemi a CLE; 2) posoudit senzitivitu, specificitu, pozitivní prediktivní hodnotu a negativní prediktivní hodnotu CLE při detekci perzistentní/ rekurentní IM a neoplazie s ohledem na definitivní diagnózu neoplazie nebo IM; 3) zhodnotit počet žlázek a pohárkových buněk detekovaných pomocí CLE a standardní histologií (CLE by mohla mít teoretickou výhodu při zkoumání větší plochy než biopsie). Perzistentní IM byla definována jako přítomnost IM u pacienta po úspěšné léčbě neoplazie a makroskopická eradikace BJ. Rekurentní metaplazie byla definována jako IM detekovaná u pacienta s dříve potvrzenou CR-IM při nejméně 2 po sebe jdoucích endoskopiích.

### **7.2.8. Statistická analýza**

Data jsou prezentována jako počty a procenta, průměr se standardními odchylkami nebo medián s rozmezím. Senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty s 95 % intervaly spolehlivosti (CI = confidence interval) jak pro CLE, tak pro biopsie k potvrzení nebo vyloučení diagnózy IM byly vypočítány pomocí umělého referenčního standardu, který kombinuje skutečné pozitivy jak biopsií, tak CLE (Rutjes A. et al., 2007). Rozdíly v podílech skutečných pozitiv (senzitivita), skutečných negativ (specifická) a skutečných diagnóz (přesnost) byly testovány McNemarsovým testem. Celková shoda mezi biopsiemi a CLE při diagnostice IM byla hodnocena pomocí Cohens kappa statistiky. Nebyli jsme schopni vypočítat tyto parametry pro neoplazii, protože recidivující neoplazie se vyskytla pouze jednou. Studentův t-test byl použit k porovnání průměrného počtu žlázek/ pohárkových buněk hodnocených pomocí CLE nebo biopsií a hodnota menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou. Plánovali jsme zahrnout alespoň 50 pacientů (zkřížený

design, očekávaná diagnostická přesnost biopsií 80 %, 95 % CI: 65-90,  $p = 0,05$ , 80 % síla studie).

### **7.3. KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ (PROJEKT C)**

#### **7.3.1. Úvod**

Pacienti s Barrettovým jícnem, jako známou prekancerózou, podstupují pravidelnou endoskopickou surveillance. Hlavním cílem kontrol u pacientů s BJ je časná detekce preneoplastických a neoplastických lézí. Nejdůležitější je důkladné prohlédnutí metaplastické sliznice za použití kvalitního endoskopu. Zároveň využíváme chromodiagnostiku a virtuální chromoendoskopii (např. NBI). Během kontrolních gastroscopií odebíráme cílené biopsie z makroskopicky suspektních oblastí (např. makroskopicky viditelné nepravidelnosti epitelu, slizniční léze jsou hodnoceny pomocí Pařížské klasifikace) a dále necílené biopsie podle Seattle protokolu (4-kvadrantové biopsie á 2 cm metaplastické sliznice) k zachycení možné dysplazie bez přítomnosti viditelné léze.

K odběru biopsií můžeme použít standardní, velkokapacitní nebo tzv. „jumbo“ kleště. Zatímco standardní a velkokapacitní kleště se používají se standardním diagnostickým endoskopem, jumbo kleště se doporučují pro použití s terapeutickým endoskopem s větším pracovním kanálem (3,2 mm). Nové jumbo kleště Radial Jaw 4 (RJ4; Boston Scientific, Natick, MA, Spojené Státy Americké) však byly úspěšně testovány i se standardním diagnostickým endoskopem (Komanduri S. et al., 2009; Buscaglia J.M. et al., 2012; Korst R.J. et al., 2013).

Většina studií zjistila, že jumbo kleště jsou lepší než standardní nebo velkokapacitní kleště, pokud jde o kvalitu vzorku, přiměřenost nebo diagnostickou výtěžnost (Komanduri S. et al., 2009; Buscaglia J.M. et al., 2012; Elmunzer B.J. et al., 2008; Draganov P.V. et al., 2012; Falk G.W. et al., 1999). Gonzales et al. ve své studii zpochybnil nezbytnost použití jumbo kleští oproti velkokapacitním kleštím u pacientů s BJ (Gonzales S. et al., 2010). Autoři zjistili podobnou míru získání adekvátních vzorků u velkokapacitních kleští (používaných s diagnostickým endoskopem) ve srovnání s jumbo kleštěmi (používanými s terapeutickým endoskopem). Nedostatečnou kvalitu bioptického vzorku odebraného jumbo kleštěmi používanými s terapeutickým

endoskopem lze vysvětlit tím, že je obtížnější manévrování a odběr biopsií z jícnu větším terapeutickým endoskopem ve srovnání se standardním endoskopem.

Cílem naší studie bylo porovnání tří typů velkokapacitních kleští a jednoho typu jumbo kleští (všechny kleště byly použity s diagnostickým endoskopem) z hlediska kvality získaného bioptického vzorku u pacientů s BJ. Předpokládali jsme, že použití jumbo kleští s diagnostickým endoskopem poskytuje adekvátnější vzorky ve srovnání s velkokapacitními kleštěmi.

### **7.3.2. Design studie**

Jednalo se o prospektivní studii provedenou v letech 2012 a 2013. Endoskopisté nebyli zaslepeni, protože čtyři typy kleští jsou vizuálně odlišné; ovšem zaslepeni byli oba patologové, kteří hodnotili histologické vzorky. U každého pacienta byly použity k odběru biopsií všechny čtyři testované kleště v náhodném pořadí (před zahájením endoskopie bylo pro každého pacienta určeno pořadí čtyř testovaných kleští v zapečetěné neprůhledné obálce).

### **7.3.3. Pacienti**

K účasti byli pozváni pacienti vyšetřovaní na Klinice hepatogastroenterologie IKEM a v Ústřední vojenské nemocnici v Praze během období studie s endoskopickým nálezem BJ s metaplastickým segmentem delším než 2 cm. Přestože bylo vybráno celkem 51 pacientů, kteří splňovali kritéria pro zařazení, do studie bylo nakonec zařazeno 37 pacientů. Všichni účastníci poskytli informovaný písemný souhlas. Studie se nemohli účastnit pacienti odmítající udělit souhlas s účastí, dále pacienti s makroskopicky viditelnou lézí (s výjimkou pacientů s plochými lézemi typu 0-IIb), pacienti, kteří podstoupili endoskopii horní části gastrointestinálního traktu s předchozí biopsií dva měsíce před zařazením do studie, pacienti s aktivní ezofagitidou, předchozí diagnózou karcinomu jícnu, předchozí endoskopickou resekcí nebo po termické ablaci, dále pacienti s varixy jícnu a na antikoagulační léčbě (léčba antiagregancii nepředstavovala vylučovací kritérium).

### **7.3.4. Bioptické kleště**

Pro tuto studii byly použity následující čtyři typy kleští (s hroty): A: FB-220K velkokapacitní jednorázové bioptické kleště (Olympus Corp., Tokio, Japonsko) s vnějším průměrem 2,45 mm; B: BI01-D3-23 velkokapacitní opakovaně použitelné bioptické kleště (Medwork, GmbH, Höchstadt / Aisch, Německo) s vnějším průměrem 2,3 mm; C: GBF-02-23-180 velkokapacitní jednorázové bioptické kleště (Medi-Globe

GmbH, Rosenheim, Německo) s vnějším průměrem 2,3 mm; a RJ4 jumbo: jednorázové kleště s vnějším průměrem 2,84 mm. Kleště RJ4 jumbo lze bezpečně použít se standardním diagnostickým endoskopem.

### **7.3.5. Endoskopie horní části gastrointestinálního traktu a protokol odběru biopsií**

Všechna endoskopická vyšetření byla provedena pomocí diagnostického endoskopu s vysokým rozlišením (GIF FQ 260 Z, Olympus Corp., Tokio, Japonsko). V případě potřeby byla pacientům podána intravenózní sedace midazolamem 3 až 5 mg. BJ byl klasifikován podle Pražské klasifikace C&M. Pro spolehlivou detekci podezřelých oblastí nebo viditelných lézí byl celý jícen nejprve opláchnut vodou a poté následovalo pečlivé vyšetření pomocí tri-modálního zobrazování (autofluorescence, NBI, endoskopie s vysokým rozlišením).

U pacientů s viditelnou plochou lézí (typ 0-IIb) nebo slizničními nepravidelnostmi byly odebrány zvlášť cílené biopsie do samostatných nádob. U pacientů bez cílené biopsie byly získány standardní náhodné 4-kvadrantové bioptické vzorky podle Seattleského protokolu každé 2 cm po celé délce BJ. Biopsie byly nejdříve odebrány z oblasti gastroezofageální junkce a poté se pokračovalo proximálně.

Podle délky segmentu BJ byl před zahájením odběru biopsií odhadnut celkový počet biopsií, který bude nezbytné odebrat a následně byl stanoven přibližný počet biopsií, které by měly být odebrány jednotlivými kleštěmi. Například u pacienta s BJ C6M6 byl celkový odhadovaný počet biopsií 16 (čtyři 4-kvadrantové biopsie po 0 cm, 2 cm, 4 cm a 6 cm). Proto byly pomocí jednotlivých testovaných kleští odebrány čtyři biopsie; první sada čtyř biopsií byla odebrána pomocí prvních kleští, následovaná druhou sadou čtyř biopsií odebraných jinými kleštěmi atd.

Vzorky byly odebrány do samostatných nádob podle typu kleští (každá nádoba obsahovala vzorky odebrané pouze jedním typem kleští) a úrovně jícnu.

Biopsie byly odebírány technikou „turn and suck“ – tj. po přiblížení sliznice a otevření kleští byla aplikováno sání. Poté byly kleště uzavřeny a po vizuální kontrole byly vzorky po jednom vytaženy navenek a umístěny do nádoby. Bioptické vzorky byly fixovány ve formaldehydu a zpracovány pro zalití do parafinu. Poté byly nařezány pětimikronové tkáňové řezy a obarveny hematoxylinem a eozinem pro histopatologické hodnocení.

### **7.3.6. Patologické hodnocení**

Dva zkušební patologové nezávisle na sobě vyhodnotili každý vzorek a ev. neshody vyřešili konsenzem. U každého bioptického vzorku byly shromážděny následující údaje: velikost včetně největšího průměru, přítomná nejhlubší vrstva tkáně a kvalita orientace vzorku. Histopatologická diagnóza každého vzorku byla zaznamenána společně s přítomností nebo nepřítomností intestinální metaplazie. Dále jsme zaznamenali konečnou diagnózu pro každého pacienta na základě nejvyššího stupně zachycené dysplazie.

### **7.3.7. Sledované parametry**

Použili jsme stejnou definici hlavního výsledku, jakou použili Gonzalez et al. (2010), a to adekvátnost vzorku pro histologické hodnocení; adekvátní bioptický vzorek byl definován a priori jako dobře orientovaný vzorek o průměru 2 mm nebo větším s minimální přítomností lamina muscularis mucosae. Vedlejší výsledky zahrnovaly detekci intestinální metaplazie a / nebo dysplazie (diagnostický přínos) a nežádoucích účinků (komplikací).

### **7.3.8. Statistická analýza**

Data jsou uvedena jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka (SD = standard deviation) nebo medián s rozsahy nebo vhodnými percentily. Čtyři kleště byly porovnány provedením celkového Fisherova exaktního testu pro kategorická data, analýzy rozptylu pro normálně distribuovaná data a Kruskal-Wallisova testu pro abnormálně distribuovaná data. Normalita byla hodnocena testem Skewness-Kurtosis. Pokud celkové testování ukázalo významný rozdíl mezi skupinami ( $p < 0,05$ ), bylo provedeno párové srovnání mezi skupinami pomocí Fisherova exaktního testu a Wilcoxonova testu součtu hodnot s Bonferroniho korekcí pro více srovnání ( $n = 6$ , statistická významnost pro párová srovnání byla definována jako  $p < 0,008$ ). Celkový diagnostický výnos (na analýzu biopsie) byl vypočítán jako počet vzorků biopsie s neoplazií děleno celkovým počtem vzorků biopsie získaných příslušnými kleštěmi. V této studii bylo odebráno alespoň 90 biopsií každými kleštěmi pro detekci 15 % rozdílu mezi kterýmikoli dvěma kleštěmi v hlavním parametru výsledku (adekvátnost vzorku) se silou studie 80 % a celkovou hladinou významnosti  $p < 0,05$ .

## **7.4. GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ (PROJEKT D)**

### **7.4.1. Úvod**

Achalázie jícnu je primární porucha motility jícnu neznámé etiologie, která je charakterizována narušenou relaxací dolního jícnového svěrače (DJS) a porušenou peristaltikou tubulárního jícnu. Podle výsledku high-resolution manometrie (HRM) rozdělujeme achalázii do 3 typů: achalázie I. typu s kompletní absencí kontraktilní aktivity jícnu (aperistaltika jícnu); achalázie II. typu s panezofageální presurizací (simultánní kontrakce podélné svaloviny jícnu) alespoň ve 20 % polknutí; a achalázie III. typu s přítomnou spastickou kontrakcí alespoň ve 20 % polknutí (Kahrilas P.J. et al., 2015). V klinickém obrazu achalázie dominuje dysfagie tuhé a často i tekuté potravy, regurgitace, nekardiální bolest na hrudi a váhový úbytek.

V současnosti je léčba achalázie symptomatická a jejím cílem je odstranit obstrukci v oblasti dolního jícnového svěrače, který je hlavní příčinou dysfagie. V léčbě se uplatňují metody chirurgické a endoskopické. Mezi chirurgické metody patří laparoskopická Hellerova myotomie (LHM) s parciální fundoplikací či ezofagektomie u konečných stádií tohoto onemocnění nereagujících na standardní léčbu. V endoskopii se používá intrasfinkterická aplikace botulotoxinu, pneumatická dilatace a perorální endoskopická myotomie (POEM).

POEM je nejnovější endoskopickou metodou v léčbě achalázie, která využívá princip submukózního tunelu k přístupu k jícnové svalovině z lumenální strany jícnu. Poprvé byla provedena na člověku v roce 2008 prof. Inouem (Inoue H. et al., 2010). Nyní se již považuje za standardní metodu léčby achalázie. Ve srovnání s LHM je POEM méně invazivní a bezpečnější zejména u polymorbidních pacientů, zároveň je účinnost těchto dvou metod srovnatelná (Martinek J. et al., 2018). Důležitou otázkou zůstává riziko gastroezofageálního refluxu po POEM a s ním spojené riziko možných komplikací jako jsou Barrettův jícen a adenokarcinom vzhledem k absenci antirefluxního výkonu ve srovnání s LHM. Dosavadní studie prokázaly přítomnost refluxní ezofagitidy u třetiny pacientů po POEM a patologický reflux potvrzený 24-hodinovou pH-metrií u 40 % pacientů. Ve většině případů se jedná o mírný reflux, který je dobře kontrolovatelný antisekreční léčbou inhibitory protonové pumpy (Martinek J. et al., 2018; Inoue H. et al., 2015).

#### **7.4.2. Design studie**

Jednalo se o retrospektivní analýzu prospektivně získaných dat pacientů, kteří podstoupili POEM v IKEM v období mezi prosincem 2012 a prosincem 2021. Provádění POEM bylo schváleno Ministerstvem zdravotnictví ČR a místní etickou komisí.

#### **7.4.3. Pacienti a sledování**

Do studie byli zahrnuti všichni konsektivní pacienti s achalázií jícnu či jinou spastickou motilitní poruchou jícnu (např. obstrukce ezofagogastrické junkce, hyperkontraktilní jícnů atd.), kteří podstoupili POEM v IKEM a dokončili alespoň 3 měsíce sledování.

Všichni pacienti podstoupili 3 měsíce po POEM klinickou kontrolu, která sestávala z gastroscopie, RTG pasáže jícnu, high-resolution manometrie a 24-hodinové pH-metrie. Další návštěvy se uskutečnily za 12 měsíců a následně každý rok po výkonu. Gastroscopie se opakovala 2-3 roky a 6 let po výkonu. Během všech kontrol byly vyhodnoceny refluxní příznaky a užívání IPP.

#### **7.4.4. Perorální endoskopická myotomie (POEM)**

Pacienti byli hospitalizováni na lůžkovém oddělení den před výkonem, kdy také absolvovali kontrolní gastroscopii s případným odstraněním zbytků stravy z jícnu. Krátce před výkonem byla všem pacientům podána antibiotická profylaxe (ceftriaxon 2 g a metronidazol 500 mg intravenózně) a inhibitory protonové pumpy, dále standardně do prvního pooperačního dne včetně.

Všechny výkony byly provedeny za použití endoskopu s vysokým rozlišením (Olympus, Tokyo, Japonsko) s nasazeným průhledným distálním nástavcem (MH 588, Olympus, Tokyo, Japonsko) a s CO<sub>2</sub> insuflací. POEM byl prováděn v celkové anestezii technikou dle prof. Inoueho (Inoue H. et al., 2010). Po submukózní injekci fyziologického roztoku s methylenovou modří v oblasti cca 12-15 cm nad gastroezofageální junkcí, byla na číslu 2-3 cirkumference na laterální stěně nebo na č. 6 na zadní stěně provedena slizniční incize pomocí elektrochirurgického "triangle" nože (Olympus, Tokyo, Japonsko). Postupnou disekcí v submukózním prostoru byl vytvořen tunel vedoucí cca 3 cm distálně pod dolní jícnový svěrač. Následně byla provedena kompletní myotomie s přerušením cirkulární i longitudinální svaloviny jícnu začínající 3 cm po místem slizniční incize. Dostatečný rozsah myotomie byl subjektivně posouzen endoskopistou na základě volného průchodu oblastí



gastroezofageální junkce. Nakonec byl slizniční vstup uzavřen pomocí endoskopických klipů.

Den po výkonu pacienti podstoupili kontrolní RTG pasáž jícnu a po vyloučení případných komplikací výkonu (např. nedostatečný slizniční uzávěr) mohli perorálně přijímat tekutiny a od druhého dne jíst mletou kašovitou stravu. Během prvního měsíce po POEM byli pacienti zajištěni inhibitory protonové pumpy (IPP) - esomeprazol 2 x 40 mg. Následně po 3 měsících byla léčba IPP indikována individuálně dle výsledku kontrolní gastrokopie, 24-hodinové pH-metrie a příznaků.

#### **7.4.5. Sledované parametry**

Hlavním sledovaným parametrem byl výskyt post-POEM refluxní ezofagitidy s nutností užívání inhibitorů protonové pumpy.

Dále jsme sledovali výskyt komplikací asociovaných s dlouhodobým refluxem (záchyt Barrettova jícnu, BORN atd.).

#### **7.4.6. Statistická analýza**

K analýze jsme použili pouze metody deskriptivní statistiky. Data jsou prezentována jako počty, procenta a průměry se směrodatnou odchylkou nebo medián s rozmezím.

## **8. VÝSLEDKY**

### **8.1. PROJEKT A**

#### **ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCNEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII**

##### **8.1.1. Charakteristika pacientů a výkonů**

Do studie bylo zařazeno 136 pacientů (115 mužů, 21 žen, průměrný věk 64 let, rozmezí 22-91 let), kteří dokončili léčbu BORN pomocí RFA. U 56 pacientů (41 %) byla diagnostikována LGD, 46 (34 %) pacientů mělo HGD a 34 (25 %) pacientů mělo časný adenokarcinom. Průměrná délka segmentu BJ byla 4,5 cm (rozmezí 1-13 cm). Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 8.

**Tabulka 8:** Charakteristika souboru pacientů.

	<b>A (IKEM)</b>	<b>B (ÚVN Praha)</b>	<b>C (Ostrava)</b>	<b>D (Olomouc)</b>	<b>Celkem</b>
	n = 69	n = 11	n = 37	n = 19	n = 136
<b>Muži : Ženy</b>	59 : 10	10 : 1	28 : 9	18 : 1	115 : 21
<b>Průměrný věk - roky (rozmezí)</b>	65 (22 - 91)	59 (37 - 75)	64 (40 - 87)	60 (43 - 73)	64 (22 - 91)
<b>Medián BJ délka - cm (IQR)</b>	C1M4 (C0-13, M1-13)	C0M3 (C0-10, M2-11)	C1M5 (C0-11, M1-12)	C2M4 (C1-5, M2-10)	C1M4 (C0-13, M1-13)
<b>Diagnóza:</b>					
<b>LGD</b>	19 (28 %)	11 (100 %)	11 (30 %)	15 (79 %)	56 (41 %)
<b>HGD</b>	22 (32 %)	0	20 (54 %)	4 (21 %)	46 (34 %)
<b>Časný adenokarcinom</b>	28 (40 %)	0	6 (16 %)	0	34 (25 %)
<b>Medián follow-up – měsíce (rozmezí)</b>	36 (4 - 70)	18 (5 - 20)	18 (2 - 80)	28 (4 - 65)	27.5 (2 - 80)

U 71 pacientů (52 %) byla RFA jedinou léčebnou metodou, zatímco u 65 pacientů (48 %) byla RFA kombinována s ER nebo ESD všech viditelných lézí. Bylo provedeno celkem 251 sezení s RFA, 73 se systémem HALO<sup>360</sup> a 178 se systémy HALO<sup>60</sup> nebo HALO<sup>90</sup>. Medián počtu etap RFA byl 2 (v rozmezí: 1-6) (tab. 9).

**Tabulka 9:** Modality endoskopické léčby.

RFA v kombinaci s ER (+ 1x ESD) viditelné léze	65 (48 %)
RFA samostatná léčebná modalita	71 (52 %)
Počet etap RFA - medián, rozmezí	2 (1-6)
Celkový počet endoskopických sezení - medián, rozmezí	2 (1-6)

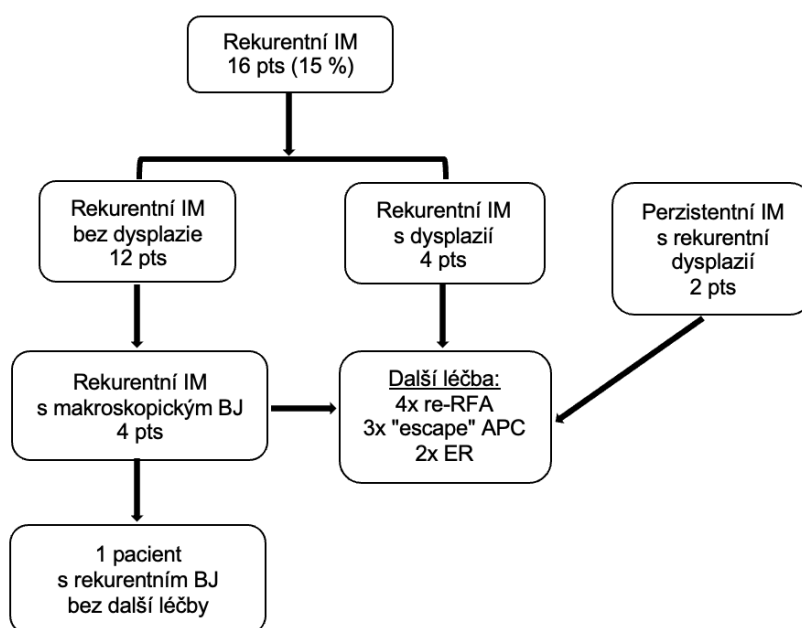
### 8.1.2. Účinnost léčby

Úplné remise CR-N a IM bylo dosaženo u 98,5 % (95 % CI 94,8-99,8 %) a 77,9 % (95 % CI 70,0-84,6 %) pacientů. Z 30 pacientů bez CR-IM (22 %) nemělo 22 (73 %) makroskopické známky BJ. Ze sedmi pacientů, kteří měli perzistující BJ, se u 3 pacientů jednalo o refrakterní BJ. Další 2 pacienti byli vyřazeni kvůli non-compliance, jeden pacient nemohl pokračovat v RFA kvůli komorbiditám a jeden kvůli komplikacím během terapie.

### 8.1.3. Rekurence neoplazie a IM

Během sledování jsme u 6 pacientů (4,5 %, 6/134 pts) zaznamenali recidivu neoplazie (5x LGD, 1x HGD), z nichž 2 pacienti měli perzistentní IM a 3 pacienti měli makroskopickou recidivu BJ s rekurentní IM (po předchozí úspěšné eradikaci). Recidivy neoplazie se vyskytly během 37 měsíců (medián, rozmezí 24-53 měsíců) po léčbě RFA (obr. 16). Intestinální metaplazie se znovu objevila u 16 pacientů (15 %, 16/106) a u všech došlo k recidivě na úrovni neo-Z-linie. U 9 z těchto pacientů (56 %) nebyly patrné žádné makroskopické známky recidivy BJ. Rozdíly ve vybraných parametrech pacientů, u kterých se objevila či nebyla prokázána rekurentní IM, jsou uvedeny v tabulce 10. Makroskopickou recidivu BJ mělo celkem 7 pacientů; všichni měli perzistentní (43 %, 3/7 pts) nebo rekurentní IM (57 %, 4/7 pts). Většina pacientů s makroskopickou recidivou BJ a / nebo s rekurentní dysplazií podstoupila úspěšnou endoskopickou léčbu zahrnující re-RFA (n = 4), ER (n = 2) nebo tzv. „escape“ argonplazma koagulaci (n = 3). U jednoho pacienta s recidivujícím BJ bez dysplazie nebyla další léčba indikována kvůli jeho pokročilému věku a komorbiditám. V multivariační regresní analýze upravené dle věku, pohlaví a délky původního segmentu BJ, byla diagnóza adenokarcinomu nezávislým rizikovým faktorem pro rekurentní IM po RFA (OR 7,0, 95 % CI 1,6-30,9,  $p < 0,0005$ ) (obr. 17).

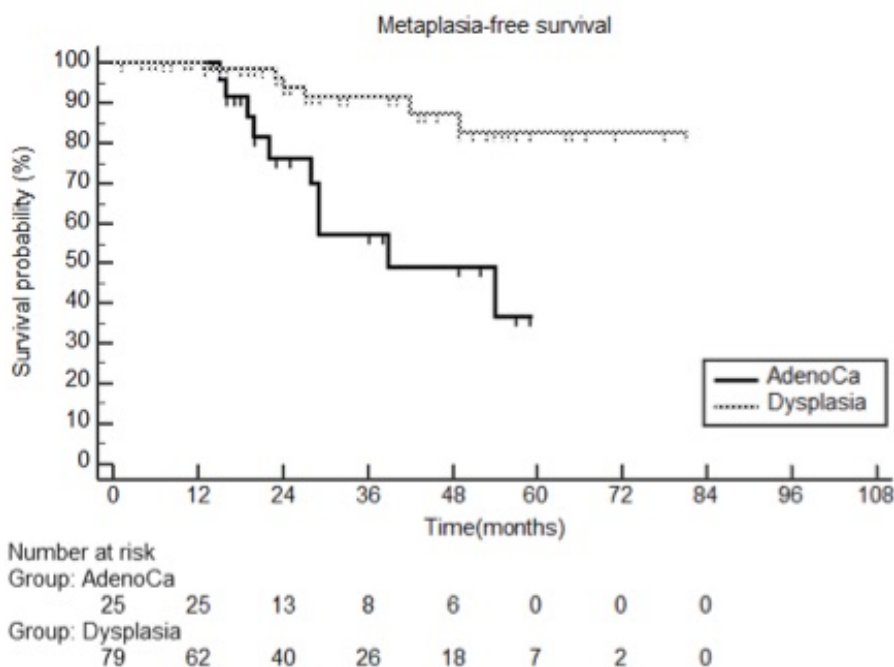
**Obrázek 16:** Vývojový diagram pacientů s rekurencí IM, BJ nebo neoplazie a jejich další léčba.



**Tabulka 10:** Prediktory dosažení CR-IM: Univariantsní a multivariační regresní modely.

		CR-IM	Rekurentní IM	P
Věk (roky)		62,4 ± 11,9	69,6 ± 12,5	0,096
Pohlaví				0,277
	Muži	74 (83,1 %)	15 (93,8 %)	
	Ženy	15 (16,9 %)	1 (6,3 %)	
Primární diagnóza				<b>&lt; 0,0005</b>
	EAC	15 (16,9 %)	10 (62,5 %)	
	HGD	31 (34,8 %)	3 (18,8 %)	
	LGD	43 (48,3 %)	3 (18,8 %)	
BJ délka (cm)		4,0 ± 2,9	5,1 ± 3,4	0,201
Počet endoskop. etap léčby				0,196
	1	38 (42,7 %)	7 (43,8 %)	
	2	38 (42,7 %)	4 (25,0 %)	
	3 a více	13 (14,6 %)	5 (31,3 %)	

**Obrázek 17:** Kaplan-Meierova analýza trvání kompletní remise intestinální metaplazie v závislosti na primární diagnóze.



Nenašli jsme žádné další rizikové faktory ani prediktory pro perzistentní nebo rekurentní IM (pohlaví, věk, index tělesné hmotnosti, délka BJ, přítomnost/nepřítomnost hiátové hernie, primární diagnóza LGD nebo HGD, počet léčebných sezení).

Nezaznamenali jsme žádný rozdíl ve vybraných parametrech mezi pacienty, u kterých se vyvinula a nevyvinula recidivující neoplazie (tab. 11). Podobně logistická regresní analýza nezjistila žádný významný rizikový faktor pro rekurentní neoplazii. Tyto výsledky jsou pravděpodobně ovlivněny nízkým počtem případů rekurentní neoplazie (n = 6).

Existoval však trend (p = 0,083) pro zvýšené riziko rekurentní neoplazie u pacientů s počáteční diagnózou adenokarcinomu nebo HGD (vs. LGD). Za zmínku stojí, že **všichni pacienti s rekurentní neoplazií měli buď perzistentní nebo rekurentní IM.**

U žádného pacienta jsme nezjistili perzistentní/ rekurentní IM nebo neoplazii pod neo-dlaždicovým epitelem jícnu (tzv. „buried glands“).

**Tabulka 11:** Prediktory dosažení CR-N: Logistická regresní analýza.

	CR-N	Rekurentní N	P
Věk (roky)	63,9 ± 11,6	65,7 ± 11,0	0,722
Pohlaví			0,589
	Muži	105 (83,3 %)	6 (100 %)
	Ženy	21 (16,7 %)	0
Primární diagnóza			0,083
	EAC	31 (24,4 %)	2 (33,3 %)
	HGD	40 (31,5 %)	4 (66,7 %)
	LGD	56 (44,1 %)	0
BJ délka (cm)	4,6 ± 3,2	2,7 ± 1,8	0,149
Počet endoskop. etap			0,356
	1	53 (42,1 %)	4 (66,7 %)
	2	47 (37,3 %)	2 (33,3 %)
	3 a více	26 (20,6 %)	0
CR-IM	94 (74,6 %)	5 (83,3 %)	1,0

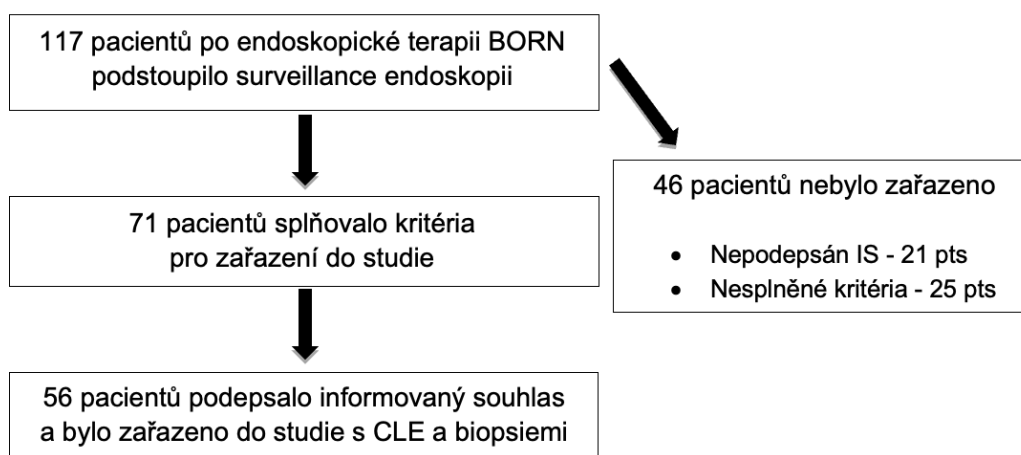
## 8.2. PROJEKT B

### KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN

#### 8.2.1. Charakteristika pacientů

Bylo zařazeno celkem 56 pacientů (48 mužů, 8 žen) (obr. 18) a jejich základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 12. Endoskopické vyšetření s CLE bylo všemi pacienty dobře tolerováno. U jednoho pacienta došlo k mírné alergické reakci s vyrážkou způsobenou fluoresceinem, která byla úspěšně léčena jednorázovou intravenózní aplikací antihistaminika.

**Obrázek 18:** Vývojový diagram výběru pacientů.



**Tabulka 12:** Charakteristika souboru pacientů.

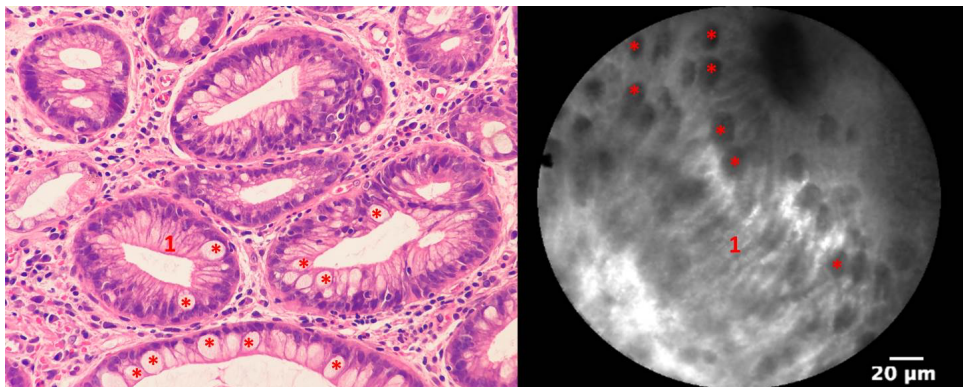
Celkový počet pacientů	56
Muži : Ženy	48 : 8 (86/14 %)
Věk (průměr, rozmezí)	66 (42-81)
<u>Primární diagnóza před endoskopickou terapií:</u>	
• Časný adenokarcinom	20 (36 %)
• Dysplazie vysokého stupně	12 (21 %)
• Dysplazie nízkého stupně	24 (43 %)
Původní délka Barrettova jícnu - cm (průměr, rozmezí)	3,6 (1-12)
<u>Modality terapie BORN:</u>	
• ER nebo ESD	9 (16 %)
• ER/ ESD s RFA	25 (45 %)
• RFA jako jediná modalita	22 (39 %)
Median follow-up po léčbě - měsíce (rozmezí)	18 (2-97)

ER – endoskopická resekce; ESD – endoskopická submukózní disekce; RFA – radiofrekvenční ablace

### 8.2.2. CLE a biopsie při diagnostice perzistentní/ rekurentní IM

U 36 pacientů (64,3 %) CLE ani biopsie nedetekovaly IM. U 20 pacientů došlo k průkazu perzistentní nebo rekurentní IM (35,7 %). CLE detekovala IM u všech 20 pacientů (obr. 19), biopsie detekovaly IM u 17 pacientů (obr. 20). Žádný pacient s povrženou IM v biopsiích neměl CLE negativní na IM. Všechny perzistentní/ rekurentní IM se vyskytovaly na úrovni makroskopicky normální neo-Z-linie. Diagnostická přesnost, senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota a negativní prediktivní hodnota CLE a biopsií se významně nelišily (tab. 13). Shoda mezi CLE a histopatologickými nálezy pro detekci IM byla 94,6 %. Cohens kappa statistika ukázala téměř dokonalou shodu mezi těmito dvěma testy (0,88, 95 % CI 0,747 - 1 000).

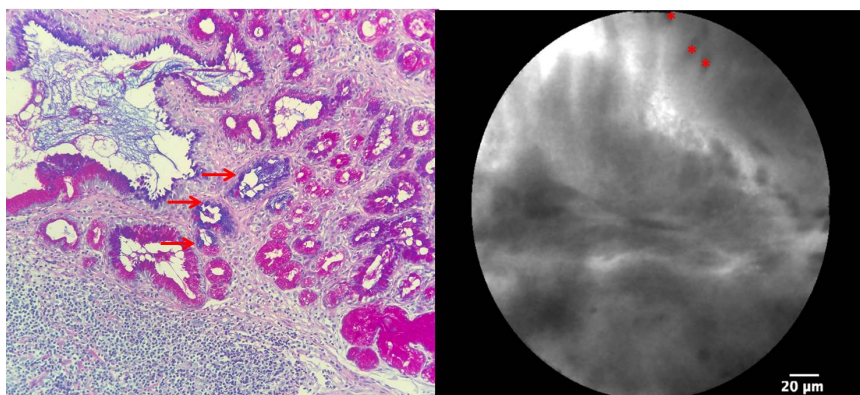
**Obrázek 19:** Shoda v detekci perzistentní/ rekurentní intestinální metaplasie.



Zdroj: archiv IKEM - histologie: Marek Kollár; CLE: Jana Krajčiová, Jan Martínek

(Vlevo – standardní barvení hematoxylin a eozin; vpravo – CLE)  
1. Epitel. \* intestinální metaplasie – pohárkové buňky

**Obrázek 20:** Neshoda v detekci perzistentní/ rekurentní intestinální metaplasie.



Zdroj: archiv IKEM - histologie: Marek Kollár; CLE: Jana Krajčiová, Jan Martínek

(Vlevo – standardní barvení hematoxylin a eozin; vpravo – CLE.)  
Šipky – cylindrický epitel bez intestinální metaplasie \*intestinální metaplasie – pohárkové buňky

**Tabulka 13:** Statistická analýza CLE a biopsií v diagnostice perzistentní a rekurentní intestinální metaplazie.

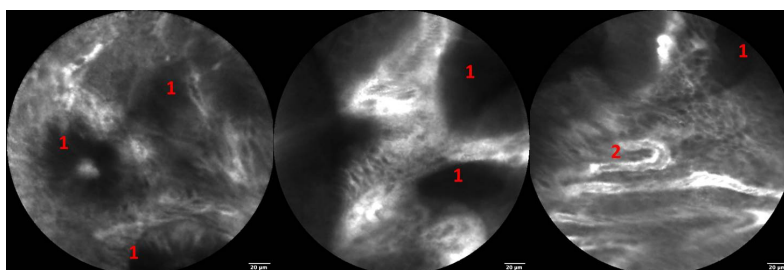
	<b>CLE</b>	<b>Biopsie</b>	<b>P value</b>
<b>Senzitivita</b>	100 % (95 % CI 80 – 100 %)	85 % (95% CI 62,1 – 96,8 %)	0,25
<b>Specifická</b>	100 % (95 % CI 88 – 100 %)	100 % (95 % CI 88 – 100 %)	1
<b>Pozitivní prediktivní hodnota</b>	100 % (95 % CI 80 – 100 %)	100% (95 %CI 77,1-100 %)	1
<b>Negativní prediktivní hodnota</b>	100 % (95 % CI 88-100 %)	92,3 % (95 % CI 78 – 98 %)	1
<b>Přesnost vyšetřovacích metod</b>	100 % (95 %CI 93,6 -100 %)	94,6 % (95 % CI 85,1-98,9 %)	0.25
<b>Shoda mezi CLE a histopatologickým nálezem</b>	94,6 %		0,88 (95 % CI 0,747 to 1,000)*

\* Cohen kappa statistika; CI - interval spolehlivost

### 8.2.3. CLE a biopsie při diagnostice rekurentní neoplazie

Pouze u jednoho pacienta (1,8 %, 1/56 pts) došlo k rekurentní neoplazii - dysplazie nízkého stupně, která byla diagnostikována pomocí CLE, ale nikoli histologicky (obr. 21). Tento pacient podstoupil úspěšnou re-RFA (HALO<sup>60</sup>). Protože nedošlo k žádným dalším recidivám BORN, nebyli jsme schopni porovnat účinnost CLE a biopsií při detekci rekurentní neoplazie. Naše výsledky však ukazují, že biopsie a CLE jsou srovnatelné při vyloučení recidivujícího BORN, protože u všech zbývajících pacientů nebyla diagnostikována žádná recidivující neoplazie biopsiemi ani pomocí CLE. Také jsme nezjistili u žádného pacienta přítomnost tzv. buried glands v neoskvamózním epitelu ani s CLE, ani s biopsiemi.

**Obrázek 21:** Neshoda v diagnostice rekurentní dysplazie nízkého stupně pomocí CLE, histopatologie normální (normální epitel jícnu bez intestinální metaplazie nebo dysplazie).



Zdroj: archiv IKEM - CLE: Jana Krajčiová, Jan Martínek

1. Tmavý epitel s nepravidelnými okraji buněk, 2. nepravidelné cévy



#### 8.2.4. Analýza detekovaných žlázek a pohárkových buněk

U všech pacientů bylo odebráno celkem 639 biopsií (8 - 12 biopsií na pacienta) a 195 biopsií u 17 pacientů s IM. U těchto IM pozitivních pacientů bylo 169 biopsií (87 %) bez IM, zatímco 26 biopsií (13 %) detekovalo IM. Kromě toho u těchto 17 pacientů biopsie detekovala celkem 250 žlázek a 1 407 pohárkových buněk, zatímco CLE objevila 278 žlázek obsahujících 1784 pohárkových buněk (tab. 14). CLE detekovala významně více pohárkových buněk (medián 43 pohárkových buněk na pacienta, rozmezí 7-676) než biopsie (medián 12 na pacienta, rozmezí 3-659),  $p = 0,01$ .

**Tabulka 14:** CLE vs. biopsie v detekci žlázek a pohárkových buněk (analýza 17 IM pozitivních pacientů v obou metodách - biopsie a CLE). CLE detekovala významně více pohárkových buněk.

	<b>Biopsie</b>	<b>CLE</b>	<b>P value</b>
<b>Počet detekovaných žlázek (celkově)</b>	250	278	
<b>Počet detekovaných žlázek na pacienta (medián, rozmezí)</b>	3 (1-87)	8 (4-95)	0,45
<b>Počet detekovaných pohárkových buněk (celkově)</b>	1407	1784	
<b>Počet detekovaných pohárkových buněk na pacienta (medián, rozmezí)</b>	12 (3-659)	43 (7-676)	0.01

### 8.3. PROJEKT C

#### KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ

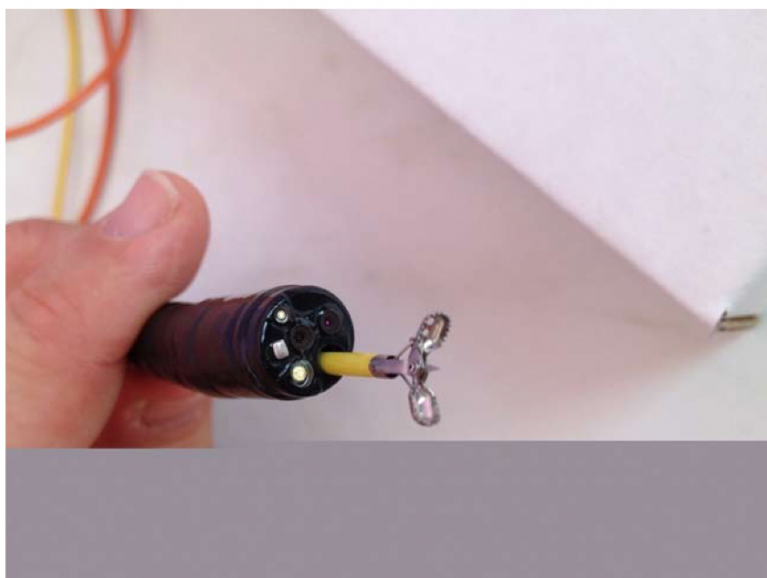
##### 8.3.1. Pacienti a endoskopie

Do studie bylo zařazeno celkem 37 pacientů s průměrným věkem 61 let (rozmezí 27-72 let, 31 mužů, 6 žen). Průměrná délka segmentu BJ byla 6 cm (rozmezí 2-12 cm). Všechny endoskopie byly provedeny ambulantně bez komplikací, jako je krvácení nebo perforace, a u pacientů nedošlo k žádným opožděným komplikacím (např. krvácení). Všechna drobná krvácení po biopsiích spontánně odezněla. Pacienti si během vyšetření ani po něm nestěžovali na žádnou bolest ani zvýšené nepohodlí.

Ani jeden z endoskopistů nezaznamenal problémy s průnikem kleští RJ4 jumbo diagnostickým kanálem (2,8 mm) (obr. 22); kolem kleští byl dostatečný prostor.

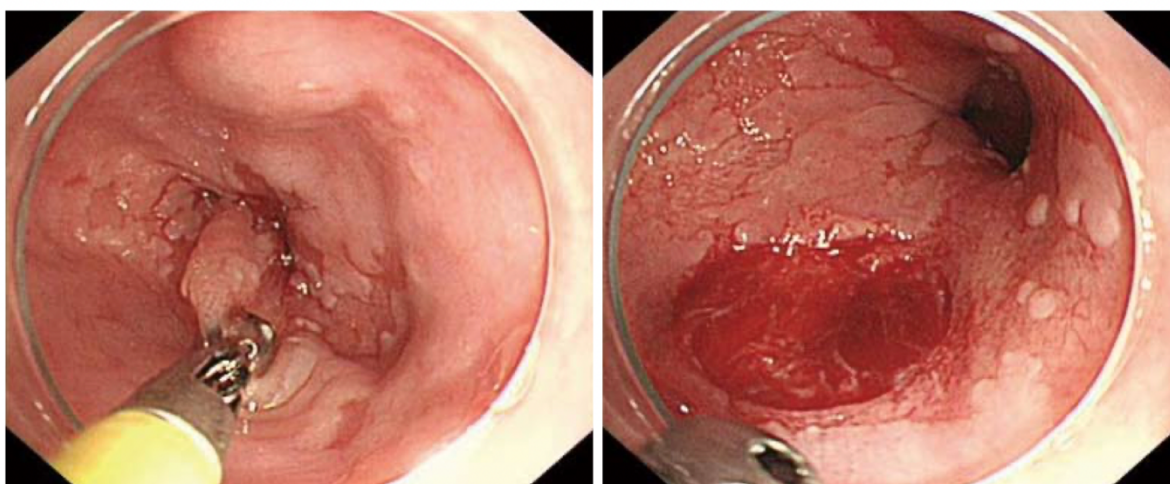
Jediným subjektivním problémem, který jsme zjistili při odběru biopsií pomocí jumbo kleští, bylo to, že se často vytvářely velké slizniční defekty jícnu, i když klinicky nebyli pacienti nikterak poškozeni (obr. 23).

**Obrázek 22:** Jednoduché zavedení Radial Jaw 4 jumbo kleští diagnostickým kanálem (2,8 mm).



Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek

**Obrázek 23:** Biopsie jícnu s kleštěmi Radial Jaw 4 a velkým defektem sliznice po biopsii, bez krvácení.



Zdroj: archiv IKEM - Jan Martínek

### 8.3.2. Kvalita bioptických vzorků

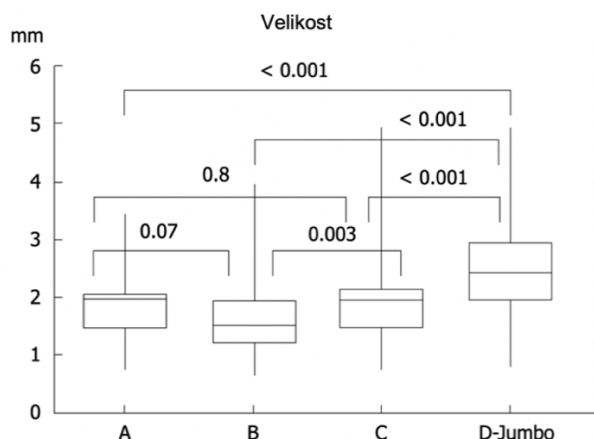
Tabulka 15 a obrázek 24 uvádějí souhrny hlavních výsledků.

**Tabulka 15:** Souhrn hlavních výsledků  $n$  (%).

	Celkový počet $n = 436$	Typy kleští			
		Large-capacity			Jumbo ( $n = 92$ )
		A ( $n = 121$ )	B ( $n = 115$ )	C ( $n = 108$ )	
<b>Adekvátní vzorek</b>	136 (31)	32 (26)	20 (17)	19 (18)	65 (71) <sup>b,d,f</sup>
<b>Medián velikosti, mm</b>	2	2	1.6	2 <sup>a</sup>	2,4 <sup>b,d,f</sup>
<b>Přítomnost muscularis mucosae</b>	205 (47)	54 (45) <sup>a</sup>	26 (23)	51 (47) <sup>a</sup>	74 (80) <sup>b,d,f</sup>
<b>Správná orientace vzorku</b>	269 (62)	74 (61) <sup>h</sup>	51 (44)	73 (66) <sup>h</sup>	71 (77) <sup>d</sup>

<sup>b</sup>P < 0,001 vs. A; <sup>d</sup>P < 0,001 vs. B; <sup>f</sup>P < 0,001 vs. C; <sup>a</sup>P < 0,005 vs. B; <sup>h</sup>P < 0,01 vs. B

**Obrázek 24:** Velikosti vzorků získaných velkokapacitními (A-C) a jumbo kleštěmi. Box-Whisker plot.

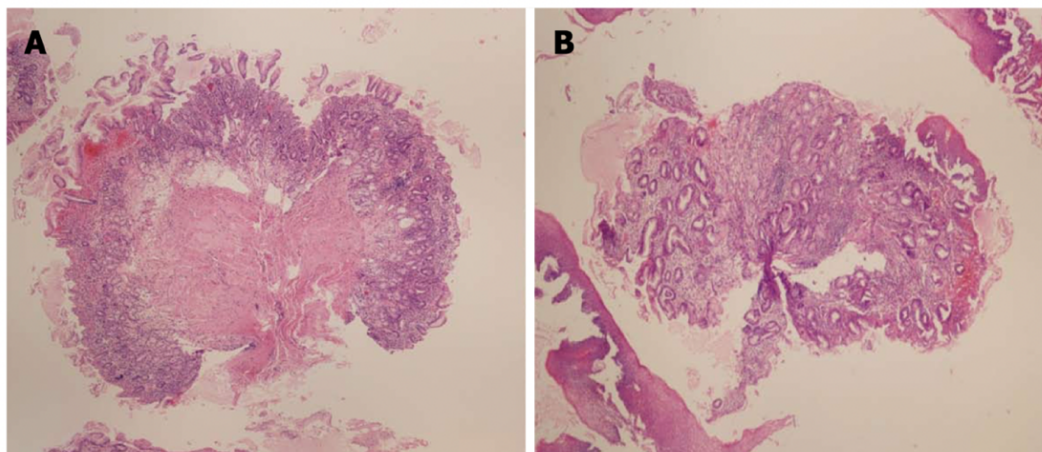


Bylo odebráno celkem 436 biopsií; což představuje v průměru 11,8 biopsií na pacienta (rozmezí 4–25).

Více než dvě třetiny biopsií odebraných jumbo kleštěmi bylo adekvátních (71 %), což bylo podstatně více ve srovnání s velkokapacitními kleštěmi ( $p < 0,001$ ). Lamina muscularis mucosae byla přítomna v 80 % vzorků získaných pomocí jumbo kleští. Výrazně větší vzorky (2,4 mm) byli získány pomocí jumbo kleští ( $p < 0,001$  vs.

velkokapacitní kleště). V 60 - 70 % měly vzorky odebrané jumbo kleštěmi a velkokapacitními kleštěmi A a C správnou orientaci, zatímco 66 % vzorků získaných pomocí kleští B nebylo dobře orientováno. Obrázek 25 představuje mikrofotografie adekvátních a nedostatečných bioptických vzorků.

**Obrázek 25:** Orientace bioptického vzorku. Hematoxylinem a eozinem obarvené příklady adekvátního, dobře orientovaného vzorku (A) a neadekvátního vzorku kvůli špatné orientaci (B).



Zdroj histologie: archiv IKEM - Marek Kollár

### 8.3.3. Detekce intestinální metaplazie, dysplazie a diagnostický přínos

Intestinální metaplazie byla detekována u všech pacientů, ale ne ve všech (89 %) bioptických vzorcích. Třináct pacientů (35 %) mělo BJ bez dysplazie, zatímco dysplazie nízkého stupně byla detekována u 20 pacientů (54 %) a dysplazie vysokého stupně byla detekována u 4 pacientů (11 %). Navzdory trendu vyššího diagnostického přínosu pomocí jumbo kleští jsme nenašli žádné významné rozdíly v detekci intestinální metaplazie nebo dysplazie mezi čtyřmi studovanými kleštěmi (tab. 16).

**Tabulka 16:** Detekce intestinální metaplazie a dysplazie *n* (%).

	Celkový počet <i>n</i> = 436	Typy kleští			
		Large-capacity			Jumbo
		A ( <i>n</i> = 121)	B ( <i>n</i> = 115)	C ( <i>n</i> = 108)	( <i>n</i> = 92)
<b>Intestinální metaplazie</b>	386 (89)	103 (85)	99 (86)	98 (91)	86 (93)
<b>Bez dysplazie</b>	332 (76)	97 (80)	90 (78)	79 (73)	66 (72)
<b>Dysplazie nízkého stupně</b>	91 (21)	22 (18)	22 (19)	26 (24)	21 (23)
<b>Dysplazie vysokého stupně</b>	13 (3)	2 (2)	3 (3)	3 (3)	5 (5)
<b>Diagnostická výtěžnost (na biopsii)</b>	0,24	0,20	0,22	0,27	0,28

## 8.4. PROJEKT D

### GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ

#### 8.4.1. Charakteristika pacientů

Z celkového počtu 453 pacientů, kteří podstoupili POEM, bylo do studie zařazeno 412 pacientů, kteří splnili podmínku alespoň 3-měsíčního follow-up. Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Charakteristika souboru.

<b>Celkový počet pacientů po POEM</b>	453
<b>Pacienti zařazení do studie</b>	412
<b>Věk – průměr (rozpětí)</b>	50,3 (18-86)
<b>Ženy : Muži</b>	172 : 240
<b>HRM diagnóza</b>	
- Achalázie I. typu	70 (17,0 %)
- Achalázie II. typu	268 (65,0 %)
- Achalázie III. typu	37 (9,0 %)
- Jiná (EGJOO, hyperkontraktilní jícen)	10 (2,4 %)
- Neurčeno (konvenční manometrie)	27 (6,6 %)
<b>Eckardt skóre</b>	7,1 (3-12)

EGJOO - Esophagogastric junction outflow obstruction

#### 8.4.2. Reflux po POEM

Tři měsíce po POEM byla refluxní ezofagitida diagnostikována u 167 pacientů (41,8 %, 167/400 pts), z toho u 15 pacientů (3,75 %, 15/400 pts) byla přítomna těžká ezofagitida stupně C nebo D dle Los Angeles klasifikace. 24-hodinová pH-metrie (po vysazení IPP) zaznamenala patologický kyselý reflux u téměř 46 % pacientů (156/341 pts). Ve 3 měsících po POEM užívalo 147 pacientů (36,2 %, 147/406 pts) inhibitory protonové pumpy v dávce jednou denně nebo podle potřeby, IPP byly nasazeny pacientům s refluxními symptomy nebo pozitivním nálezem na gastrokopii (makroskopické známky refluxní ezofagitidy), patologické hodnoty DeMeesterova skóre > 14,7 při pH-metrii nebyly samy o sobě indikací k léčbě IPP.

Po 2 nebo 3 letech po POEM pacienti podstoupili kontrolní gastrokopii, v této době jsme již zaznamenali nižší výskyt refluxní ezofagitidy u 35,9 % pacientů (70/195 pts).

V následujících letech pociťovalo refluxní symptomy 31-34 % pacientů a zhruba polovina pacientů užívala IPP jednou denně nebo "on demand".

V 6. roce po POEM pacienti opět podstoupili kontrolní gastrokopii, která prokázala refluxní ezofagitidu u 21,3 % pacientů (13/61 pts), jednalo se o lehký stupeň ezofagitidy a ani u jednoho pacienta nebyla zjištěna těžká ezofagitida stupně C nebo D dle Los Angeles klasifikace. Výsledky shrnuje tabulka 18.

V průběhu sledování jsme ani u jednoho pacienta nezjistili komplikaci refluxní ezofagitidy typu Barrettův jícen či BORN.

**Tabulka 18:** Analýza refluxu po POEM.

	<b>3M</b>	<b>24-36M</b>	<b>48M</b>	<b>60M</b>	<b>72M</b>
<b>Refluxní ezofagitida</b>	41,8 % 167/400	35,9 % 70/195	-	-	21,3 % 13/61
<b>Těžká refluxní ezofagitida LA C/D</b>	3,75 % 15/400	2,5 % 5/199	-	-	0 % 0/61
<b>Refluxní symptomy</b>	21,6 % 89/412	41,6 % 99/238	31,5 % 52/165	34,1 % 45/132	34,7 % 26/75
<b>Užívání PPI</b>	36,2 % 147/406	46,2 % 110/238	52,7 % 87/165	46,2 % 61/132	53,3 % 40/75
<b>24h pH-metrie AET &gt; 4,2 %</b>	43,7 % 149/341	-	-	-	-
<b>DeMeester skóre &gt; 14,7</b>	45,8 % 156/341	-	-	-	-
<b>DeMeester skóre - medián (rozmezí)</b>	11,9 (0,3 - 276,8)	-	-	-	-



## 9. DISKUZE

### 9.1. PROJEKT A

#### **ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII**

V této retrospektivní analýze jsme zjistili, že mezi pacienty s BORN, kteří podstoupili endoskopickou léčbu sestávající z RFA s nebo bez ER (nebo ESD), dosáhlo 98,5 % pacientů CR-N a 77,9 % pacientů dosáhlo CR-IM. Po mediánu 27,5 měsíce sledování jsme rekurentní neoplazii zaznamenali u 4,5 % pacientů a recidiva IM byla pozorována u 15 %. V naší kohortě se u žádného pacienta neobjevila recidiva adenokarcinomu nebo progrese dysplazie v adenokarcinom po skončené endoskopické léčbě. Většina pacientů, kteří nedosáhli CR-IM, nebo u nichž došlo k recidivující IM, měla makroskopicky normální neo-Z-linii. Důležité je, že jsme neprokázali tzv. buried glands (pohřbené žlázy) pod neo-dlaždicovým epitelem u žádného pacienta.

V našem provedení byla účinnost RFA podobná účinnosti popsané v několika dalších studiích, kdy bylo dosaženo CR-N 90-95 % s nízkou mírou recidivy 1-3 % (Shaheen N.J. et al., 2009; Orman E.S. et al., 2013; Fleischer D. et al., 2010; Gupta M. et al., 2013; Herrero L.A. et al., 2011). V naší studii pouze 2 pacienti nedosáhli CR-N. Jeden pacient s počáteční diagnózou dysplazie nízkého stupně je stále endoskopicky sledován a dosud nebyla zaznamenána progrese. Druhý pacient s multifokální dysplazií těžkého stupně podstoupil ezofagektomii. V průběhu sledování došlo u 6 pacientů (4,5 %) k recidivě dysplazie a všichni byli úspěšně léčeni endoskopicky. Míra rekurentní neoplazie byla podobná jako v jiných studiích (Wolf W.A. et al., 2015; Phoa K.N. et al., 2013; Orman E.S. et al., 2013; Cotton C.C. et al., 2017). Závěrečná analýza studie dysplazie AIM však ukázala vyšší výskyt recidivy neoplazie (17 %) (Cotton C.C. et al., 2017). Pravděpodobnost recidivy byla větší v prvním roce po dosažení CR-IM než v následujících 4 letech dohromady. Vyšší míra rekurentní neoplazie v této studii ve srovnání s našimi výsledky by mohla být alespoň částečně vysvětlena různými histopatologickými kritérii používanými pathology (Evropa vs. USA) k diagnostice LGD (Vennalaganti P. et al., 2017). V naší studii došlo ke všem recidivám dysplazie během 2-4 let po léčbě RFA. Vzhledem k nízkému počtu pacientů



s recidivující neoplazií jsme nebyli schopni nalézt rizikové faktory pro recidivující neoplázi; zjistili jsme však nevýznamný trend zvýšeného rizika recidivy neoplazie u pacientů s počáteční diagnózou adenokarcinomu nebo HGD ve srovnání s pacienty s LGD ( $p = 0,083$ ). Detekce karcinomu po RFA může též znamenat přehlédnutí léze jícnu před léčbou, a tedy nevhodnou indikaci k RFA. V několika pracích byl popsán, i když zřídka, záchyt karcinomu po léčbě RFA (Shaheen N.J. et al., 2009; Fleischer D. et al., 2010; Pouw R.E. et al., 2010; Wolf W.A. et al., 2015; Cotton C.C. et al., 2017; Ortiz Fernandez Sordo J. et al., 2015). Karcinomy po RFA pravděpodobně pocházejí z tzv. buried glands nebo ze zbytků původně nerozpoznaného karcinomu, který byl omylem ošetřen ablací místo resekční terapie. Alternativně, přetrvávající/ rekurentní dysplazie může progredovat do neoplazie (Herrero L.A. et al., 2011). Například v britském registru RFA došlo k celkové progresi do karcinomu u 2,1 % pacientů po léčbě (Orman E.S. et al., 2013).

Data z amerického registru RFA ukazují velmi nízký výskyt karcinomů po RFA (6,1 na 1 000 patiento-roků) (Wolf W.A. et al., 2015). Délka Barrettova jícnu, počáteční histologie a přítomnost „buried glands“ byly nezávisle asociovány se vznikem karcinomu po RFA (Ortiz Fernandez Sordo J. et al., 2015). Jelikož jsme nezaznamenali žádnou recidivu adenokarcinomu, ukazuje se, že všechna čtyři česká centra svědomitě provádějí vstupnou diagnostickou endoskopii před definitivním rozhodnutím o následné léčbě a náš diagnostický proces a indikace k ER nebo RFA se jeví být adekvátní (Pasricha S. et al., 2015). Za zmínku stojí, že frekvence předchozí ER vzrostla podle britského registru z rané fáze 48 % na současnou míru 60 % (Haidry R.J. et al., 2015). Spolu s CR-N je dnes CR-IM považována za další cíl endoskopické léčby BORN. Perzistentní IM může být rizikovým faktorem pro recidivu nebo progresi k závažnějšímu typu neoplazie. V jedné studii byla recidiva neoplazie až 32 % u pacientů, u nichž IM přetrvávala i po ablační terapii, a byla významně nižší u pacientů bez perzistující IM (9 %) (Guarner Argente C. et al., 2013). Jiné studie, včetně té naší, neprokázaly, že perzistentní nebo rekurentní IM na úrovni makroskopicky normální neo-Z-linie jsou rizikovým faktorem pro progresi nebo recidivu neoplazie. Není pochyb o tom, že perzistentní nebo rekurentní IM v makroskopicky viditelném segmentu BJ představuje riziko pro další progresi a tito pacienti by měli podstoupit další endoskopickou léčbu.

Mezi studiemi existují rozdíly, pokud jde o úplnou remisi IM a recidivu IM. V některých studiích byla remise IM dosažena u 93 % pacientů (studie Euro II) (Phoa

K.N. et al., 2016), zatímco metaanalýza ukázala CR-IM pouze u 78 % (CI 95 % 70-86) pacientů (Orman E.S. et al., 2013). Naše míra CR-IM (78 %) je v souladu s těmito údaji a zjistili jsme, že počáteční diagnóza adenokarcinomu byla významným rizikovým faktorem pro rekurenci IM po léčbě. Recidiva IM se v publikovaných studiích vyskytla u 7-32 % (Phoa K.N. et al., 2016; Pouw R.E. et al., 2010; Wolf W.A. et al., 2015; Gupta M. et al., 2013; Cotton C.C. et al., 2017; Krishnamoorthi R. et al., 2016). My jsme zjistili 15 % míru rekurence IM. Delší sledování a přísný protokol biopsie mohou být odpovědné za vyšší míru recidivy IM v naší studii ve srovnání s některými jinými studii (Shaheen N.J. et al., 2009; Martinek J., Krajciova J., 2019; Orman E.S. et al., 2013; Cotton C.C. et al., 2017). Většina recidiv IM v naší studii se vyskytla u pacientů s makroskopicky normální neo-Z-linií. Protože perzistence nebo recidiva IM na úrovni makroskopicky normální neo-Z-linie pravděpodobně nenesou zvýšené riziko progresu, není u těchto pacientů indikována opakovaná léčba RFA. Pouw et al. prokázali, že u 43 pacientů s CR-IM po RFA pro HGD (nebo časný karcinom) mělo 12 % histologickou rekurenci IM bez jakékoli makroskopické abnormality v oblasti neo-Z-linie (Pouw R.E. et al., 2008). U žádného z nich se neobjevila rekurentní neoplazie.

Toto potvrdila i recentní nizozemská studie shrnující dlouhodobé výsledky endoskopické léčby BORN, ve které u 14 % pacientů byl záchyt intestinální metaplazie v náhodných (random) biopsiích z oblasti kardia, ovšem ani u jednoho z nich nebyla prokázána recidiva neoplazie (Van Munster S. et al., 2022). Vzhledem k těmto zjištěním se v současnosti upouští od odběru biopsií z normálně vypadajícího GE přechodu (neo-Z-linie).

V jiné multicentrické studii byla recidiva IM u pacientů, kteří dosáhli CR-IM, 13 % (Pouw R.E. et al., 2010) a žádný z nich neměl recidivující neoplazii. V naší studii se neoplazie opakovala u 6 pacientů (4,5 %): z nichž 5 mělo rekurentní IM a 3 pacienti měli makroskopicky normální neo-Z-linii. Jeden z nejvyšších výskytů rekurentní IM uváděli Vaccaro et al., kteří zaznamenali recidivu IM u 32 % (15/47 pts) pacientů a čtyři z nich měli také rekurentní neoplazii (Vaccaro B.J. et al., 2011). Zdá se tedy, že záznamy perzistentní nebo rekurentní IM v několika předchozích studiích nerozlišovaly mezi pacienty s nebo bez recidivy BJ (= makroskopicky viditelná abnormalita). Je zřejmé, že perzistentní nebo rekurentní IM v makroskopicky normální neo-Z-linii nepředstavují významný rizikový faktor pro neoplazii nebo recidivu karcinomu, ale samozřejmě existují výjimky. Proto pacienti po úspěšné endoskopické léčbě BORN stále potřebují endoskopický dohled. Intervalů surveillance nejsou definovány a měly

by záviset na počáteční diagnóze. Nejčastější kontrolní endoskopie by měly být prováděny u pacientů s časným karcinomem (s vyšším rizikem recidivy), následovaných pacienty s dysplazií vysokého stupně a nejméně často u pacientů s počáteční dysplazií nízkého stupně (pacienti bez neoplazie, kteří podstoupili RFA, pravděpodobně nepotřebují endoskopickou surveillance). Hlavním důvodem pro pokračování v endoskopickém sledování je včasná detekce recidivy neoplazie, která by mohla být řešená endoskopicky.

Cotton et al. se pokusili definovat nové intervaly pro surveillance endoskopii u pacientů po úspěšné léčbě BORN na základě údajů z registrů jak ve Spojených Státech, tak ve Velké Británii. Na základě rizika recidiv navrhli plán kontrolních endoskopií po RFA. V jejich studii byla roční incidence recidivující neoplazie 1,98 % u pacientů s počáteční diagnózou dysplazie nízkého stupně a 5,93 % u pacientů s dysplazií vysokého stupně nebo s adenokarcinomem. Navrhli následující intervaly pro surveillance endoskopii (Cotton C.C. et al., 2018):

- Pacienti s dysplazií vysokého stupně nebo časným adenokarcinomem: 3 měsíce, 6 měsíců a 1 rok po CR-IM, a poté ročně (až 7 let).
- Pacienti s dysplazií nízkého stupně: 1 a 3 roky po CR-IM a poté po 5 letech.

V našem centru sledujeme pacienty podle iniciační histopatologie:

- Časný adenokarcinom každé 3 až 6 měsíců během prvních 2 let, poté ročně po dobu tří let a následně každé 2 až 3 roky.
- Dysplazie vysokého stupně každých 6 měsíců během prvního roku a poté ročně po dobu 3 let, následně každé 2 až 3 roky.
- Dysplazie nízkého stupně: v 1. a 2. roce, poté každé 3 až 5 let.

Radiofrekvenční ablace není prosta komplikací. V systematickém přehledu a metaanalýze Qumseya et al. prokázali míru komplikací 8,8 %. Nejčastější byly striktury (5,6 %), následované krvácením - 1 % a v menší míře i perforace - 0,6 % (Qumseya et al., 2016).

V naší studii byly pozorovány komplikace související s výkonem u 17 % pacientů, z toho striktury u 6 %. Všechny striktury, kromě jedné, byly úspěšně zvládnuty endoskopicky.

## 9.2. PROJEKT B

### **KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN**

V naší studii jsme prokázali, že CLE má srovnatelnou účinnost se standardními biopsiemi při detekci perzistentní nebo rekurentní IM u pacientů, kteří podstoupili endoskopickou léčbu BORN. Kromě toho byla CLE stejně účinná jako biopsie při vyloučení rekurentní neoplazie a nakonec u pacientů s IM detekovala CLE významně více pohárkových buněk než biopsie.

Konfokální laserová endomikroskopie je relativně nová metoda umožňující mikroskopické zobrazování v reálném čase. Aktuálně dostupný systém pro CLE umožňuje vyšetření v celém trávicím systému, protože sonda může být zavedena pracovním kanálem standardního endoskopu (jícen, žaludek, tlusté střevo) nebo cholangioskopu (biliární strom, pankreatický vývod) nebo jehlou pro biopsii během endosonografického vyšetření. Konfokální laserová endomikroskopie může být užitečná buď jako doplňkový nástroj ke zvýšení diagnostického výnosu standardních diagnostických metod, nebo jako nástroj umožňující náhradu (úplnou nebo částečnou) stávajících diagnostických metod.

CLE spolehlivě diagnostikuje IM u pacientů s BJ (Dunbar K.B., 2013; Sharma P. et al., 2011; Kiesslich R. et al., 2006) a není horší než biopsie při diagnóze BORN (Bajbouj M. et al., 2010). Dvě studie u pacientů s BJ prokázaly, že použití CLE může snížit počet biopsií potřebných k diagnostice neoplazie a že CLE zlepšilo detekci dysplazie vysokého stupně/ časného adenokarcinomu, pokud byla tato metoda přidána k HD-WLE (Sharma P. et al., 2011; Dunbar K.B. et al., 2009). Kombinace NBI, CLE a HD-WLE vedla k vynikající senzitivitě (100 %) při diagnostice HGD/ adenokarcinomu (Sharma P. et al., 2011). Kromě toho bylo možné vyhnout se biopsiím u 60 % pacientů. Naše nedávná studie ukázala, že CLE je přinejmenším stejně účinná jako standardní biopsie, pokud jde o přesnost diagnostiky u pacientů s makroskopicky viditelnými lézemi jícnu/ žaludku (Kollar M. et al., 2020). Užitečnost CLE při hodnocení pacientů s BJ tedy spočívá ve zlepšení diagnostického přínosu pro BORN a/ nebo ve snížení počtu biopsií (u pacientů s viditelnou lézí jícnu by CLE mohla dokonce biopsie nahradit).

V této studii jsme zkoumali, zda by CLE mohla být také užitečná u pacientů po úspěšné endoskopické léčbě BORN. Ukázali jsme, že CLE může být v této indikaci

vhodná, protože byla přinejmenším stejně účinná jako biopsie při detekci perzistentní/ rekurentní IM a při „vyloučení přítomnosti“ neoplazie. Z 20 pacientů s IM diagnostikovala CLE všechny z nich, zatímco biopsie nezachytily IM u 3 pacientů. Doposud pouze jedna randomizovaná studie hodnotila roli CLE při hodnocení zbytkového BJ během endoskopické léčby BORN. Hlavním výsledkem byl podíl optimálně ošetřených pacientů (správně indikovaná léčba pacientů s perzistentní IM/ neoplazií a žádná léčba pacientů bez IM/ neoplazie). Studie dospěla k závěru, že komplementární použití CLE nevedlo ke zvýšení počtu pacientů s optimální léčbou (Wallace M. et al., 2012). Při interpretaci výsledků těchto dvou studií však existuje několik rozdílů: nejprve jsme porovnali jak CLE, tak biopsie, ale netestovali jsme, zda by CLE mohla zlepšit diagnostický přínos biopsií (spíše jsme sledovali, zda by CLE mohla biopsie nahradit); za druhé jsme nevyšetřovali pacienty před ukončením léčby, ale do studie jsme zahrnuli pouze pacienty, kteří úspěšně dokončili léčbu BORN; nakonec byla v naší studii interpretace nahrávek CLE provedena off-line (a nikoli v reálném čase), což mohlo ovlivnit jejich „negativní“ výsledek.

Naše zjištění mohou vyvolávat otázky ohledně jejich klinického významu, protože skutečný klinický dopad perzistentní/ rekurentní IM v normální neo-Z-linii zůstává nejasný (na rozdíl od rekurentní neoplazie nebo rekurentního viditelného segmentu BJ s IM). Biopsie z normální neo-Z-linie se nicméně během surveillance endoskopií k detekci IM stále doporučují (byť ne všemi autory), protože eradikace IM je považována za důležitý cíl endoskopické léčby BORN (Shaheen N.J. et al., 2009; Weusten B. et al., 2017). Na druhé straně naše studie ukazuje, že CLE spolehlivě vylučuje rekurentní neoplazii i tzv. buried glands pod neoskvamózním epitelem, protože CLE neprokázala žádný falešně pozitivní výsledek. Naše studie také hodnotila, kolik žlázek a pohárkových buněk bylo pomocí CLE vyšetřeno ve srovnání s biopsiemi u pacientů s IM. CLE detekovala významně více pohárkových buněk ve srovnání s biopsiemi. Tento výsledek není příliš překvapivý, když vezmeme v úvahu, že biopsie byly odebírány ze 3–6 konkrétních míst v neo-Z-linii, ale CLE obrazy byly zaznamenány z celého obvodu neo-Z-linie. Můžeme tedy spekulovat, že CLE může mít vyšší pravděpodobnost detekce rekurentní neoplazie a v budoucnu bude moci nahradit standardní biopsie.

### 9.3. PROJEKT C

#### KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ

V této studii jsme zjistili, že jumbo kleště RJ4 poskytují významně větší podíl adekvátních vzorků (71 %) k histopatologickému zhodnocení u pacientů s Barrettovým jícnem oproti třem typům (běžněji) užívaných velkokapacitních kleští. Vzorky získané RJ4 kleštěmi byly signifikantně větší a vzorky obsahovaly muscularis mucosae v 80 % a orientace vzorků byla dobrá v 77 % případů. Jako hlavní parametr výsledku jsme zvolili procento adekvátních vzorků, podobně jako u jiných studií porovnávajících standardní, velkokapacitní a jumbo (RJ4) kleště (Gonzales S. et al., 2010). V této studii autoři překvapivě zjistili, že standardní nebo velkokapacitní kleště poskytovaly adekvátní vzorky u 38 % respektive 32 % vzorků, což bylo významně více než u vzorků odebraných pomocí kleští RJ4 jumbo použitých s terapeutickým endoskopem (25 %). Vzorky získané jumbo kleštěmi měly největší průměr, ale nejnižší podíl dobře orientovaných vzorků (44 %).

Jiné studie uvádí, že jumbo kleště umožňují získat biopsie vyšší kvality ve srovnání se standardními nebo velkokapacitními kleštěmi (Komanduri S. et al., 2009; Elmunzer B.J. et al., 2008; Draganov P.V. et al., 2012; Falk G.W. et al., 1999). Jumbo kleště (RJ4) jsou lepší než jiné typy kleští z hlediska následujících faktorů: (1) při získávání adekvátních kontrolních biopsií u pacientů se zánětlivým onemocněním střev (Elmunzer B.J. et al., 2008); (2) při získávání přesné diagnózy submukózních lézí (Buscaglia J.M. et al., 2012); (3) při odstraňování malých přisedlých kolorektálních polypů (Draganov P.V. et al., 2012); a (4) při získávání tkáně u pacientů s BJ (Komanduri S. et al., 2009; Falk G.W. et al., 1999). Ve studii Komanduriho et al. (2009) poskytly jumbo RJ4 kleště v 79 % adekvátní vzorky, zatímco velkokapacitní kleště umožnily získat pouze 16 % adekvátních bioptických vzorků.

Jumbo kleště se tradičně doporučují pro použití s terapeutickými endoskopy, což bylo základem původního Seattle protokolu (Levine D.S. et al., 2000). Podobně jako v naší studii však existují další dvě zprávy, kde autoři také úspěšně použili RJ4 jumbo kleště se standardním diagnostickým endoskopem (Komanduri S. et al., 2009; Buscaglia J.M. et al., 2012) a my, stejně jako ostatní, jsme nezaznamenali žádné potíže při zavádění jumbo kleští skrz menší kanál o rozměru 2,8 mm.

Klíčovou otázkou je, zda adekvátní bioptický vzorek zvyšuje detekci neoplazie. Komanduri et al. (2009) prokázali, že použití RJ4 kleští zlepšilo detekci neoplazie.

Gonzalez et al. (2010) neporovnávali diagnostickou výtěžnost tří typů kleští (každý pacient podstoupil biopsie pouze s jedním typem kleští). Naše studie nebyla primárně navržena pro srovnání diagnostické výtěžnosti mezi testovanými kleštěmi. V současné době neexistují žádné jasné důkazy, které by prokázaly, že zlepšení adekvátnosti vzorků zvyšuje detekci neoplazie. I když to není založeno na důkazech, myslíme si, že vhodnější (adekvátnější) vzorek pravděpodobně přinese lepší diagnostickou přesnost. Vzorky větší velikosti poskytují větší povrchovou plochu pro vyšetření, což by mohlo vést ke zvýšené pravděpodobnosti detekce neoplastických změn.

#### **9.4. PROJEKT D**

##### **GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ**

Perorální endoskopická myotomie (POEM) je v současnosti zavedenou a bezpečnou endoskopickou metodou v terapii achalázie. Modayil et al. zhodnotili dlouhodobé výsledky POEM u velkého souboru pacientů (n = 610) s achalázií (96,2 %) a jinými spastickými poruchami motility jícnu (3,8 %) (Modayil R.J. et al., 2021). Všechny výkony byly provedeny úspěšně a klinicky významné komplikace výkonu byly zřídka (3,4 %). V souladu s předchozími studiemi i tato studie potvrdila účinnost a bezpečnost POEM u poruch motility jícnu (Nabi Z. et al., 2018; Campagna R. et al., 2021; McKay S.C. et al., 2021).

Na rozdíl od laparoskopické Hellerovy myotomie (HLM) má POEM absenci antirefluxního výkonu, proto zůstává otázkou rozvoj refluxu po provedení endoskopické myotomie a výskyt refluxu po POEM je velice diskutovaným tématem. Podle publikovaných metaanalýz je refluxní ezofagitida přítomna po POEM až u 37-59 % pacientů (Teitelbaum E.N. et al., 2014; Werner Y.B. et al., 2016). Chronický gastroezofageální reflux může vést ke komplikacím jako jsou ezofagitida, peptická stenóza či vznik Barrettova jícnu, jenž je známou prekancerózou. Post-POEM reflux tak může být hlavní nevýhodou POEM ve srovnání s LHM, která se rutinně kombinuje s parciální fundoplikací, která však dle randomizované studie nebrání refluxu zcela.

V roce 2019 byla publikována multicentrická randomizovaná studie srovnávající POEM a LHM s parciální fundoplikací (Werner Y.B. et al., 2019), ve které participovala i Klinika hepatogastroenterologie IKEM. Hlavním cílem bylo zhodnotit účinnost obou metod definovanou jako Eckardt skóre pod 3. Vedlejší výsledky zahrnovaly nežádoucí účinky, motilitu jícnu, hodnocení dotazníku kvality života a výskyt gastroezofageálního refluxu. Z celkového počtu 221 pacientů podstoupilo 112 pacientů POEM a 109 LHM. Dva roky po výkonu byl pozorován klinický úspěch u 83,0 % pacientů ve skupině POEM a 81,7 % pacientů ve skupině LHM (rozdíl 1,4 procentního bodu; 95 % interval spolehlivosti [CI], -8,7 až 11,4; P = 0,007 pro noninferioritu). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 2,7 % pacientů ve skupině POEM a 7,3 % pacientů ve skupině LHM. Zlepšení funkce jícnu od výchozího stavu do 24 měsíců, jak bylo hodnoceno měřením integrovaného relaxačního tlaku dolního jícnového svěrače, se mezi léčenými skupinami významně nelišilo (rozdíl -0,75 mmHg; 95 % CI - 2,26 až 0,76), ani zlepšení skóre v indexu gastrointestinální kvality života (rozdíl 0,14 bodu; 95 % CI, -4,01 až 4,28). Dle kontrolní gastroscopie mělo po 3 měsících refluxní ezofagitidu 57 % pacientů ve skupině POEM a 20 % pacientů ve skupině LHM; po 24 měsících byla odpovídající procenta 44 % a 29 %. Těžká refluxní ezofagitida (stupeň C nebo D dle Los Angeles klasifikace) byla pozorována po 3 měsících u 6 ze 100 pacientů (6 %) ve skupině POEM a u 3 z 96 pacientů (3 %) v LHM skupině a ve 24 měsících u 4 z 87 pacientů (5 %) ve skupině POEM a 5 ze 78 pacientů (6 %) ve skupině LHM. Monitorování pH jícnu ukázalo podobné podíly pacientů s abnormálním refluxem (ve 3 měsících, 41 z 93 [44 %] ve skupině POEM a 27 z 82 [33 %] ve skupině LHM a po 24 měsících, 21 ze 70 [30 %] ve skupině POEM a 17 z 56 [30 %] ve skupině LHM). Analýza užívání inhibitorů protonové pumpy ukázala, že dva roky po zákroku bylo cca 50 % pacientů po POEM vs. 27 % po LHM léčeno IPP. Tato studie potvrdila noninferioritu POEM vůči LHM v účinnosti léčby achalázie. Zároveň byl zaznamenán častější výskyt refluxní ezofagitidy po POEM, avšak její výskyt po LHM byl mnohem vyšší než se původně předpokládalo, což nasvědčuje pro ne zcela adekvátní antirefluxní efekt parciální fundoplikace.

Ezofagitida po POEM obvykle nebývá závažná (většinou jde o stupně Los Angeles klasifikace A-B) a zatím se zdá, že je jednoduše řešitelná pomocí inhibitorů protonové pumpy. V našem souboru pacientů jsme zaznamenali nízký výskyt těžké refluxní ezofagitidy a ani po 6 letech nebyla prokázána žádná komplikace GERD ve smyslu vzniku Barrettova jícnu či neoplazie. Dle doporučení Evropské společnosti



pro gastrointestinální endoskopii (ESGE) i dle našeho úsudku vyžadují pacienti po POEM nadále endoskopickou surveillance a v případě makroskopických známek post-POEM ezofagitidy celoživotní terapii IPP k zabránění vzniku možných komplikací dlouhodobého refluxu (Weusten B. et al., 2020). Endoskopické sledování je nezbytné i k ev. časně detekci komplikací refluxu (např. Barrettův jícen).

## **10. HLAVNÍ ZÁVĚRY**

### **1) ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCNEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII**

V našem souboru jsme potvrdili, že RFA je účinná metoda v léčbě neoplazie asociované s Barrettovým jícnem. Recidivy IM nebo neoplazie existují, i když nejsou příliš časté. Po úspěšné endoskopické léčbě pro BORN je proto nadále nutná endoskopická surveillance. Iniciální diagnóza adenokarcinomu je rizikovým faktorem pro rekurenci IM po RFA, jejíž klinický význam je v případě absence makroskopické recidivy BJ sporný. Samotná IM se totiž nejeví být rizikovým faktorem k rekurenci neoplazie. Intervaly kontrolních endoskopií jsou stále předmětem debaty a měly by záviset zejména na primární diagnóze před endoskopickou léčbou: kratší intervaly by měly být uplatněny u pacientů s časným karcinomem (s vyšším rizikem rekurence), delší intervaly s dysplazií vysokého stupně a nejdelší u LGD. Pacienti bez dysplazie, kteří podstoupili úspěšnou RFA, pravděpodobně nepotřebují další endoskopickou dispenzarizaci. Hlavním důvodem pro pokračování v endoskopické dispenzarizaci je včasná detekce recidivy, která by byla léčitelná endoskopicky.

### **2) KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN**

Naše studie ukázala, že CLE může být vhodnou metodou u pacientů podstupujících surveillance po endoskopické léčbě BORN, protože je přinejmenším stejně účinná jako biopsie při detekci perzistentní/ rekurentní IM a při vyloučení rekurentní neoplazie a tzv. buried glands. Vzhledem k nízkému počtu pacientů s recidivující neoplazií jsme nebyli schopni porovnat CLE s biopsiemi při diagnostice recidivující neoplazie.

### **3) KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ**

Pro spolehlivou diagnostiku časně neoplazie u pacientů s Barrettovým jícnem jsou vyžadovány kvalitní bioptické vzorky. Souhrnně lze říct, že k získání diagnosticky

adekvátních bioptických vzorků u pacientů s BJ vykazovaly bioptické jumbo kleště při použití se standardním diagnostickým endoskopem lepší výtěžnost ve srovnání s dalšími třemi testovanými velkokapacitními kleštěmi.

#### **4) GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPIKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ**

Perorální endoskopická myotomie (POEM) je v současnosti zavedenou a bezpečnou endoskopickou metodou v terapii achalázie. I přes častější výskyt post-POEM ezofagitidy po POEM jsme nezaznamenali v průběhu dlouhodobého sledování žádnou z vážnějších komplikací refluxu. Post-POEM ezofagitidu lze mít jednoduše pod kontrolou pomocí IPP. Pacienti po POEM nadále vyžadují endoskopickou surveillance zejména pro možnou rekurenci základního onemocnění a teoretické riziko vzniku komplikací refluxu.

## PŘEHLED PUBLIKACÍ V SOUVISLOSTI S DISERTAČNÍ PRACÍ

KRAJCIOVA, Jana, Martin JANICKO, Premysl FALT, et al. Radiofrequency Ablation in Patients with Barrett's Esophagus-related Neoplasia – Long-Term Outcomes in the Czech National Database. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* [online]. 2019, **28**, 149-155. ISSN 1842-1121. Dostupné z: doi:10.15403/jgld-174. **IF 2,351 z r. 2019.**

KRAJCIOVA, Jana, Marek KOLLAR, Jana MALUSKOVA, Martin JANICKO, Zuzana VACKOVA, Julius SPICAK a Jan MARTINEK. Confocal Laser Endomicroscopy vs Biopsies in the Assessment of Persistent or Recurrent Intestinal Metaplasia/ Neoplasia after Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus related Neoplasia. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*[online]. 2020, **29**(3), 305-312. ISSN 1842-1121. Dostupné z: doi:10.15403/jgld-2467. **IF 2,008 z r. 2020.**

MARTINEK J, MALUSKOVA J, STEFANOVA M, TUCKOVA I, SUCHANEK S, VACKOVA Z, KRAJCIOVA J, KOLLAR M, ZAVORAL M, SPICAK J. Improved specimen adequacy using jumbo biopsy forceps in patients with Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2015, **21**(17). ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v21.i17.5328. **IF 2,787 z r. 2015.**

MARTINEK J, SVECOVA H, VACKOVA Z, DOLEZEL R, NGO O, KRAJCIOVA J, KIESLICOVA E, JANOUSEK R, PAZDRO A, HARUSTIAK T, ZDRHOVA L, LOUDOVA P, STIRAND P, SPICAK J. Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety. *Surgical Endoscopy* [online]. 2018, **32**(3), 1293-1302. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-017-5807-3. **IF 3,117 z r. 2017.**

## PŘEHLED PUBLIKACÍ BEZ SOUVISLOSTI S DISERTAČNÍ PRACÍ

VACKOVA, Zuzana, Jan MARES, Jana KRAJCIOVA, et al. Peristaltic Recovery After Peroral Endoscopic Myotomy for Achalasia: Dream or Reality?. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* [online]. 2022, **28**(1), 162-163. ISSN 2093-0879. Dostupné z: doi:10.5056/jnm21157 **IF 4,725 z r. 2021**

HUSTAK, R., Z. VACKOVA, J. KRAJCIOVA, J. SPICAK, E. KIESLICOVA, J. MARES a Jan MARTINEK. Endoscopic clips versus overstitch suturing system device for mucosotomy closure after peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM): a prospective single-center study. *Surgical Endoscopy* [online]. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-022-09417-1 **IF 3,453 z r. 2021**

VACKOVA, Zuzana, Jan MARES, Jana KRAJCIOVA, et al. Esophageal Motility Patterns After Peroral Endoscopic Myotomy in Patients With Achalasia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*[online]. 2021, **27**(2), 205-214. ISSN 2093-0879. Dostupné z: doi:10.5056/jnm20126 **IF 4,725 z r. 2021**

HUŠŤAK, R., VACKOVÁ, Z., KRAJČIOVÁ, J., JANICKO, M., BUNCOVÁ, M., KIESLICOVÁ, E., ŠPIČÁK, J., MARTÍNEK, J. Per-oral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) for the treatment of gastroparesis - a pilot single-centre study with mid-term follow-up. *Rozhledy v chirurgii*. 2020, **99**(3), 116-123. ISSN 0035-9351. **IF 0,124 z r. 2020**

J. Martínek, M. Kollár, J. Krajčiová, J. Malušková, T. Hucl, Z. Vacková, R. Hušťak, J. Ušák, L. Hadraba, R. Uhlíř, J. Špičák Konfokální laserová endomikroskopie v diagnostice lézí žlučových cest a pankreatu – pilotní prospektivní studie *Rozhl Chir* 2020;99:258–265. doi:10.33699/PIS.2020.99.6.258–265 **IF 0,124 z r. 2020**

KOLLAR, Marek, Jana KRAJCIOVA, Lucia PREFERTUSOVA, Eva STICOVA, Jana MALUSKOVA, Zuzana VACKOVA a Jan MARTINEK. Probe-based confocal laser endomicroscopy versus biopsies in the diagnostics of oesophageal and gastric lesions: A prospective, pathologist-blinded study. *United European Gastroenterology Journal* [online]. 2020, **8**(4), 436-443. ISSN 2050-6406. Dostupné z: doi:10.1177/2050640620904865 **IF 4,623 z r. 2020**

KRAJCIOVA, Jana, Zuzana VACKOVA, Julius SPICAK a Jan MARTINEK. Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus-related neoplasia. *Minerva Surgery* [online]. 2018, **73**(4). ISSN 27245691. Dostupné z: doi:10.23736/S0026-4733.18.07783-0 **IF 0,622 z r. 2018**

KOLLAR, Marek, Julius SPICAK, Eva HONSOVA, Jana KRAJCIOVA, Zuzana VACKOVA a Jan MARTINEK. Role of confocal laser endomicroscopy in patients with early esophageal neoplasia. *Minerva Surgery*[online]. 2018, **73**(4). ISSN 27245691. Dostupné z: doi:10.23736/S0026-4733.18.07795-7 **IF 0,622 z r. 2018**

DOLEZEL R, WALTEROVÁ B, JUHAS S, RYSKA O, JUHÁSOVÁ J, VACKOVÁ Z, KRAJCIOVA J, KRÁL J, MARTÍNEK J. Fixation of biomaterial to metallic stent and fixation of stents after circular endoscopic dissection in the esophagus on an animal model. *Rozhl Chir.* 2018 Spring;97(5):208-213. **IF 0,152 z r. 2018**

MOLINA-INFANTE, Javier, Joaquin RODRIGUEZ-SANCHEZ, Jan MARTINEK, Bram D van Rhijn, Jana KRAJCIOVA et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2015, **110**(11), 1567-1575. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2015.314 **IF 6,357 z r. 2015**

MARTINEK, Jan a Jana KRAJCIOVA. Barrett's: Does radiofrequency ablation reduce the need for a follow-up?. *Endoscopy International Open* [online]. 2019, **07**(11), E1483-E1486. ISSN 2364-3722. Dostupné z: doi:10.1055/a-0996-8336 **bez IF**

KOLLAR M, MALUSKOVA J, KRAJCIOVA J, VACKOVA Z, SPICAK J, MARTINEK J. Quality of biopsies in patients with BORN – jumbo vs. large capacity forceps. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(5): 431–436. (Czech) **bez IF**

KRAJČIOVÁ J, PROCHÁZKA R, PINTOVÁ J ET AL. Vzácný typ achalázie jícnu III typu řešený perorální endoskopickou myotomií (POEM). *Gastroent Hepatol* 2013; 67: 261–263. **bez IF**

## REFERENCE

- ABRAMS, Julian A., Robert C. KAPEL, Guy M. LINDBERG, Mohammad H. SABOORIAN, Robert M. GENTA, Alfred I. NEUGUT a Charles J. LIGHTDALE. Adherence to Biopsy Guidelines for Barrett's Esophagus Surveillance in the Community Setting in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2009, **7**(7), 736-742. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2008.12.027
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2011, **140**(3), 1084-1091. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2011.01.030
- ARMSTRONG, D, JR BENNETT, AL BLUM, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* [online]. 1996, **111**(1), 85-92. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8698230
- AZIZ, Qasim, Ronnie FASS, C. Prakash GYAWALI, Hiroto MIWA, John E. PANDOLFINO a Frank ZERBIB. Esophageal Disorders. *Gastroenterology* [online]. 2016, **150**(6), 1368-1379. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.02.012
- BAJBOUJ, M., M. VIETH, T. RÖSCH, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy compared with standard four-quadrant biopsy for evaluation of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* [online]. 2010, **42**(06), 435-440. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1244194
- BELGHAZI, K, RE POUW, CMT SONDERMEIJER, SL MEIJER, EJ SCHOON, AD KOCH, BLAM WEUSTEN a JJGHM BERGMAN. A single-step sizing and radiofrequency ablation catheter for circumferential ablation of Barrett's esophagus: Results of a pilot study. *United European Gastroenterology Journal*[online]. 2018, **6**(7), 990-999. ISSN 2050-6406. Dostupné z: doi:10.1177/2050640618768919
- BENNETT, Cathy, Nimish VAKIL, Jacques BERGMAN, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology* [online]. 2012, **143**(2), 336-346. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2012.04.032
- BHAT, S., H. G. COLEMAN, F. YOUSEF, B. T. JOHNSTON, D. T. MCMANUS, A. T. GAVIN a L. J. MURRAY. Risk of Malignant Progression in Barrett's Esophagus Patients: Results from a Large Population-Based Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2011, **103**(13), 1049-1057. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djr203
- BLEVINS, Christopher H., Prasad G. IYER, Marcelo F. VELA a David A. KATZKA. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2018, **16**(5), 608-617. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2017.06.035
- BLOUNT, P.L., Ramel S., Raskind W.H., Haggitt R.C., Sanchez C.A., Dean P.J., Rabinovitch P.S., Reid B.J. 17p allelic deletions and p53 protein overexpression in Barrett's adenocarcinoma. *Cancer research*. 1991, **51**(20), 5482-5486. PMID: 1680552
- BOSETTI, Cristina, Fabio LEVI, Jacques FERLAY, Werner GARAVELLO, Franca LUCCHINI, Paola BERTUCCIO, Eva NEGRI a Carlo La VECCHIA. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *International Journal of Cancer*[online]. 2008, **122**(5), 1118-1129. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.23232

- BREDENOORD, a. j., b. l. a. m. WEUSTEN, R. TIMMER a a. j. p. m. SMOUT. Gastro-oesophageal reflux of liquids and gas during transient lower oesophageal sphincter relaxations. *Neurogastroenterology and Motility* [online]. 2006, **18**(10), 888-893. ISSN 1350-1925. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00817.x
- BULSIEWICZ, William J., Hannah P. KIM, Evan S. DELLON, et al. Safety and Efficacy of Endoscopic Mucosal Therapy With Radiofrequency Ablation for Patients With Neoplastic Barrett's Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2013, **11**(6), 636-642. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2012.10.028
- BURKE, Zoë D a David TOSH. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Current Opinion in Genetics & Development* [online]. 2012, **22**(5), 494-499. ISSN 0959437X. Dostupné z: doi:10.1016/j.gde.2012.08.001
- BUSCAGLIA, Jonathan M., Satish NAGULA, Vijay JAYARAMAN, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2012, **75**(6), 1147-1152. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2012.01.032
- CAMPAGNA, Ryan A. J., Arturo CIRERA, Amy L. HOLMSTROM, Joseph R. TRIGGS, Ezra N. TEITELBAUM, Dustin A. CARLSON, John E. PANDOLFINO a Eric S. HUNGNESS. Outcomes of 100 Patients More Than 4 Years After POEM for Achalasia. *Annals of Surgery* [online]. 2021, **273**(6), 1135-1140. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000004830
- COTTON, Cary C., Rehan HAIDRY, Aaron P. THRIFT, Laurence LOVAT a Nicholas J. SHAHEEN. Development of Evidence-Based Surveillance Intervals After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2018, **155**(2), 316-326.e6. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2018.04.011
- COTTON, Cary C., W. Asher WOLF, Bergein F. OVERHOLT, et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. *Gastroenterology* [online]. 2017, **153**(3), 681-688.e2. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2017.05.044
- CURVERS, Wouter L, Fiebo J TEN KATE, Kausilia K KRISHNADATH, et al. Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Overdiagnosed and Underestimated. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2010, **105**(7), 1523-1530. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2010.171
- DARIDO, Charbel, Smitha R. GEORGY, Tomasz WILANOWSKI, et al. Targeting of the Tumor Suppressor GRHL3 by a miR-21-Dependent Proto-Oncogenic Network Results in PTEN Loss and Tumorigenesis. *Cancer Cell* [online]. 2011, **20**(5), 635-648. ISSN 15356108. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccr.2011.10.014
- DENT, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* [online]. 2005, **54**(5), 710-717. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2004.051821
- DESAI, Madhav a Prateek SHARMA. What Quality Metrics Should We Apply in Barrett's Esophagus?. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2019, **114**(8), 1197-1198. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.14309/ajg.0000000000000316



DESAI, Tusar K, Kumar KRISHNAN, Niharika SAMALA, Jashanpreet SINGH, John CLULEY, Subaiah PERLA a Colin W HOWDEN. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* [online]. 2012, **61**(7), 970-976. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2011-300730

DHALIWAL, Lovekirat, D. Chamil CODIPILLY, Parth GANDHI, et al. Neoplasia Detection Rate in Barrett's Esophagus and Its Impact on Missed Dysplasia: Results from a Large Population-Based Database. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*[online]. 2021, **19**(5), 922-929.e1. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2020.07.034

DRAGANOV, Peter V., Myron N. CHANG, Ahmad ALKHASAWNEH, et al. Randomized, controlled trial of standard, large-capacity versus jumbo biopsy forceps for polypectomy of small, sessile, colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2012, **75**(1), 118-126. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2011.08.019

DUIJS, Lucas C, K Nadine PHOA, Wouter L CURVERS, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* [online]. 2015, **64**(5), 700-706. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2014-307278

DUIJS, Lucas C., Myrtle J. VAN DER WEL, Cary C. COTTON, et al. Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Persistent Low-Grade Dysplasia Are at Increased Risk for Progression to Neoplasia. *Gastroenterology* [online]. 2017, **152**(5), 993-1001.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.12.008

DUNBAR, Kerry B. Endomicroscopy in Barrett's Esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* [online]. 2013, **23**(3), 565-579. ISSN 10525157. Dostupné z: doi:10.1016/j.giec.2013.03.003

DUNBAR, Kerry B., Patrick OKOLO, Elizabeth MONTGOMERY a Marcia Irene CANTO. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointestinal Endoscopy*[online]. 2009, **70**(4), 645-654. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2009.02.009

DUNBAR, Kerry B., Rhonda F. SOUZA a Stuart J. SPECHLER. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus. *Gastroenterology Clinics of North America* [online]. 2015, **44**(2), 415-424. ISSN 08898553. Dostupné z: doi:10.1016/j.gtc.2015.02.010

EL-SERAG, Hashem B, Stephen SWEET, Christopher C WINCHESTER a John DENT. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*[online]. 2014, **63**(6), 871-880. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2012-304269

ELMUNZER, B. Joseph, Peter D.R. HIGGINS, Yong M. KWON, Christopher GOLEMBESKI, Joel K. GREENSON, Sheryl J. KORSNES a Grace H. ELTA. Jumbo forceps are superior to standard large-capacity forceps in obtaining diagnostically adequate inflammatory bowel disease surveillance biopsy specimens. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2008, **68**(2), 273-278. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2007.11.023

FALK, Gary W. Risk Factors for Esophageal Cancer Development. *Surgical Oncology Clinics of North America*[online]. 2009, **18**(3), 469-485. ISSN 10553207. Dostupné z: doi:10.1016/j.soc.2009.03.005

FALK, Gary W., Navtej S. BUTTAR, Nathan R. FOSTER, et al. A Combination of Esomeprazole and Aspirin Reduces Tissue Concentrations of Prostaglandin E2 in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2012, **143**(4), 917-926.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2012.06.044

FALK, Gary W., Thomas W. RICE, John R. GOLDBLUM a Joel E. RICHTER. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 1999, **49**(2), 170-176. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/S0016-5107(99)70482-7

FASS, Ronnie, Guy E. BOECKXSTAENS, Hashem EL-SERAG, Rachel ROSEN, Daniel SIFRIM a Michael F. VAEZI. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nature Reviews Disease Primers*[online]. 2021, **7**(1). ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-021-00287-w

FITZGERALD, Rebecca C, Massimiliano DI PIETRO, Krish RAGUNATH, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* [online]. 2013, **63**(1), 7-42. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2013-305372.

FLEISCHER, D., B. OVERHOLT, V. SHARMA, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy*[online]. 2010, **42**(10), 781-789. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0030-1255779

FLEISCHER, David E., G.Q. WANG, Sanford DAWSEY, T.Lok TIO, Joseph NEWSOME, Jean KIDWELL a Skerdi PRIFTI. Tissue band ligation followed by snare resection (band and snare): a new technique for tissue acquisition in the esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 1996, **44**(1), 68-72. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/S0016-5107(96)70233-X

FRANKHUISEN, Rutger, Margot A. VAN HERWAARDEN, Robert Ch SCHEFFER, Geoffrey S. HEBBARD, Hein G. GOOSZEN a Melvin SAMSOM. Increased intragastric pressure gradients are involved in the occurrence of acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*[online]. 2009, **44**(5), 545-550. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365520902718903

GALIPEAU, Patricia C., Laura J. PREVO, Carissa A. SANCHEZ, Gary M. LONGTON a Brian J. REID. Clonal Expansion and Loss of Heterozygosity at Chromosomes 9p and 17p in Premalignant Esophageal (Barrett's) Tissue. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 1999, **91**(24), 2087-2095. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/91.24.2087

GEORGY, Smitha R., Michael CANGKRAMA, Seema SRIVASTAVA, et al. Identification of a Novel Proto-oncogenic Network in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2015, **107**(9). ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djv152

GONZALEZ, Susana, Woojin M. YU, Michael S. SMITH, Kristen N. SLACK, Heidrun ROTTERDAM, Julian A. ABRAMS a Charles J. LIGHTDALE. Randomized comparison of 3 different-sized biopsy forceps for quality of sampling in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2010, **72**(5), 935-940. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2010.07.035

GROOF, Jeroen, Fons SOMMEN, Joost PUTTEN, et al. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light

endoscopy. *United European Gastroenterology Journal*[online]. 2019, **7**(4), 538-547. ISSN 2050-6406. Dostupné z: doi:10.1177/2050640619837443

GUARNER-ARGENTE, Carlos, Thomas BUONCRISTIANO, Emma E. FURTH, Gary W. FALK a Gregory G. GINSBERG. Long-term outcomes of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or early cancer treated with endoluminal therapies with intention to complete eradication. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2013, **77**(2), 190-199. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2012.10.013

GUPTA, Milli, Prasad G. IYER, Lori LUTZKE, et al. Recurrence of Esophageal Intestinal Metaplasia After Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus: Results From a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* [online]. 2013, **145**(1), 79-86.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.03.008

GYAWALI, C. Prakash a Ronnie FASS. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [online]. 2018, **154**(2), 302-318. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2017.07.049

HADRY, R J, M A BUTT, J M DUNN, et al. Improvement over time in outcomes for patients undergoing endoscopic therapy for Barrett's oesophagus-related neoplasia: 6-year experience from the first 500 patients treated in the UK patient registry. *Gut* [online]. 2015, **64**(8), 1192-1199. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2014-308501

HADRY, Rehan J., Jason M. DUNN, Mohammed A. BUTT, et al. Radiofrequency Ablation and Endoscopic Mucosal Resection for Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* [online]. 2013, **145**(1), 87-95. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.03.045

HERRERO, Lorenza Alvarez, Frederike G.I. VAN VILSTEREN, Roos E. POUW, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2011, **73**(4), 682-690. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2010.11.016

HIGUCHI, Katsuhiko, Satoshi TANABE, Mizutomo AZUMA, et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2013, **78**(5), 704-710. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2013.04.182

HOLLOWAY, R. H., R. PENAGINI a A. C. IRELAND. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [online]. 1995, **268**(1), G128-G133. ISSN 0193-1857. Dostupné z: doi:10.1152/ajpgi.1995.268.1.G128

HVID-JENSEN, Frederik, Lars PEDERSEN, Asbjørn Mohr DREWES, Henrik Toft SØRENSEN a Peter FUNCH-JENSEN. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, **365**(15), 1375-1383. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1103042

INOUE, H., H. MINAMI, Y. KOBAYASHI, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*[online]. 2010, **42**(04), 265-271 [cit. 2022-09-25]. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1244080

INOUE, Haruhiro, Hiroki SATO, Haruo IKEDA, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *Journal of the American College of Surgeons* [online]. 2015, **221**(2), 256-264. ISSN 1072-7515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057

INOUE, Haruhiro, Tatsuyuki KAWANO, Masao TANI, Kimiya TAKESHITA a Takehisa IWAI. Endoscopic Mucosal Resection Using a Cap: Techniques for Use and Preventing Perforation. *Canadian Journal of Gastroenterology* [online]. 1999, **13**(6), 477-480. ISSN 0835-7900. Dostupné z: doi:10.1155/1999/198230

Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* [online]. 2017, **541**(7636), 169-175. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature20805

JANKOWSKI, Janusz A Z, John DE CAESTECKER, Sharon B LOVE, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *The Lancet* [online]. 2018, **392**(10145), 400-408. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)31388-6

JIANG, Ming, Haiyan LI, Yongchun ZHANG, et al. Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature* [online]. 2017, **550**(7677), 529-533. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature24269

KAHRILAS, P. J., A. J. BREDENOORD, M. FOX, C. P. GYAWALI, S. ROMAN, A. J. P. M. SMOUT a J. E. PANDOLFINO. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility* [online]. 2015, **27**(2), 160-174. ISSN 13501925. Dostupné z: doi:10.1111/nmo.12477

KAHRILAS, Peter J., Nicholas J. SHAHEEN a Michael F. VAEZI. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [online]. 2008, **135**(4), 1383-1391.e5. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2008.08.045

KATZKA, David A., John E. PANDOLFINO a Peter J. KAHRILAS. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2020, **18**(4), 767-776. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2019.07.015

KAYE, Philip V, Mohammad ILYAS, Irshad SOOMRO, et al. Dysplasia in Barrett's oesophagus: p53 immunostaining is more reproducible than haematoxylin and eosin diagnosis and improves overall reliability, while grading is poorly reproducible. *Histopathology* [online]. 2016, **69**(3), 431-440. ISSN 03090167. Dostupné z: doi:10.1111/his.12956

KIESSLICH, Ralf, Liebwin GOSSNER, Martin GOETZ, et al. In Vivo Histology of Barrett's Esophagus and Associated Neoplasia by Confocal Laser Endomicroscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2006, **4**(8), 979-987. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2006.05.010

KIM, Soo Mi, Yun-Yong PARK, Eun Sung PARK, et al. Prognostic Biomarkers for Esophageal Adenocarcinoma Identified by Analysis of Tumor Transcriptome. *PLoS ONE* [online]. 2010, **5**(11). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0015074

KLUMP, Bodo, Chih-Jen HSIEH, Karlheinz HOLZMANN, Michael GREGOR a Rainer PORSCHE. Hypermethylation of the CDKN2/p16 promoter during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* [online]. 1998, **115**(6), 1381-1386. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1016/S0016-5085(98)70016-2

KOLLAR, Marek, Jana KRAJCIOVA, Lucia PREFERTUSOVA, Eva STICOVA, Jana MALUSKOVA, Zuzana VACKOVA a Jan MARTINEK. Probe-based confocal laser endomicroscopy versus biopsies in the diagnostics of oesophageal and gastric lesions: A



prospective, pathologist-blinded study. *United European Gastroenterology Journal* [online]. 2020, **8**(4), 436-443. ISSN 2050-6406. Dostupné z: doi:10.1177/2050640620904865

KOMANDURI, Sri, Garth SWANSON, Laurie KEEFER a Shriram JAKATE. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2009, **70**(6), 1072-1078.e1. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2009.04.009

KORST, Robert J., Sobeida SANTANA-JOSEPH, John R. RUTLEDGE, et al. Patterns of recurrent and persistent intestinal metaplasia after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [online]. 2013, **145**(6), 1529-1534. ISSN 00225223. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.016

KRAJCIOVA, Jana, Martin JANICKO, Premysl FALT, et al. Radiofrequency Ablation in Patients with Barrett's Esophagus-related Neoplasia – Long-Term Outcomes in the Czech National Database. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* [online]. 2019, **28**, 149-155. ISSN 1842-1121. Dostupné z: doi:10.15403/jgld-174

KRISHNAMOORTHY, Rajesh, Siddharth SINGH, Karthik RAGUNATHAN, David A. KATZKA, Kenneth K. WANG a Prasad G. IYER. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2016, **83**(6), 1090-1106.e3. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2016.02.009

KRISHNAN, Kumar, John E. PANDOLFINO, Peter J. KAHRILAS, Laurie KEEFER, Lubomyr BORIS a Srinadh KOMANDURI. Increased Risk for Persistent Intestinal Metaplasia in Patients With Barrett's Esophagus and Uncontrolled Reflux Exposure Before Radiofrequency Ablation. *Gastroenterology* [online]. 2012, **143**(3), 576-581. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2012.05.005

KÜNZLI, Hannah, Dirk SCHÖLVINCK, K. PHOA, Erik SCHOON, Martin HOUBEN, Jacques BERGMAN a Bas WEUSTEN. Simplified protocol for focal radiofrequency ablation using the HALO90 device: short-term efficacy and safety in patients with dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* [online]. 2015, **47**(07), 592-597. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0034-1391436

LEE, J., R. CAMERON, K. BINMOELLER, J. SHAH, A. SHERGILL, R. GARCIA-KENNEDY a Y. BHAT. Recurrence of subsquamous dysplasia and carcinoma after successful endoscopic and radiofrequency ablation therapy for dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* [online]. 2013, **45**(07), 571-574. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0032-1326419

LEVINE, Douglas S, Patricia L BLOUNT, Rebecca E RUDOLPH a Brian J REID. Safety of A Systematic Endoscopic Biopsy Protocol in Patients With Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2000, **95**(5), 1152-1157. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02002.x

LONGCROFT-WHEATON, G., J. BROWN, P. BASFORD, D. COWLISHAW, B. HIGGINS a P. BHANDARI. Duration of acetowhitening as a novel objective tool for diagnosing high risk neoplasia in Barrett's esophagus: a prospective cohort trial. *Endoscopy* [online]. 2013, **45**(06), 426-432. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0032-1326630

LOOMANS-KROPP, Holli A., Matthew CHALOUX, Ellen RICHMOND a Asad UMAR. Association of Common Use Pharmaceuticals in Reducing Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer Prevention Research* [online]. 2021, **14**(2), 195-204. ISSN 1940-6207. Dostupné z: doi:10.1158/1940-6207.CAPR-20-0274

LUKÁŠ K, BURES J, DRAHONOVSKÝ V, HEP A, JIRÁSEK V, MANDYS V, MARTÍNEK J, RICHTER P, STROSOVÁ A. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti - aktualizace 2009 [Gastroesophageal reflux disease. Standards of the Czech Society of Gastroenterology - actualization 2009]. *Vnitřní lékařství*. 2009, **55**(10), 967-75. Czech. PMID: 19947242.

MARTINEK J, FALT P, GREGAR J, PROCHAZKA V, SPICAK J, URBAN O, et al. Guidelines of the Czech gastroenterological society - Endoscopic treatment of Barrett's esophagus and early esophageal neoplasia. *Gastroent Hepatol* 2013, **67**, 479–487. [Czech.]

MARTINEK, J., M. BENES, P. BRANDTL, et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy* [online]. 2008, **40**(09), 711-716. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-2008-1077502

MARTINEK, Jan a Jana KRAJCIOVA. Barrett's: Does radiofrequency ablation reduce the need for a follow-up?. *Endoscopy International Open* [online]. 2019, **07**(11), E1483-E1486. ISSN 2364-3722. Dostupné z: doi:10.1055/a-0996-8336

MARTINEK, Jan, Hana SVECOVA, Zuzana VACKOVA, et al. Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety. *Surgical Endoscopy* [online]. 2018, **32**(3), 1293-1302. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-017-5807-3

MARTÍNEK, Jan, Jun-ichi AKIYAMA, Zuzana VACKOVÁ, et al. Current treatment options for esophageal diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2016, **1381**(1), 139-151. ISSN 00778923. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.13146

MARTÍNEK, Jan, Marek BENEŠ, Tomáš HUCL, Pavel DRASTICH, Petr ŠTIRAND a Julius ŠPIČÁK. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux diseases: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. 2009, **43**(7), 794-800. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365520801908928

Martínek, Jan. Choroby jícnu: Karcinom jícnu. In: Zavoral, Miroslav, ed. Mařatkova gastroenterologie: patofyziologie, diagnostika, léčba. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2021, 430-445. ISBN 978-80-246-5002-9

MARTINEK, Jan. Improved specimen adequacy using jumbo biopsy forceps in patients with Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2015, **21**(17). ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v21.i17.5328

MCKAY, Sarah C., Christy M. DUNST, Ahmed M. SHARATA, et al. POEM: clinical outcomes beyond 5 years. *Surgical Endoscopy*[online]. 2021, **35**(10), 5709-5716. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-020-08031-3

MENKE, Vivianda, Katinka P.M. VAN ZOEST, Leon M.G. MOONS, Raymond G.J. POT, Peter D. SIERSEMA, Ernst J. KUIPERS a Johannes G. KUSTERS. Myo9B is associated with an increased risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. 2012, **47**(12), 1422-1428. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.3109/00365521.2012.722673

MODAYIL, Rani J., Xiaocen ZHANG, Brooke ROTHBERG, et al. Peroral endoscopic myotomy: 10-year outcomes from a large, single-center U.S. series with high follow-up completion and comprehensive analysis of long-term efficacy, safety, objective GERD, and endoscopic

functional luminal assessment. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2021, **94**(5), 930-942. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2021.05.014

MONTGOMERY, Elizabeth, Mary P. BRONNER, John R. GOLDBLUM, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: A reaffirmation. *Human Pathology* [online]. 2001, **32**(4), 368-378 [cit. 2022-09-25]. ISSN 00468177. Dostupné z: doi:10.1053/hupa.2001.23510

MORRIS, Clive D, Gordon R ARMSTRONG, Graham BIGLEY, Helen GREEN a Stephen E A ATTWOOD. Cyclooxygenase-2 Expression in The Barrett's Metaplasia–Dysplasia–Adenocarcinoma Sequence. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2001, **96**(4), 990-996. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03599.x

NABI, Zaheer, D. Nageshwar REDDY a Mohan RAMCHANDANI. Adverse events during and after per-oral endoscopic myotomy: prevention, diagnosis, and management. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2018, **87**(1), 4-17. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2017.09.029

NAKAGAWA, Hiroshi, Kelly WHELAN a John P. LYNCH. Mechanisms of Barrett's oesophagus: Intestinal differentiation, stem cells, and tissue models. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 2015, **29**(1), 3-16. ISSN 15216918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2014.11.001

NEUHAUS, H., G. TERHEGGEN, E. RUTZ, M. VIETH a B. SCHUMACHER. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* [online]. 2012, **44**(12), 1105-1113. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0032-1310155

ORLANDO, Roy C., Eric R. LACY, Nelia A. TOBEY a Kathryn COWART. Barriers to paracellular permeability in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* [online]. 1992, **102**(3), 910-923. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1016/0016-5085(92)90177-Z

ORMAN, Eric S, Hannah P KIM, William J BULSIEWICZ, et al. Intestinal Metaplasia Recurs Infrequently in Patients Successfully Treated for Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2013, **108**(2), 187-195. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2012.413

ORMAN, Eric S., Nan LI a Nicholas J. SHAHEEN. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2013, **11**(10), 1245-1255. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2013.03.039

ORTIZ-FERNÁNDEZ-SORDO, J, S SAMI, R MANSILLA-VIVAR, J DE CAESTECKER, A COLE a K RAGUNATH. Incidence of metachronous visible lesions in patients referred for radiofrequency ablation (RFA) therapy for early Barrett's neoplasia: a single-centre experience. *Frontline Gastroenterology* [online]. 2015, **7**(1), 24-29. ISSN 2041-4137. Dostupné z: doi:10.1136/flgastro-2015-100561

OUATU–LASCAR, Rodica, Rebecca C. FITZGERALD a George TRIADAFILOPOULOS. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* [online]. 1999, **117**(2), 327-335. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/gast.1999.0029900327

OVERHOLT, Bergein F. Acid Suppression and Reepithelialization after Ablation of Barrett's Esophagus. *Digestive Diseases* [online]. 2001, **18**(4), 232-239. ISSN 0257-2753. Dostupné z: doi:10.1159/000051404

PANDOLFINO, John E., Hashem B. EL-SERAG, Qing ZHANG, Nimeesh SHAH, Sudip K. GHOSH a Peter J. KAHRILAS. Obesity: A Challenge to Esophagogastric Junction Integrity. *Gastroenterology* [online]. 2006, **130**(3), 639-649. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2005.12.016

PANDOLFINO, John E., Joel E. RICHTER, Tina OURS, Jason M. GUARDINO, Jennifer CHAPMAN a Peter J. KAHRILAS. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2003, **98**(4), 740-749. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07398.x

PARASA, Sravanthi, Madhav DESAI, Anusha VITTAL, et al. Estimating neoplasia detection rate (NDR) in patients with Barrett's oesophagus based on index endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gut* [online]. 2019, **68**(12), 2122-2128. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2018-317800

PASRICHA, Sarina, Cary COTTON, Kelly E. HATHORN, et al. Effects of the Learning Curve on Efficacy of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2015, **149**(4), 890-896.e2. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2015.06.012

PASRICHA, Sarina, William J. BULSIEWICZ, Kelly E. HATHORN, et al. Durability and Predictors of Successful Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2014, **12**(11), 1840-1847.e1. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2014.04.034

PECH, Oliver, Andrea MAY, Hendrik MANNER, et al. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2014, **146**(3), 652-660.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.11.006

PECH, Oliver, Michael VIETH, Daniel SCHMITZ, Liebwin GOSSNER, Andrea MAY, Gerhard SEITZ, Manfred STOLTE a Christian ELL. Conclusions from the histological diagnosis of low-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. 2009, **42**(6), 682-688. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365520601075803

PHOA, K Nadine, Roos E POUW, Raf BISSCHOPS, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* [online]. 2016, **65**(4), 555-562. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2015-309298

PHOA, K. Nadine, Frederike G. I. VAN VILSTEREN, Bas L. A. M. WEUSTEN, et al. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia. *JAMA* [online]. 2014, **311**(12). ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2014.2511

PHOA, K. Nadine, Roos E. POUW, Frederike G.I. VAN VILSTEREN, et al. Remission of Barrett's Esophagus With Early Neoplasia 5 Years After Radiofrequency Ablation With Endoscopic Resection: A Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology* [online]. 2013, **145**(1), 96-104. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.03.046



PIMENTEL-NUNES, Pedro, Diogo LIBÂNIO, Barbara A. J. BASTIAANSEN, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy* [online]. 2022, **54**(06), 591-622. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/a-1811-7025

POUW, Roos E., Joep J. GONDRIE, Carine M. SONDERMEIJER, et al. Eradication of Barrett Esophagus with Early Neoplasia by Radiofrequency Ablation, with or without Endoscopic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. 2008, **12**(10), 1627-1637. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-008-0629-1

POUW, Roos E., Katja WIRTHS, Pierre EISENDRATH, et al. Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined With Endoscopic Resection for Barrett's Esophagus With Early Neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2010, **8**(1), 23-29. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2009.07.003

PUTTEN, Margreet, Brian T JOHNSTON, Liam J MURRAY, Anna T GAVIN, Damian T MCMANUS, Shivaram BHAT, Richard C TURKINGTON a Helen G COLEMAN. 'Missed' oesophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus patients: A large population-based study. *United European Gastroenterology Journal* [online]. 2018, **6**(4), 519-528. ISSN 2050-6406. Dostupné z: doi:10.1177/2050640617737466

QUANTE, Michael, Govind BHAGAT, Julian A. ABRAMS, et al. Bile Acid and Inflammation Activate Gastric Cardia Stem Cells in a Mouse Model of Barrett-Like Metaplasia. *Cancer Cell* [online]. 2012, **21**(1), 36-51. ISSN 15356108. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccr.2011.12.004

QUE, Jianwen, Katherine S. GARMAN, Rhonda F. SOUZA a Stuart Jon SPECHLER. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2019, **157**(2), 349-364.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2019.03.072

QUMSEYA, Bashar J., Sachin WANI, Madhav DESAI, Amira QUMSEYA, Paul BAIN, Prateek SHARMA a Herbert WOLFSEN. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2016, **14**(8), 1086-1095.e6. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2016.04.001

QUMSEYA, Bashar, Shahnaz SULTAN, Paul BAIN, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2019, **90**(3), 335-359.e2. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2019.05.012

RASTOGI, Amit, Srinivas PULI, Hashem B. EL-SERAG, Ajay BANSAL, Sachin WANI a Prateek SHARMA. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2008, **67**(3), 394-398. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2007.07.019

REID, Brian J., Laura J. PREVO, Patricia C. GALIPEAU, Carissa A. SANCHEZ, Gary LONGTON, Douglas S. LEVINE, Patricia L. BLOUNT a Peter S. RABINOVITCH. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2001, **96**(10), 2839-2848. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2001.04236.x

REX, Douglas K, Oscar W CUMMINGS, Michael SHAW, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* [online]. 2003, **125**(6), 1670-1677. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2003.09.030

REX, Douglas K., Philip S. SCHOENFELD, Jonathan COHEN, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2015, **81**(1), 31-53. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2014.07.058

ROTHWELL, Peter M, F Gerald R FOWKES, Jill FF BELCH, Hisao OGAWA, Charles P WARLOW a Tom W MEADE. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*[online]. 2011, **377**(9759), 31-41. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1

RUTJES, A, J REITSMA, A COOMARASAMY, K KHAN a P BOSSUYT. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, **11**(50). ISSN 1366-5278. Dostupné z: doi:10.3310/hta11500

SABEL, Michael S. Adenocarcinoma of the Esophagus With and Without Barrett Mucosa. *Archives of Surgery* [online]. 2000, **135**(7). ISSN 0004-0010. Dostupné z: doi:10.1001/archsurg.135.7.831

SAMI, Sarmed S, Adharsh RAVINDRAN, Allon KAHN, et al. Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study. *Gut* [online]. 2019, **68**(8), 1379-1385. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2018-317513

SANDILANDS, Aileen, Calum SUTHERLAND, Alan D. IRVINE a W. H. Irwin MCLEAN. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science* [online]. 2009, **122**(9), 1285-1294. ISSN 1477-9137. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.033969

SAROSI, G., G. BROWN, K. JAISWAL, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Diseases of the Esophagus* [online]. 2008, **21**(1), 43-50. ISSN 1120-8694. Dostupné z: doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00744.x

SEERY, John P. Stem cells of the oesophageal epithelium. *Journal of Cell Science* [online]. 2002, **115**(9), 1783-1789. ISSN 1477-9137. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.115.9.1783

SHAHEEN, Nicholas a David F. RANSOHOFF. Gastroesophageal Reflux, Barrett Esophagus, and Esophageal Cancer. *JAMA* [online]. 2002, **287**(15). ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.287.15.1972

SHAHEEN, Nicholas J, Gary W FALK, Prasad G IYER a Lauren B GERSON. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology*[online]. 2016, **111**(1), 30-50. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2015.322

SHAHEEN, Nicholas J., Bergein F. OVERHOLT, Richard E. SAMPLINER, et al. Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus With Dysplasia. *Gastroenterology*[online]. 2011, **141**(2), 460-468. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2011.04.061

SHAHEEN, Nicholas J., Prateek SHARMA, Bergein F. OVERHOLT, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *New England Journal of Medicine* [online]. 2009, **360**(22), 2277-2288. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0808145

SHARMA, Prateek, Alexander R. MEINING, Emmanuel CORON, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser

endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2011, **74**(3), 465-472. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2011.04.004

SHARMA, Prateek, James E. ALLEN, Venkata Subhash GORREPATI a Neil GUPTA. Improving quality of care in patients with Barrett's esophagus by measuring and improving neoplasia detection rates. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2018, **87**(5), 1195-1197. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2018.01.033

SHI, G., J. E. PANDOLFINO, R. J. JOEHL, J. G. BRASSEUR a P. J. KAHRILAS. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterology and Motility* [online]. 2002, **14**(5), 505-512. ISSN 1350-1925. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2982.2002.00351.x

SIFRIM, D. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* [online]. 2004, **53**(7), 1024-1031. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2003.033290

SINGH, Siddharth, Sushil Kumar GARG, Preet Paul SINGH, Prasad G IYER a Hashem B EL-SERAG. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* [online]. 2014, **63**(8), 1229-1237. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2013-305997

SMALL, Aaron J., James L. ARAUJO, Cadman L. LEGGETT, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology* [online]. 2015, **149**(3), 567-576.e3. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2015.04.013

SOUZA, Rhonda F., Xiaofang HUO, Vivek MITTAL, et al. Gastroesophageal Reflux Might Cause Esophagitis Through a Cytokine-Mediated Mechanism Rather Than Caustic Acid Injury. *Gastroenterology* [online]. 2009, **137**(5), 1776-1784. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2009.07.055

SPECHLER, Stuart J. a Rhonda F. SOUZA. Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine* [online]. 2014, **371**(9), 836-845. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra1314704

STRUYVENBERG, Maarten R., Albert J. DE GROOF, Jacques J. BERGMAN, Fons VAN DER SOMMEN, Peter H.N. DE WITH, Vani J.A. KONDA a Wouter L. CURVERS. Advanced Imaging and Sampling in Barrett's Esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* [online]. 2021, **31**(1), 91-103. ISSN 10525157. Dostupné z: doi:10.1016/j.giec.2020.08.006

TEITELBAUM, Ezra N., Nathaniel J. SOPER, Byron F. SANTOS, Fahd O. ARAFAT, John E. PANDOLFINO, Peter J. KAHRILAS, Ikuo HIRANO a Eric S. HUNGNESS. Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia. *Surgical Endoscopy* [online]. 2014, **28**(12), 3359-3365. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-014-3628-1

THOMAS, Tom, Yoon LOKE a Ian L. P. BEALES. Systematic Review and Meta-analysis: Use of Statins Is Associated with a Reduced Incidence of Oesophageal Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer* [online]. 2018, **49**(4), 442-454. ISSN 1941-6628. Dostupné z: doi:10.1007/s12029-017-9983-0

TITI, Mohammad, Andrew OVERHISER, Ozlem ULUSARAC, Gary W. FALK, Amitabh CHAK, Kenneth WANG a Prateek SHARMA. Development of Subsquamous High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma After Successful Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2012, **143**(3), 564-566.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2012.04.051

TRAMONTANO, Angela C, Deirdre F SHEEHAN, Jennifer M YEH, et al. The Impact of a Prior Diagnosis of Barrett's Esophagus on Esophageal Adenocarcinoma Survival. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2017, **112**(8), 1256-1264. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2017.82

VACCARO, Benjamin J., Susana GONZALEZ, John M. PONEROS, Peter D. STEVENS, Kristina M. CAPIAK, Charles J. LIGHTDALE a Julian A. ABRAMS. Detection of Intestinal Metaplasia After Successful Eradication of Barrett's Esophagus with Radiofrequency Ablation. *Digestive Diseases and Sciences*[online]. 2011, **56**(7), 1996-2000. ISSN 0163-2116. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-011-1680-4

VAKIL, Nimish, Sander V. VAN ZANTEN, Peter KAHNILAS, John DENT a Roger JONES. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2006, **101**(8), 1900-1920. ISSN 00029270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x

VAN DER SOMMEN, Fons, Wouter L. CURVERS a Wouter B. NAGENGAST. Novel Developments in Endoscopic Mucosal Imaging. *Gastroenterology* [online]. 2018, **154**(7), 1876-1886. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2018.01.070

VAN MUNSTER, S, E.A. NIEUWENHUIS, B WEUSTEN, et al. RECURRENT NEOPLASIA AFTER ENDOSCOPIC TREATMENT FOR BARRETT'S NEOPLASIA IS RARE: RESULTS FROM A NATIONWIDE COHORT INCLUDING ALL 1,154 PATIENTS TREATED IN THE NETHERLANDS FROM 2008-2018. *Endoscopy* [online]. 2020. Dostupné z: doi:10.1055/s-0040-1704033

VAN MUNSTER, Sanne, Esther NIEUWENHUIS, Bas L A M WEUSTEN, et al. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period. *Gut* [online]. 2022, **71**(2), 265-276. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2020-322615

VAN VILSTEREN, Frederike G.I., K. Nadine PHOA, Lorenza ALVAREZ HERRERO, et al. A simplified regimen for focal radiofrequency ablation of Barrett's mucosa: a randomized multicenter trial comparing two ablation regimens. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2013, **78**(1), 30-38. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2013.02.002

VENNALAGANTI, Prashanth, Vijay KANAKADANDI, John R. GOLDBLUM, et al. Discordance Among Pathologists in the United States and Europe in Diagnosis of Low-Grade Dysplasia for Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*[online]. 2017, **152**(3), 564-570.e4. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.10.041

VISRODIA, Kavel, Siddharth SINGH, Rajesh KRISHNAMOORTHY, David A. AHLQUIST, Kenneth K. WANG, Prasad G. IYER a David A. KATZKA. Magnitude of Missed Esophageal Adenocarcinoma After Barrett's Esophagus Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [online]. 2016, **150**(3), 599-607.e7. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2015.11.040



WALLACE, M., G. LAUWERS, Y. CHEN, E. DEKKER, P. FOCKENS, P. SHARMA a A. MEINING. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* [online]. 2011, **43**(10), 882-891. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0030-1256632

WALLACE, Michael B., Julia E. CROOK, Michael SAUNDERS, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of confocal laser endomicroscopy assessment of residual metaplasia after mucosal ablation or resection of GI neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2012, **76**(3), 539-547.e1. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2012.05.004

WALLACE, Michael B., Prateek SHARMA, Charles LIGHTDALE, et al. Preliminary accuracy and interobserver agreement for the detection of intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2010, **72**(1), 19-24. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2010.01.053

WANG, David H. The Esophageal Squamous Epithelial Cell—Still a Reasonable Candidate for the Barrett's Esophagus Cell of Origin?. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2017, **4**(1), 157-160. ISSN 2352345X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmgh.2017.01.015

WARD, E. M., K. R. DEVAULT, E. P. BOURAS, M. E. STARK, H. C. WOLFSEN, D. M. DAVIS, S. I. NEDROW a S. R. ACHEM. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2004, **19**(4), 449-454. ISSN 02692813. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01868.x

WEAVER, Jamie M J, Caryn S ROSS-INNES, Nicholas SHANNON, et al. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nature Genetics* [online]. 2014, **46**(8), 837-843. ISSN 1061-4036. Dostupné z: doi:10.1038/ng.3013

WERNER, Yuki B, Guido COSTAMAGNA, Lee L SWANSTRÖM, et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut* [online]. 2016, **65**(6), 899-906. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2014-308649

WERNER, Yuki B., Bengt HAKANSON, Jan MARTINEK, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, **381**(23), 2219-2229. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1905380

WEUSTEN, Bas L. A. M., Maximilien BARRET, Albert J. BREDENOORD, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*[online]. 2020, **52**(06), 498-515. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/a-1160-5549

WEUSTEN, Bas, Raf BISSCHOPS, Emanuel CORON, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* [online]. 2017, **49**(02), 191-198. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0042-122140

WILLIAMS, Valerie A., Thomas J. WATSON, Fernando A. HERBELLA, Oliver GELLERSEN, Daniel RAYMOND, Carolyn JONES a Jeffrey H. PETERS. Esophagectomy for High Grade Dysplasia is Safe, Curative, and Results in Good Alimentary Outcome. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. 2007, **11**(12), 1589-1597. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-007-0330-9

WOLF, W. Asher, Sarina PASRICHA, Cary COTTON, et al. Incidence of Esophageal Adenocarcinoma and Causes of Mortality After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [online]. 2015, **149**(7), 1752-1761.e1. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2015.08.048

Wong, D. J., Barrett, M. T., Stöger, R., Emond, M. J., & Reid, B. J. p16INK4a promoter is hypermethylated at a high frequency in esophageal adenocarcinomas. *Cancer research*. 1997, **57**(13), 2619–2622. PMID: 9205067.

WU, Lianlian, Jun ZHANG, Wei ZHOU, et al. Randomised controlled trial of WISENSE, a real-time quality improving system for monitoring blind spots during esophagogastroduodenoscopy. *Gut* [online]. 2019, **68**(12), 2161-2169. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2018-317366

WYMAN, J B, J DENT, R HEDDLE, W J DODDS, J TOOULI a J DOWNTON. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* [online]. 1990, **31**(6), 639-646. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.31.6.639

XU, Enping, Jian GU, Ernest T. HAWK, Kenneth K. WANG, Maode LAI, Maosheng HUANG, Jaffer AJANI a Xifeng WU. Genome-wide methylation analysis shows similar patterns in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* [online]. 2013, **34**(12), 2750-2756. ISSN 1460-2180. Dostupné z: doi:10.1093/carcin/bgt286

YASUDA, Kazuhiro, Sung Eun CHOI, Norman S. NISHIOKA, David W. RATTNER, William P. PURICELLI, Angela C. TRAMONTANO, Seigo KITANO a Chin HUR. Incidence and Predictors of Adenocarcinoma Following Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences*[online]. 2014, **59**(7), 1560-1566. ISSN 0163-2116. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-013-3002-5

ZHANG, Hui Ying, Kathy HORMI-CARVER, Xi ZHANG, Stuart J. SPECHLER a Rhonda F. SOUZA. In Benign Barrett's Epithelial Cells, Acid Exposure Generates Reactive Oxygen Species That Cause DNA Double-Strand Breaks. *Cancer Research* [online]. 2009, **69**(23), 9083-9089. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2518

ZHOU, Jie, Lianlian WU, Xinyue WAN, et al. A novel artificial intelligence system for the assessment of bowel preparation (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2020, **91**(2), 428-435.e2. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2019.11.026

## PŘÍLOHY

# Radiofrequency Ablation in Patients with Barrett's Esophagus-related Neoplasia – Long-Term Outcomes in the Czech National Database

Jana Krajciová<sup>1,2</sup>, Martin Janicko<sup>3</sup>, Premysl Falt<sup>4,5,6</sup>, Jan Gregar<sup>4,5</sup>, Stepan Suchanek<sup>7</sup>, Ondrej Ngo<sup>8</sup>, Marek Kollar<sup>2,9</sup>, Ondrej Urban<sup>4,5</sup>, Vlastimil Prochazka<sup>4,5</sup>, Miroslav Zavoral<sup>7</sup>, Julius Spicak<sup>1</sup>, Jan Martinek<sup>1,2,10</sup>

1) Depart. of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; 2) Charles University, Institute of Physiology, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic; 3) 1<sup>st</sup> Depart. of Internal Medicine, P.J. Safarik University in Kosice, Faculty of Medicine and L. Pasteur University Hospital, Kosice, Slovakia; 4) 2<sup>nd</sup> Depart. of Internal Medicine, University Hospital, Olomouc, Czech Republic; 5) Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; 6) Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic; 7) Depart. of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Military University Hospital, Prague, Czech Republic; 8) Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; 9) Clinical and Transplant Pathology Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; 10) Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

**Address for correspondence:**  
Assoc. Prof. Jan Martinek,  
Institute for Clinical and Experimental Medicine  
Videnska, Prague  
[jan.martinek@volny.cz](mailto:jan.martinek@volny.cz)

Received: 13.03.2019  
Accepted: 01.05.2019

## ABSTRACT

**Background & Aims:** Radiofrequency ablation (RFA) with/without endoscopic resection (ER) is the standard endoscopic treatment modality for Barrett's esophagus (BE) related neoplasia (BORN). The main aim of this study was to assess the long-term outcomes of RFA in patients with BORN.

**Methods:** We retrospectively analyzed the prospectively collected data from the Czech national database. Main outcomes were: complete remission of neoplasia (CR-N), complete remission of intestinal metaplasia (CR-IM), recurrence of both neoplasia and IM, and safety.

**Results:** From a total of 170 patients with BORN treated with RFA, 136 patients were analyzed. They were followed up for a median of 27.5 months. Fifty-six patients (41%) had low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN), 46 (34%) had high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) and 34 (25%) had early adenocarcinoma (EAC). RFA was combined with previous ER in 65 patients (48%). CR-IM and CR-N were achieved in 77.9% (95% CI 70.0-84.6%) and 98.5% (95% CI 94.8-99.8%). Among 30 patients without CR-IM, 22 (73%) did not have macroscopic signs of BE. Recurrent neoplasia was detected in 4.5% of patients (6/134) and 15% (16/106) experienced a recurrence of IM at the level of the neo-Z-line. Diagnosis of cancer was an independent risk factor for recurrent IM after RFA (OR 7.0, 95% CI 1.6-30.9,  $p < 0.0005$ ).

**Conclusion:** RFA is highly effective in achieving remission in patients with BORN. A significant proportion of patients did not achieve CR-IM or had a recurrence of IM despite macroscopically absent BE. Recurrence of neoplasia was infrequent but not negligible, thus, patients after successful RFA still require endoscopic surveillance.

**Key words:** Barrett's esophagus related neoplasia – radiofrequency ablation – neo-Z-line – intestinal metaplasia.

**Abbreviations:** BE: Barrett's esophagus; BORN: Barrett's esophagus related neoplasia; CR-IM: complete remission of intestinal metaplasia; CR-N: complete remission of neoplasia; EAC: early adenocarcinoma; ER: endoscopic resection; EMR: endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; HGIN: high-grade intraepithelial neoplasia; IEN: intraepithelial neoplasia; IM: intestinal metaplasia; LGIN: low-grade intraepithelial neoplasia; RFA: radiofrequency ablation.

## INTRODUCTION

Barrett's esophagus (BE) is a pre-cancerous condition associated with an increased risk of developing esophageal adenocarcinoma, which has an annual incidence of 0.12-0.2% in patients without intraepithelial neoplasia (IEN) [1-3]. In patients with confirmed low-grade IEN (LGIN), the risk of progression to high-grade IEN (HGIN) or adenocarcinoma rises to 13.4%

per year [4] and in patients with high-grade IEN, the risk of developing adenocarcinoma increases to approximately 10% per year [5, 6].

The approach to a patient with BE depends on the presence of IEN. Patients without IEN should be given anti-reflux therapy and should undergo regular endoscopic surveillance [7]. Patients with low- or high-grade IEN are candidates for endoscopic treatment: endoscopic resection (ER) of visible lesions and/or ablation therapy of flat Barrett's mucosa. Endoscopic resection combined with radiofrequency ablation (RFA) is now considered the gold standard for treatment of patients with Barrett's esophagus-related neoplasia (BORN) [7-10]. The aim of this treatment is the complete eradication of both neoplastic and metaplastic mucosa. Radiofrequency



ablation achieves the complete remission of intestinal metaplasia (IM) (CR-IM) in 70-86% and complete remission of neoplasia (CR-N) in 87-95% [5, 11-15]. The question that has not been solved definitely concerns the recurrence of IM and neoplasia. Prospective studies have shown a recurrence rate of IM up to 33% [15] and of neoplasia up to 5% [9, 12, 15]. After successful RFA, patients still need the endoscopic surveillance because of the risk of recurrences. However, the clinical significance of persistent or recurrent IM in patients with normal-appearing neo-squamo-columnar junction is questionable.

The goals of this retrospective analysis from the prospectively maintained Czech national database were to assess the efficacy and safety of RFA for BORN, to assess the durability of CR-IM and CR-N, and to establish the predictors for recurrent IM or neoplasia.

## METHODS

This is a retrospective study of all the patients treated with RFA for BORN [LGIN, HGIN or early adenocarcinoma (EAC)] after ER or ESD in the Czech Republic between 2009-2016. A total of 4 referral centers provide treatment with RFA: Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prague = center A; Military University Hospital, Prague = center B; Vitkovice Hospital, Ostrava = center C; University Hospital, Olomouc = center D, and all centers participated in this study. The creation of the Czech National RFA database and the prospective collection of data was approved by the local institutional review boards and by the Czech Ministry of Health. Neither financial support from industry nor free commercial devices were received.

### Patient assessment

We extracted prospectively collected data of all patients who underwent treatment with RFA for BORN between April 2009 – April 2016 (Fig. 1).

Patients older than 18 years with confirmed diagnosis of BE (visible at least 1 cm long segment of metaplastic mucosa with IM) were included. Barrett's esophagus was classified according to C&M Prague classification. We did not treat any patient without IEN. We did not treat patients with esophageal varices and pregnant women. All referred patients underwent a high-resolution endoscopy with Narrow Band Imaging (NBI) and/or chromoendoscopy with acetic acid prior the initial treatment (RFA or ER) to confirm a diagnosis of IEN, or to assess a visible lesion. In patients without a visible lesion, random biopsies according to the Seattle protocol were taken to confirm a diagnosis of IEN; in patients with a visible lesion, biopsies were usually not taken as we considered it to be a clear indication for ER.

All patients signed an informed consent for the treatment and for the anonymous collection of data in the national database.

### Treatment protocol and treatment end-points

All patients with macroscopically visible lesions underwent ER (one patient underwent endoscopic submucosal dissection - ESD) that allowed histopathological staging. If the staging did

not show an indication for surgery, physicians continued with endoscopic treatment with RFA. Endoscopic resection was performed either by using a cap technique with submucosal injection (EMR Kit, Olympus America, Center Valley, Pennsylvania, USA) or by using a band ligation technique (Six Shooter, Cook Medical, Winston-Salem, North Carolina, USA).

Radiofrequency ablation procedures were performed by experienced endoscopists. Circumferential (HALO360, Covidien, USA) or focal (HALO60 or HALO90, Covidien, USA) ablation was performed to completely remove BE segments. In patients with a long circular segment, we used circumferential ablation and the size of the balloon was chosen according to calibration's result. In patients after previous ER, one-size smaller balloon was selected. Focal therapy was selected in patients with short segment of BE or after circumferential ablation to treat residual metaplastic tongues or islands. In the majority of patients, the conventional RFA protocol (burning – cleaning – burning) was followed, while shortened protocols without cleaning were used exceptionally [16]. The energy dose applied was chosen according to the company recommendation at 12 J/cm<sup>2</sup>.

Treatment with RFA was repeated every 2-3 months until the complete eradication of BE segments.

Radiofrequency treatment was finished when a visible clearance of the whole BE was achieved and control biopsies confirmed eradication of IEN. Complete remission of neoplasia was defined as histopathological and endoscopic remission of BORN. Complete remission of IM was defined as histopathological and macroscopic remission of BE and IM (i.e. no IM in biopsies from the GE junction or the esophagus) at two consecutive endoscopies.

### Follow-up

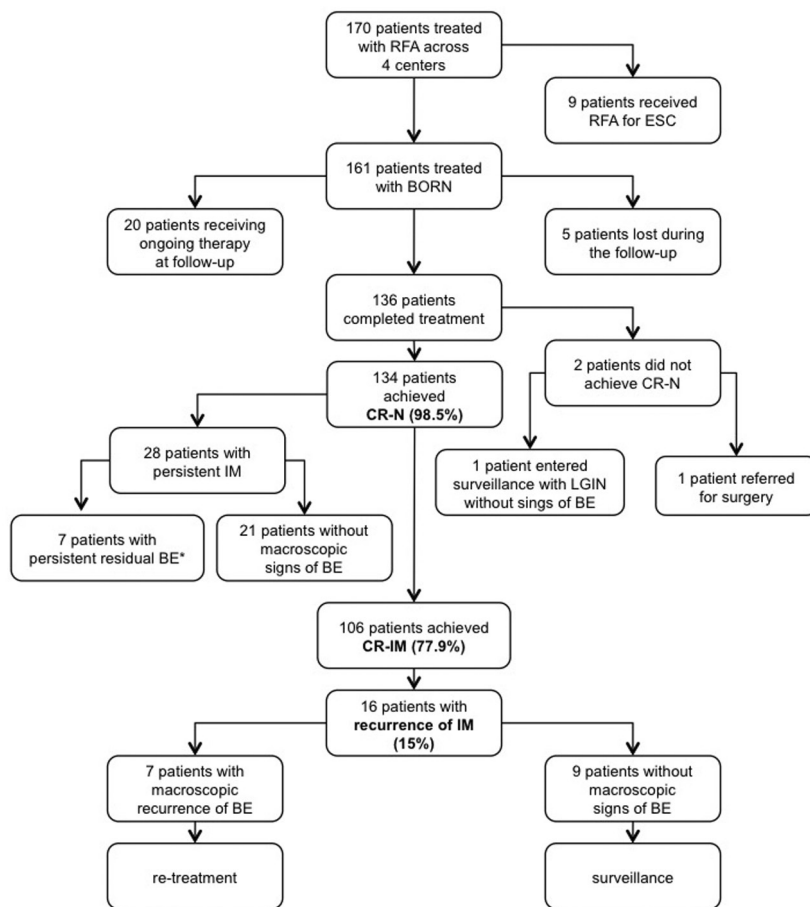
The patients underwent regular endoscopic surveillance with multiple biopsies in intervals depending on the initial diagnosis (EAC every 3-6 months during the first 2 years, low-grade and high-grade IEN every 6 months during the first year and then once a year). Patients with a recurrence of BE (visible abnormality with IM) and of IEN were offered endoscopic re-treatment; patients with recurrent IM (if occurring at the level of normal neo-Z-line) continued endoscopic surveillance.

### Main endpoints

The primary endpoints were assessment of CR-N, CR-IM and recurrences of both IM and neoplasia. We also assessed risk factors for recurrence of IEN/cancer and of IM and safety parameters.

### Statistical analysis

Data is presented as means (+/- standard deviation) or as medians with 5th and 95th percentiles, unless specified otherwise. For statistical comparisons, the Wilcoxon signed rank sum test for paired data, the Mann-Whitney U test, the Fisher exact test, and the chi-squared test with Yates correction were used. Odds ratios were calculated by multivariate logistic regression. Survival curves were produced by Kaplan-Meier procedure with comparison by a log-rank test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.



\* 7 patients did not continue treatment:  
 3x refractory BE  
 2x non-compliance  
 1x comorbidities  
 1x esophageal injury during RFA calibration

Fig. 1. Flow diagram of all patients treated with RFA.

RESULTS

Patients' characteristics and treatment details

A total of 136 patients (115 males, 21 females, mean age 64, range 22-91 years) completed treatment for BORN with RFA

and were included in the analysis (Fig. 1). Fifty-six patients (41%) were diagnosed with LGIN, 46 (34%) patients with HGIN and 34 (25%) with EAC. Mean length of the BE segment was 4.5 cm (range 1-13 cm). The baseline characteristics are shown in Table I.

Table I. Baseline characteristics of patients.

	A (IKEM) n = 69	B (Military h.) n = 11	C (Ostrava) n = 37	D (Olomouc) n = 19	Total n = 136
Male : Female	59 : 10	10 : 1	28 : 9	18 : 1	115 : 21
Mean age - years (+/- SD, range)	65 (22 - 91)	59 (37 - 75)	64 (40 - 87)	60 (43 - 73)	64 (22 - 91)
Median BE length - cm (IQR)	C1M4 (C0-13, M1-13)	C0M3 (C0-10, M2-11)	C1M5 (C0-11, M1-12)	C2M4 (C1-5, M2-10)	C1M4 (C0-13, M1-13)
Diagnosis:					
LGIN	19 (28%)	11 (100%)	11 (30%)	15 (79%)	56 (41%)
HGIN	22 (32%)	0	20 (54%)	4 (21%)	46 (34%)
EAC	28 (40%)	0	6 (16%)	0	34 (25%)
Median follow-up - months (range)	36 (4 - 70)	18 (5 - 20)	18 (2 - 80)	28 (4 - 65)	27.5 (2 - 80)

BE: Barrett esophagus; HGIN: high grade intraepithelial neoplasia; LGIN: low grade intraepithelial neoplasia; EAC: early adenocarcinoma

**Table II.** Differences in selected parameters between patients who did and did not develop recurrent intestinal metaplasia.

	CR-IM	Recurrent IM	p
Age (years)	62.4 ± 11.9	69.6 ± 12.5	0.096 <sup>+</sup>
Gender			0.277 <sup>*</sup>
	Male	74 (83.1%)	15 (93.8 %)
	Female	15 (16.9%)	1 (6.3 %)
Primary diagnosis			< 0.0005 <sup>§</sup>
	EAC	15 (16.9%)	10 (62.5%)
	HGIN	31 (34.8%)	3 (18.8%)
	LGIN	43 (48.3%)	3 (18.8%)
BE length (cm)	4.0 ± 2.9	5.1 ± 3.4	0.201 <sup>+</sup>
No. of treatment sessions			0.196 <sup>§</sup>
	1	38 (42.7%)	7 (43.8%)
	2	38 (42.7%)	4 (25.0%)
	3 or more	13 (14.6%)	5 (31.3%)

BE: Barrett's esophagus; CR-IM: complete remission of intestinal metaplasia; EAC: early adenocarcinoma; HGIN: high grade intraepithelial neoplasia; LGIN: low grade intraepithelial neoplasia; <sup>+</sup> Mann-Whitney, <sup>\*</sup>Fisher exact, <sup>§</sup>Chi-squared with Yates correction.

In 71 patients (52%), RFA was a single treatment modality, while in 65 patients (48%) RFA was combined with ER or ESD of all visible lesions. A total of 251 sessions with RFA were performed, 73 with HALO360 system and 178 with HALO60 or HALO90 systems. The median number of RFA sessions was 2 (range: 1-6).

**Treatment efficacy**

Complete remission of IM and CR-N was achieved in 77.9% (95% CI 70.0-84.6%) and 98.5% (95%CI 94.8-99.8%), respectively. Among 30 patients without CR-IM (22%), 22 (73%) did not have macroscopic signs of BE. Out of 8 patients, who had persistent BE, 3 patients had refractory BE, 2 patients were discarded due to their non-compliance, 1 patient could not continue with RFA due to comorbidities and 1 due to adverse events during the treatment.

**Recurrences**

During the follow-up, 6 patients (4.5%, 6/134 pts) had recurrent neoplasia (5x LGIN, 1x HGIN), from these 2 patients had persistent IM and 3 patients had macroscopic recurrence of BE with recurrent IM (after its previous successful eradication). The recurrences of IEN occurred within a median of 37 months (range 24-53) after the RFA treatment.

Intestinal metaplasia recurred in 16 patients (15%, 16/106) and in all of them, recurrence occurred at the level of neo-Z-line. In 9 of these patients (56%) there were no signs of macroscopic recurrence of BE. The differences in selected parameters between patients who did and did not develop recurrent IM are shown in Table II.

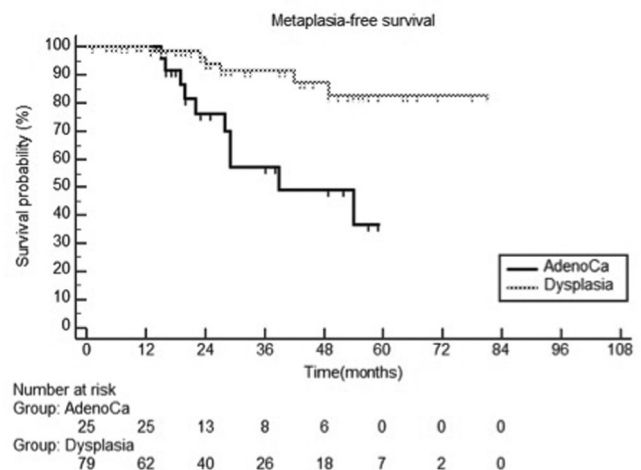
A total of 7 patients had macroscopic recurrence of BE; all had persistent or recurrent IM. In 3 of them, recurrent IEN was diagnosed.

The majority of patients with macroscopic recurrence of BE and/or with recurrent IEN underwent successful endoscopic re-treatment consisting of re-RFA (n= 4), ER (n=2) or „escape”

argon plasma coagulation (n=3). In one patient with recurrent BE without IEN, re-treatment was not indicated due to his age and comorbidities.

In the multivariate logistic regression analysis adjusted for age, gender and the length of the original BE segment, the diagnosis of cancer was an independent risk factor for recurrent IM after RFA (OR 7.0, 95% CI 1.6-30.9, p < 0.0005) (Fig. 2). We did not find any other risk factors or predictors for persistent or recurrent IM (gender, age, body mass index, length of BE, presence/absence of hiatal hernia, primary diagnosis of LGIN or HGIN, number of treatment sessions).

We observed no difference in selected parameters between patients who did and did not develop recurrent neoplasia (Table III). Similarly, the logistic regression analysis did not detect any significant risk factor for recurrent neoplasia. These results are probably biased by the low number of recurrent neoplasia cases (n = 6). However, there was a trend (p=0.083)



**Fig. 2.** Kaplan-Meier analysis of durability of complete remission of intestinal metaplasia according to the primary diagnosis.

**Table III.** Differences in selected parameters between patients who did and did not develop recurrent neoplasia.

		CR-N	Recurrent neoplasia	p
Age (years)		63.9 ± 11.6	65.7 ± 11.0	0.722 <sup>+</sup>
Gender				0.589 <sup>*</sup>
	Male	105 (83.3%)	6 (100%)	
	Female	21 (16.7%)	0	
Primary diagnosis				0.083 <sup>§</sup>
	EAC	31 (24.4%)	2 (33.3%)	
	HGIN	40 (31.5%)	4 (66.7%)	
	LGIN	56 (44.1%)	0	
BE length (cm)		4.6 ± 3.2	2.7 ± 1.8	0.149 <sup>+</sup>
No. of treatment sessions				0.356 <sup>§</sup>
	1	53 (42.1%)	4 (66.7%)	
	2	47 (37.3%)	2 (33.3%)	
	3 or more	26 (20.6%)	0	
CR-IM		94 (74.6%)	5 (83.3%)	1.0 <sup>*</sup>

BE: Barrett's esophagus; CR-IM: complete remission of intestinal metaplasia; CR-N: complete remission of neoplasia, EAC: early adenocarcinoma; HGIN: high grade intraepithelial neoplasia; LGIN: low grade intraepithelial neoplasia. <sup>+</sup> Mann-Whitney, <sup>\*</sup>Fisher exact, <sup>§</sup>Chi-squared with Yates correction.

for an increased risk of recurrent neoplasia in patients with the initial diagnosis of cancer or HGIN (vs. LGIN). Of note, all patients with recurrent neoplasia had either persistent or recurrent IM.

We did not detect persistent/recurrent IM or neoplasia beneath the neo-squamous epithelium ("buried glands") in any patient.

### Safety

We noticed treatment-related adverse events (AEs) in 23 patients (17%): 13 had chest pain, 8 developed stricture, 1 had mild injury of a tongue (mucosal tear) and 1 had esophageal submucosal tear after balloon calibration. One patient with esophageal stricture experienced perforation during balloon dilatation and had to undergo esophagectomy. All the remaining strictures were successfully managed endoscopically.

## DISCUSSION

In this retrospective analysis we found that among patients with BORN who had undergone endoscopic treatment consisting of RFA with or without ER (or ESD), 98.5% patients achieved CR-N and 77.9% patients achieved CR-IM. After a median of 27.5 months of follow-up, IEN recurred in 4.5% of patients and recurrence of IM was observed in 15%. In our cohort, no patient experienced a recurrence of or post-treatment progression to adenocarcinoma.

The majority of the patients who did not achieve CR-IM, or who experienced recurrent IM, had macroscopically a normal neo-Z-line. Importantly, we did not detect any patient with buried glands beneath the neo-squamous epithelium. Procedure related adverse events were observed in 17% of the patients, among them strictures in 6%.

In our hands, RFA effectiveness was similar to that reported in several other studies, having achieved CR-N above 90-95% with its low recurrence rate of 1-3% [5, 9, 10, 12, 13]. In our study, only 2 patients did not achieve CR-N. One patient with initial diagnosis of low-grade IEN entered endoscopic surveillance and has not progressed yet. The second patient with multifocal high-grade IEN underwent esophagectomy. During the follow up, a total of 6 patients (4.5%) had a recurrence of IEN and all were successfully treated endoscopically. The rate of recurrent neoplasia was similar to other studies [17-20]. However, a recent final analysis of AIM dysplasia trial showed a higher recurrence of neoplasia (17%) [21]. There was a greater probability of recurrence in the first year following CR-IM than in the following 4 years combined. The higher rate of recurrent IEN in this study compared to our results might be, at least partially, explained by the different histopathological criteria used by the pathologists (Europe vs. USA) to diagnose LGIN. In our study, all recurrences of IEN occurred mainly within 2-4 years following RFA treatment. Because of the low number of patients with recurrent neoplasia, we were not able to find risk factors for recurrent neoplasia; however, we found a non-significant trend for an increased risk of IEN recurrence in patients with an initial diagnosis of cancer or HGIN compared to patients with LGIN (p= 0.083).

Detection of post-RFA cancer may suggest an inappropriate identification of the esophageal lesions, and thus, an inappropriate indication for RFA. In several reports, post-treatment cancers, even rare, have been described [5, 9, 11, 19, 20]. Post-RFA cancers most probably originate from buried glands, or from the remnants of initially unrecognized cancer, which was mistakenly ablated instead of resection therapy. Or, cancers can progress from persistent/recurrent dysplasia [13]. For example, in the UK RFA registry, overall post-treatment progression to cancer occurred in 2.1% [10]. Data from the US



RFA registry shows very low incidence of post-RFA cancers (6.1 per 1000 patient-year) [22]. Barrett's esophagus length, baseline histological grade and subsquamous buried glands were independently associated with the development of post-RFA cancer [23]. As we did not experience any recurrent cancer, it shows that all four Czech centers conscientiously perform diagnostic endoscopy before a definitive decision about the subsequent treatment and our diagnostic process and indication for either ER or RFA seem appropriate [24]. Of note, the frequency of prior ER increased according to the UK registry from an early stage of 48% to a current rate of 60% [25].

Together with CR-N, a CR-IM is nowadays considered as another target of endoscopic treatment of BORN. Persistent IM might be a risk factor for recurrence or the progression to a more severe type of neoplasia. In one study, the recurrence of neoplasia was as high as 32% in patients in whom IM persisted after ablation therapy and was significantly lower in those without persistent IM (9%) [26]. Other studies as well as our study did not show that persistent or recurrent IM at the level of macroscopically normal neo-Z-line is a risk factor for progression or neoplasia recurrence. There is no doubt, however, that persistent or recurrent IM in a macroscopically visible segment of BE represents a risk for further progression and these patients should undergo endoscopic re-treatment.

There are discrepancies among studies with regard to both a complete remission of IM and a recurrence of IM. In some studies, remission of IM was achieved in 93% of the patients (Euro II trial) [9], while a meta-analysis showed CR-IM in only 78% (CI 95% 70-86) of the patients. Our rate of CR-IM (78%) lies in-between these data and we found that an initial diagnosis of cancer was a significant risk factor for recurrent IM after treatment.

Recurrence of IM occurred in 7-32% in published studies [9, 11, 12, 17, 19, 20, 27]. We found a 15% rate of IM recurrence. The longer follow-up and strict biopsy protocol might be responsible for a higher rate of IM recurrence in our study as compared to some other reports [9, 17, 19, 20]. The majority of our IM recurrences occurred in patients with macroscopically normal neo-Z-line. As the persistence or recurrence of IM at the level of macroscopically normal neo-Z-line probably does not carry an increased risk of progression, RFA re-treatment is not indicated in these patients. Pouw et al. [28] showed that among 43 patients with CR-IM following RFA for HGIN (or early cancer), 12% had a histological recurrence of IM without any macroscopic abnormality within the neo-Z-line. None of them experienced recurrent neoplasia.

In another multicenter trial, the recurrence of IM in those patients, who achieved CR-IM, was 13% [13] and none had recurrent neoplasia. In our study, neoplasia recurred in 6 patients (4.5%): from these, 5 patients had recurrent IM and 3 patients had macroscopically normal neo Z-line. One of the highest rates of recurrent IM was reported by Vaccaro et al. [29], who found recurrent IM in 32% (15/47 pts) of the patients and four of these patients had also recurrent neoplasia.

Thus, it seems that reporting of persistent or recurrent IM in several previous studies did not differentiate between patients with or without recurrence (or persistent) BE (= macroscopically visible abnormality). Persistent or recurrent IM within a macroscopically normal neo-Z-line does not seem

to represent a significant risk factor for neoplasia or cancer recurrence, but exceptions may occur. Nevertheless, as some cases of progression have been reported, the patients after successful endoscopic treatment of BORN still need endoscopic surveillance. Intervals of this surveillance are not defined and should probably depend on the initial diagnosis, as progression is most frequent in patients with cancer.

Radiofrequency ablation is not free of complications. In a systematic review and meta-analysis, Qumseya et al. [30] showed an adverse event rate of 8.8%. The most common side effect was stricture (5.6%), followed by bleeding - 1%, and a low rate of perforation - 0.6%. In our analysis, we noticed adverse events in 17% of patients, among them strictures in 6%. All strictures, except one, were successfully managed endoscopically.

## CONCLUSIONS

We confirmed that RFA is effective in achieving remission of Barrett's esophagus-related neoplasia. The recurrence rates of IM or neoplasia were low but not negligible. After successful RFA for BORN, the patients still need endoscopic surveillance. Diagnosis of cancer was a risk factor for recurrent IM after RFA.

**Conflicts of interest:** None to declare.

**Authors' contributions:** J.K. collected and analyzed the data, performed follow-up endoscopies, drafted the manuscript. M. J. performed the statistics, data analysis and critical review of the manuscript. P.F., J.G., S.S., V.P., M.Z performed the procedures and collected data. O.N. administered the national database, and performed the statistics. M.K. assessed the histopathological slides, O.U., J.S. performed the procedures. J.M. designed the study design, performed the procedures. O.N., M.K., O.U., J.S. and J.M. critically revised the manuscript.

**Acknowledgements:** The study was partially supported by grants No.16-27648A, Progres Q28/LF1 and MO 1012.

## REFERENCES

1. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *New Engl J Med* 2011;365:1375-1383. doi:10.1056/NEJMoa1103042
2. Martinek J, Benes M, Brandtl P, et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2008;40:711-716. doi:10.1055/s-2008-1077502
3. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. doi:10.1093/jnci/djr203
4. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523-1530. doi:10.1038/ajg.2010.171
5. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *New Engl J Med* 2009;360:2277-2288. doi:10.1056/NEJMoa0808145

6. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-398. doi:10.1016/j.gie.2007.07.019
7. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42. doi:10.1136/gutjnl-2013-305372
8. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology* 2012;143:336-346. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.032
9. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2016;65:555-562. doi:10.1136/gutjnl-2015-309298
10. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013;145:87-95. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.045
11. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1245-1255. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.039
12. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy* 2010;42:781-789. doi:10.1055/s-0030-1255779
13. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29. doi:10.1016/j.cgh.2009.07.003
14. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* 2013;145:79-86. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.008
15. Alvarez Herrero L, van Vilsteren FG, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73:682-690. doi:10.1016/j.gie.2010.11.016
16. van Vilsteren FG, Phoa KN, Herrero L, et al. A simplified regimen for focal radiofrequency ablation of Barrett's mucosa: a randomized multicenter trial comparing two ablation regimens. *Gastrointest Endosc* 2013;78:30-38. doi:10.1016/j.gie.2013.02.002
17. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.061
18. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.034
19. Phoa KN, Pouw RE, Van Vilsteren FGI, et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection: a Netherlands cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:96-104. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.046
20. Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ, et al. Intestinal metaplasia recurs infrequently in patients successfully treated for Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:187-195.
21. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. *Gastroenterology* 2017;153:681-688. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.044
22. Wolf WA, Pasricha S, Cotton C, et al. Incidence of Esophageal Adenocarcinoma and Causes of Mortality After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2015;149:1752-1961. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.048
23. Ortiz-Fernandez-Sordo J, Sami S, Mansilla-Vivar R, De Caestecker J, Cole A, Ragnath K. Incidence of metachronous visible lesions in patients referred for radiofrequency ablation (RFA) therapy for early Barrett's neoplasia: a single-centre experience. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:24-29. doi:10.1136/flgastro-2015-100561
24. Pasricha S, Cotton C, Hathorn KE, et al. Effects of the Learning Curve on Efficacy of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2015;149:890-896. doi:10.1053/j.gastro.2015.06.012
25. Haidry RJ, Butt MA, Dunn JM, et al. Improvement over time in outcomes for patients undergoing endoscopic therapy for Barrett's oesophagus-related neoplasia: 6-year experience from the first 500 patients treated in the UK patient registry. *Gut* 2015;64:1192-1199. doi:10.1136/gutjnl-2014-308501
26. Guarner-Argente C, Buoncristiano T, Furth EE, Falk GW, Ginsberg GG. Long-term outcomes of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or early cancer treated with endoluminal therapies with intention to complete eradication. *Gastrointest Endosc* 2013;77:190-199. doi:10.1016/j.gie.2012.10.013
27. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragnathan K, Katzka DA, Wang KK, Iyer PG. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1090-1106. doi:10.1016/j.gie.2016.02.009
28. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1627-1636. doi:10.1007/s11605-008-0629-1
29. Vaccaro BJ, Gonzalez S, Poneris JM, et al. Detection of Intestinal Metaplasia After Successful Eradication of Barrett's Esophagus with Radiofrequency Ablation. *Dig Dis Sci* 2011;56:1996-2000. doi:10.1007/s10620-011-1680-4
30. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1086-1095. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.001

# Confocal Laser Endomicroscopy vs Biopsies in the Assessment of Persistent or Recurrent Intestinal Metaplasia/Neoplasia after Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus related Neoplasia

Jana Krajciová<sup>1,2</sup>, Marek Kollar<sup>2,3</sup>, Jana Malusková<sup>3</sup>, Martin Janicko<sup>4</sup>, Zuzana Vacková<sup>1,2</sup>, Julius Spicak<sup>1</sup>, Jan Martinek<sup>1,2,5</sup>

1) Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic;  
 2) Institute of Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic;  
 3) Department of Clinical and Transplant Pathology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic;  
 4) 1st Department of Internal Medicine, P.J. Safarik University in Kosice, Faculty of Medicine and L. Pasteur University Hospital, Kosice, Slovakia;  
 5) Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

## ABSTRACT

**Background & Aims:** Patients after endoscopic treatment of Barrett's esophagus (BE) related neoplasia (BORN) should enter endoscopic surveillance with biopsies to detect persistent or recurrent neoplasia or intestinal metaplasia (IM). Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) serves as a virtual biopsy and could replace standard biopsies. However, the role of pCLE in patients after endoscopic treatment of BORN has not been systematically assessed. The aim of this study was to compare pCLE with biopsies in detecting persistent/recurrent IM/neoplasia.

**Methods:** A single center, prospective and pathologist-blinded study was performed. Patients after endoscopic treatment of BORN (endoscopic resection or dissection, radiofrequency ablation) underwent surveillance endoscopy with pCLE followed by biopsies.

**Results:** A total of 56 patients were enrolled: initial diagnoses were low-grade dysplasia (LGD) in 24 patients (43%), high-grade dysplasia (HGD) in 12 patients (21%) and early adenocarcinoma (EAC) in 20 patients (36%). Only one patient (2%) experienced recurrent neoplasia (LGD), which was diagnosed by pCLE only. Twenty patients (35.7%) experienced persistent/recurrent IM, diagnosed by both pCLE and biopsies in 17 patients (17/30, 85%) and by pCLE only in 3 pts (3/30, 15%). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values to diagnose recurrent/persistent IM did not differ significantly between pCLE and biopsies; diagnostic accuracy was 100% (95%CI 93.6-100) for pCLE and 94.6 (95%CI 85.1-98.9%) for biopsies,  $p=0.25$ . In patients with IM detected by both tested methods, pCLE detected significantly more goblet cells (median 43 per patient) than biopsies (median 12 per patient),  $p=0.01$ .

**Conclusion:** pCLE is at least as effective as standard biopsies in the detection of persistent/recurrent IM after endoscopic treatment of BORN.

**Key words:** probe-based confocal laser endomicroscopy – Barrett's esophagus related neoplasia – radiofrequency ablation – endoscopic resection– neo-Z-line – intestinal metaplasia.

**Abbreviations:** BE: Barrett's esophagus; BORN: Barrett's esophagus related neoplasia; CLE: confocal laser endomicroscopy; CR-IM: complete remission of intestinal metaplasia; CR-N: complete remission of neoplasia; EAC: early adenocarcinoma; ER: endoscopic resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; HD-WLE: high-definition white light endoscopy; HGD: high-grade dysplasia; IM: intestinal metaplasia; LGD: low-grade dysplasia; pCLE: probe-based confocal laser endomicroscopy; RFA: radiofrequency ablation.

## INTRODUCTION

Barrett's esophagus (BE) is a premalignant condition with the risk of developing adenocarcinoma, which is gradually rising according to the presence of dysplasia. Patients with BE are undergoing regular surveillance endoscopies with biopsies to ensure a detection of dysplasia or early cancer at

a stage when it may be treated endoscopically. Patients with detected low-grade dysplasia (LGD), high-grade dysplasia (HGD) and early cancer should undergo endoscopic treatment as it decreases the risk of progression. The aim of endoscopic treatment [endoscopic resection (ER), radiofrequency ablation (RFA)] is not only to remove neoplastic lesions, but also to eradicate the whole segment of BE to decrease the risk of metachronous malignancy. Histologically, the aims of endoscopic treatment are a complete remission of both neoplasia (CR-N) and of intestinal metaplasia (CR-IM). However, once BE is eliminated, patients still need endoscopic surveillance because recurrences of both neoplasia and IM

### Address for correspondence:

Jan Martinek, Assoc. Prof.  
 MD, PhD, AGAF  
 Department of Hepatogastroenterology  
 Institute for Clinical and Experimental Medicine  
 Videnska 1958/9  
 140 21 Prague 4  
 Prague, Czech Republic  
[jan.martinek@volny.cz](mailto:jan.martinek@volny.cz)

Received: 30.04.2020

Accepted: 27.07.2020



can occur [1-5]. On surveillance endoscopy, biopsies should be taken from the neo-Z-line (IM and/or neoplasia), from the previously treated area (to exclude buried glands) and from any macroscopically visible abnormality. Intervals between surveillance endoscopies vary and principally depend on the primary diagnosis (being the most frequent in patients with early cancer and the least frequent in patients with LGD) [6-7].

Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) allows real-time microscopic imaging. Its use has been recommended as an add-on method to improve diagnosis of BE and to increase the detection of neoplasia while decreasing the number of biopsies needed [8-11]. On the other hand, pCLE has not been recommended yet for patients in the follow-up after endoscopic treatment of BE related neoplasia (BORN) given the lack of scientific evidence. Only one randomized study specifically addressed the role of pCLE in patients after RFA [12]. Wallace et al. [12] showed no evidence that the addition of pCLE to high-definition white light endoscopy (HD-WLE) imaging would improve the management (no-treatment in those without residual metaplasia/neoplasia or treatment in those with residual metaplasia/neoplasia). However, pCLE might also be a useful tool if it could replace standard biopsies in the detection of persistent/recurrent IM or neoplasia. Several studies have already shown that pCLE is equally effective as standard tissue sampling methods in specific indications [13-15].

So far, no study has compared the diagnostic yield of biopsies with that of pCLE in patients after endoscopic treatment of BORN. Therefore, we designed the present prospective, controlled and pathologist-blinded study to compare pCLE to biopsies in detecting recurrent neoplasia and/or persistent/recurrent IM in patients after endoscopic treatment of BORN.

## METHODS

### Study design

This was a single-center, prospective and pathologist-blinded study, which was approved by the local Ethical Committee in June 2015. The study was performed in agreement with the Declaration of Helsinki, including the changes accepted in Seoul, South Korea, during the 59th WMA General Assembly. The study was registered at ClinicalTrials.gov as NCT02922049.

### Patients' enrollment

All patients aged over 18 years who underwent a surveillance endoscopy after successful endoscopic treatment of BORN in our hospital between April 2016 and April 2019 were invited to participate. Before enrollment, all patients signed an informed consent form. Successful treatment of BORN was defined as a complete macroscopic and microscopic remission of neoplasia and macroscopic eradication of metaplastic mucosa (no visible segment of BE).

The endoscopic treatment consisted of endoscopic resection methods [ER or endoscopic submucosal resection (ESD)], an ablation method (radiofrequency ablation – RFA) or their combination. The exclusion criteria were no curative treatment of esophageal cancer (those patients were referred for surgery or adjuvant chemo-radiotherapy), no complete

local remission of both neoplasia and/or BE, treatment with anticoagulants, esophageal varices, active esophagitis, allergy to fluorescein, polyvalent allergy or pregnancy. Prior to enrollment, all patients were administered long-term treatment with a proton pump inhibitor.

### Endoscopy with pCLE

All patients underwent HD-WLE (Olympus 180 or 190, Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan). Patients were given analgesedation with midazolam 2-5 mg intravenously, if necessary. After careful inspection of the area of interest in WLE, a pCLE examination was performed. Before pCLE, a 10% fluorescein was administered intravenously in dose of 2.5-5 ml (Fluorescite 100mg/ml inj sol, Alcon Pharmaceuticals, Czech Republic). Then the CLE probe (GastroFlex™, MP-009-HDG, Manua Kea Technologies, France) was introduced through the working channel of an endoscope and the target areas were then approached. Images were obtained and recorded from the neo-Z-line (the whole circumference), from visible tongues of metaplastic mucosa or any irregularities and from the neosquamous esophageal epithelium (treated area).

After pCLE examination had been completed, biopsies were obtained according to the study protocol (see below).

The recorded images were assessed by an experienced pathologist trained in CLE (M.K.) who was blinded with regard to the histology results of the standard biopsies.

Intestinal metaplasia in pCLE was defined by the presence of columnar epithelium with villiform-like pattern containing at least one regular cell with the dark ellipsoid vacuole with regular margin, with the size about 20 micrometers (goblet cell). The dysplastic BE was characterized by black cells with irregular borders and shapes, high dark contrast to the surrounding tissue, and irregular leaking capillaries in the mucosa (Miami classification) [13].

### Biopsies

After completion of pCLE examination, at least 4-6 biopsies were taken from the neo-Z-line and at least 3 biopsies from the neo-squamous epithelium above the neo-Z-line. Biopsies were also taken from all visible abnormalities (tongues, islands). All biopsies were obtained with large-capacity forceps (Radial Jaw™ 4, Boston Scientific, Natick, MA, United States). The specimen was fixed in 10% neutral buffered formalin and processed for paraffin embedding. Five-micron tissue sections had been cut and stained with hematoxylin and eosin for histopathologic evaluation.

### Definitive diagnosis of intestinal metaplasia and neoplasia

Definitive (final) diagnosis of IM and/or neoplasia was considered if both methods (biopsies and pCLE) reached the same diagnosis or either biopsies or pCLE confirmed IM or neoplasia. In such a case, histology slides or pCLE images had to be reviewed to confirm the definitive diagnosis.

### Main outcomes

The primary endpoints were: 1) to determine the proportion of patients with recurrent neoplasia and with persistent/recurrent IM diagnosed by standard biopsies



and by pCLE; 2) to assess the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of pCLE in detecting persistent/recurrent IM and neoplasia with regard to a definitive diagnosis of neoplasia or IM; 3) to detect the number of glands and goblet cells detected on pCLE and on standard histology (pCLE could have a theoretical advantage of examining a larger area than biopsies).

Persistent IM was defined as the presence of IM in a patient after successful treatment of neoplasia and macroscopic eradication of BE. Recurrent metaplasia was defined as IM detected in a patient with previously confirmed CR-IM on at least 2 subsequent endoscopies.

### Statistical analysis

Data are presented as counts and percentages, means with standard deviations or medians with range. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values with 95% confidence intervals (CI) for both pCLE and biopsies to confirm or exclude diagnosis of IM were calculated by using an artificial reference standard that combines true positives of both biopsies and pCLE [16]. Differences in proportions of true positives (sensitivity), true negatives (specificity) and true diagnoses (accuracy) were tested by McNemars test. An overall agreement between biopsies and pCLE in diagnosing IM was assessed by using a Cohens kappa statistic.

We were not able to calculate these parameters for neoplasia because recurrent neoplasia occurred only once. The Student's t-test was used to compare the mean number of glands/goblet cells assessed with either pCLE or biopsies and the value of less than 0.05 was considered significant. We planned to include at least 50 patients (cross over design, expected diagnostic accuracy of biopsies 80%, 95%CI: 65-90,  $p=0.05$ , 80% study power).

## RESULTS

### Patients' characteristics

A total of 56 patients (48 males, 8 females) were enrolled (Fig. 1) and baseline characteristics are shown in Table I. The endoscopic procedure with pCLE was well tolerated by all patients. One patient experienced a mild allergic reaction with

rash caused by fluorescein, which was successfully treated with a single intravenous application of an antihistamine.

### Probe-based CLE and biopsies in diagnosing recurrent neoplasia

Only 1 patient (1/56, 1.8%) experienced recurrent neoplasia - LGD, which was diagnosed by pCLE but not by histology (Fig. 2). This patient underwent successful re-RFA (HALO 60). As no other recurrences of BORN occurred, we were unable to compare the effectiveness of pCLE and of biopsies in detecting recurrent neoplasia as planned. However, our results show that biopsies and pCLE are comparable in excluding recurrent BORN, because in all the remaining patients no recurrent neoplasia was diagnosed with either biopsies or pCLE.

We also did not detect any patient with buried glands within neosquamous epithelium either with pCLE or with biopsies.

### Probe-based CLE and biopsies in diagnosing persistent/recurrent IM

In a total of 36 patients (64.3%) IM was not detected by either pCLE or biopsies. Twenty patients experienced persistent or recurrent IM (35.7%). pCLE detected IM in all 20 patients (Fig. 3), biopsies detected IM in 17 patients (Fig. 4). Biopsies did not detect any patient with IM in whom pCLE was negative for IM. All persistent/recurrent IM occurred at the level of macroscopically normal neo-Z-line.

### Diagnostic accuracy

Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of pCLE and biopsies did not differ significantly (Table II). Agreement between pCLE and histopathological findings in detecting IM was 94.6% (Table II). Cohens kappa statistic showed almost perfect agreement between the two tests (0.88, 95%CI 0.747 - 1.000).

### Analysis of detected glands and goblet cells

A total of 639 biopsies were taken from all patients (8 -12 biopsies per patient) and 195 biopsies were taken from 17 patients with IM (detected in biopsies). In these IM positive patients, 169 biopsies (87%) were free of IM while 26 biopsies (13%) detected IM. Moreover, in these 17 patients, biopsies

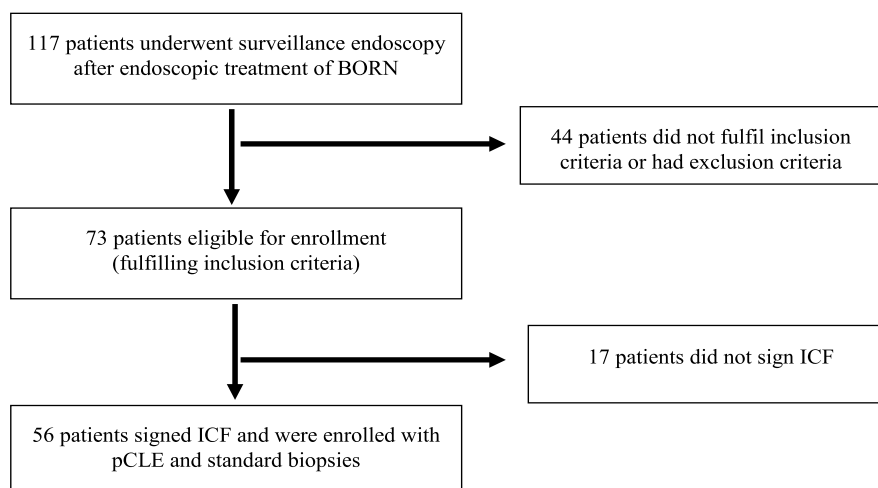


Fig. 1. Flow diagram of patient selection.

**Table I.** Baseline characteristics

	Adenocarcinoma	High-grade dysplasia	Low-grade dysplasia
No. of patients (%)	20 (36%)	12 (21%)	24 (43%)
Mean age - years (range)	68 (42-81)	68 (51-77)	62 (48-79)
Median length of BE - cm (range)	1 (1-7)	4 (1-12)	3 (1-10)
Modalities of BORN treatment:			
• ER or ESD only	6 (30%)	1 (8.3%)	2 (8.3%)
• ER/ESD with RFA	14 (70%)	7 (58.3%)	4 (16.7%)
• RFA only	0 (0%)	4 (33.3%)	18 (75%)
Median follow-up after therapy - months (range)	12 (4-66)	65 (4-97)	13 (4-65)

BE: Barrett's esophagus; BORN: Barrett's esophagus related neoplasia; ER: endoscopic resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; RFA: radiofrequency ablation.

detected a total of 250 glands and 1,407 goblet cells while pCLE found 278 glands containing 1784 goblet cells (Table III). pCLE detected significantly more goblet cells (median 43 per patient, range 7-676) than biopsies (median 12 per patient, range 3-659),  $p=0.01$ .

## DISCUSSION

In our study, we have demonstrated that pCLE has a comparable effectiveness to standard biopsies in detecting persistent or recurrent IM in patients who have undergone endoscopic treatment of BORN. Furthermore, pCLE was equally effective as biopsies in excluding recurrent neoplasia and finally, pCLE detected significantly more goblet cells than biopsies in patients with IM.

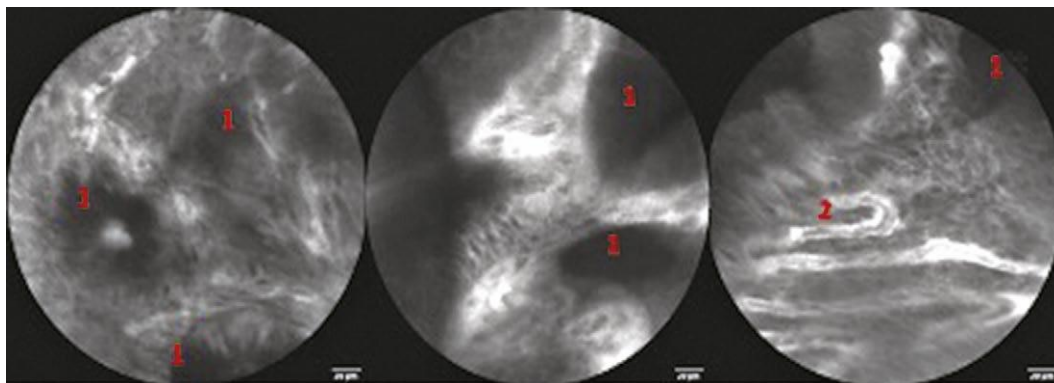
Barrett's esophagus is a premalignant condition; patients with BE have an increased risk of developing esophageal adenocarcinoma with an annual incidence of 0.12-0.2% in patients without dysplasia, 10-15% in patients with LGD and 13-25% in patients with HGD [17-21]. For this reason, patients with nondysplastic BE should enter endoscopic surveillance with biopsies to detect dysplasia or early cancer and subsequently the majority of patients could be successfully managed endoscopically.

Patients with LGD, HGD or early adenocarcinoma are good candidates for endoscopic treatment, consisting of ER or ESD (any visible lesion or cancer) and/or of ablative method (most frequently RFA). Endoscopic resection combined with RFA is now considered as a gold standard for treatment of patients

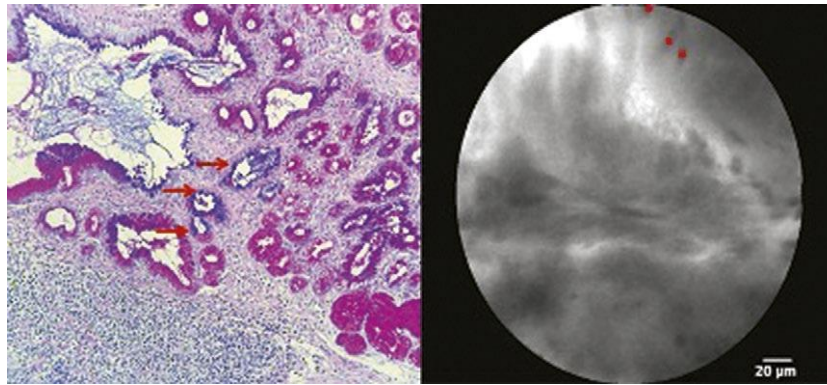
with early esophageal adenocarcinoma. Radiofrequency ablation alone is the first-line treatment for patients with flat BE with confirmed LGD or HGD [6, 22-24].

The aim of endoscopic treatment is to remove both neoplasia and the remaining segment of BE. Ideally, a patient after a successful endoscopic treatment should be free of both neoplasia and IM; CR-N and CR-IM are considered as the main outcome in patients undergoing endoscopic treatment of BORN. Several studies demonstrated that endoscopic treatment is effective and safe. The rates of CR-N and CR-IM are 80-93% and 70-88%, respectively [14, 25-27].

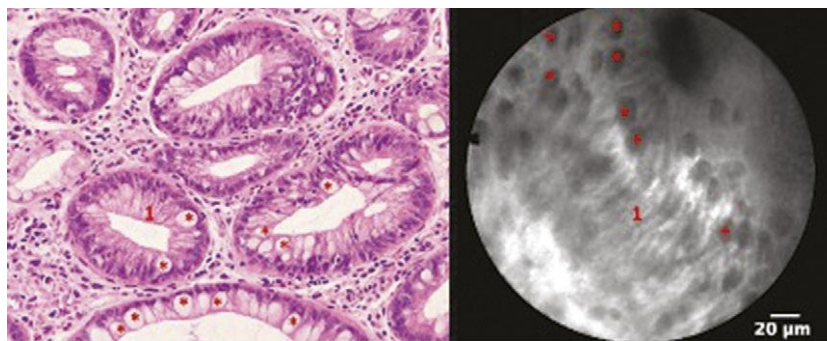
However, recurrences of both BE and neoplasia may occur and persistent IM detected after successful endoscopic treatment, (when BE macroscopically disappeared and CR-N but not CR-IM was achieved) carries, at least a theoretical risk of further progression. For example, Orman et al. [26] showed in a meta-analysis of 18 studies with 3,802 patients that CR-IM and CR-N were achieved in 78% and 91%, respectively. Recurrences of IM and neoplasia were detected in 13% and 1.6% of patients. Our recently published study found that among patients with BORN who had undergone endoscopic treatment, 98.5% of patients achieved CR-N and 77.9% patients achieved CR-IM [14]. Neoplasia and IM recurred in 4.5% and 15% of patients. Worth noting is that the majority of IM recurrences occurred without a recurrence of the macroscopically visible BE segment. Also other studies reported a recurrence of IM in 2-20% and recurrence of neoplasia in 2-7% [28, 29].



**Fig. 2.** The only patient with low grade dysplasia detected with pCLE (but not with histology). On pCLE image we can differentiate black epithelium with irregular cellular border (1) and irregular vessels (2).



**Fig. 3.** Disagreement in detection persistent/recurrent intestinal metaplasia, histology without intestinal metaplasia, pCLE with intestinal metaplasia (left – H&E; right – pCLE), arrow – tall blue cells, without intestinal metaplasia, \* intestinal metaplasia – goblet cells.



**Fig. 4.** Agreement in detection persistent/recurrent intestinal metaplasia (left – H&E; right – pCLE.), 1= epithelium, \* intestinal metaplasia – goblet cells.

**Table II.** pCLE vs. biopsies in detecting IM after treatment of BORN

	pCLE	Biopsies	p
Sensitivity	100% (95%CI: 80–100%)	85% (95%CI: 62.1–96.8)	0.25
Specificity	100% (95%CI: 88–100)	100% (95%CI: 88–100)	1
Positive predictive value	100% (95%CI: 80–100)	100% (95%CI: 77.1–100)	1
Negative predictive value	100% (95%CI: 88–100)	92.3% (95%CI: 78 – 98)	1
Accuracy	100% (95%CI: 93.6–100)	94.6% (95%CI: 85.1–98.9)	0.25
Agreement between pCLE and histopathological findings		94.6 %	0.88 (95%CI:0.747–1.000)*

\* Cohen kappa statistic; pCLE: probe-based confocal laser endomicroscopy; IM: intestinal metaplasia

**Table III.** pCLE vs. biopsies in detection of glands and goblet cells (analysis of 17 patients with intestinal metaplasia in both biopsies and pCLE). pCLE detected significantly more goblet cells.

	Biopsies	pCLE	P
No of glands detected (total)	250	278	
No. of glands per patient (median, range)	3 (1–87)	8 (4–95)	0.45
No. of detected goblet cells (total)	1,407	1,784	
No. of goblet cells per patient (median, range)	12 (3–659)	43 (7–676)	0.01

Therefore, patients after successful endoscopic treatment of BORN still need endoscopic surveillance. In contrast to patients

with naïve BE, the risk factors for recurrences of neoplasia or IM are not fully elucidated and, therefore, the appropriate intervals between endoscopies are still matter of discussion [30]. Nevertheless, it seems that the risk of recurrence is higher in patients with advanced initial histopathological diagnosis (e.g. cancer) compared to patients with less advanced stages (e.g. LGD) [7, 14]. Thus, surveillance endoscopies should be adhered to more frequently in patients with adenocarcinoma and less frequently in patients with an initial diagnosis of LGD. Surveillance endoscopy consists of careful inspection and of biopsies taken from any visible abnormality (lesion, new islands of tongues of metaplastic mucosa), from the neo-Z-line and from the esophageal neo-squamous epithelium (to rule out



buried glands). In cases of recurrence (visible segment of BE or neoplasia), another session of endoscopic treatment should be considered. In cases of persistent/recurrent IM within macroscopically normally appearing neo-Z-line, re-treatment is usually not indicated [14, 31, 32].

Confocal laser endomicroscopy is a relatively new method enabling real-time microscopic imaging. The currently available system for pCLE allows examination throughout the whole digestive system as the probe may be introduced through the working channel of a standard endoscope (esophagus, stomach, colon) or a cholangioscope (biliary tree, pancreatic duct) or through a needle for biopsy during endoscopic ultrasound. Confocal laser endomicroscopy may be useful either as a complementary tool to increase diagnostic yield of standard diagnostic methods or as a tool allowing replacement (full or partial) of current diagnostic methods.

Probe-based CLE reliably diagnoses IM in patients with BE [8-10] and is not inferior to biopsies in excluding BORN [33]. Two studies in patients with BE [9, 15] demonstrated that the use of pCLE may decrease the number of biopsies needed to diagnose neoplasia and that pCLE improved detection of HGD/early adenocarcinoma if added on HD-WLE. A combination of narrow band imaging, pCLE and HD-WLE resulted in an excellent sensitivity (100%) for diagnosis of HGD/adenocarcinoma [9]. Moreover, biopsies could be avoided in 60% of patients. Our recent study showed that pCLE is at least as effective as standard biopsies in terms of diagnostic accuracy in patients with esophageal/gastric macroscopically visible lesions [34]. Thus, the usefulness of pCLE in the assessment of patients with BE lies in improving the diagnostic yield for BORN and/or in reducing the number of biopsies (in patients with a visible esophageal lesion pCLE could even replace biopsies).

In this study we examined whether pCLE could also be useful in patients after successful endoscopic treatment of BORN. We demonstrated that pCLE may be useful in this indication because it was at least equally effective as biopsies in detecting persistent/recurrent IM and in excluding neoplasia. Among 20 patients with IM, pCLE diagnosed all of them while biopsies missed IM in 3 patients. So far, only one randomized trial assessed the role of pCLE in the assessment of residual BE during endoscopic treatment of BORN. The main outcome was the proportion of optimally managed patients (correctly indicated treatment of patients with residual IM/neoplasia and no treatment of patients without IM/neoplasia). The study concluded that complementary use of pCLE failed to increase the number of patients with optimal management [12]. However, there are several differences when interpreting results of these two studies: firstly we compared both pCLE and biopsies, but did not test whether pCLE could have improved the diagnostic yield of biopsies; secondly, we did not examine patients before achieving treatment success, but we included only patients who had successfully completed treatment of BORN; finally the image interpretation in our study was performed off-line (and not real-time), which could have influenced their "negative" result.

Unfortunately, due to a very low number of patients with recurrent neoplasia, we were unable to compare pCLE with biopsies in detecting recurrent neoplasia. This would have

been the most relevant endpoint from a clinical point of view. Nevertheless, in view of a very low rate of recurrent neoplasia after ER/RFA (2-7%), a study comparing pCLE and biopsies in detecting recurrent neoplasia is probably unrealistic, because it would require inclusion of a high number of patients (e.g. with 2% neoplastic recurrence rate, such a study would need to include 1,000 patients to find 20 with recurrent neoplasia). However, as pCLE reliably diagnoses BORN in patients with naïve BE, we may anticipate that CLE could also reliably diagnose recurrent neoplasia. Of note, the diagnosis (and subsequent re-RFA) of the only patient with recurrent LGD in our study was solely based on pCLE as biopsies were negative (Fig. 2).

Our findings may raise questions about their clinical significance because the real clinical impact of persistent/recurrent IM within a normal neo-Z-line remains unclear (in contrast to recurrent neoplasia or recurrent visible segment of BE with IM). Nevertheless, biopsies from normal neo-Z-line are recommended during surveillance endoscopies to detect IM, because eradication of IM is considered as an important target of endoscopic treatment of BORN [23, 27].

On the other hand, our study shows that pCLE is reliable in excluding recurrent neoplasia as well as buried glands beneath the neosquamous epithelium because pCLE did not show any false-positive result.

Our study also assessed how many glands and goblet cells were examined by pCLE compared to biopsies in patients with IM. Probe-based CLE detected significantly more goblet cells compared to biopsies. This result is not very surprising taking into account that biopsies were taken from 3-6 specific sites within the neo-Z-line but pCLE images were recorded from around the whole circumference of the neo-Z-line. We may therefore speculate, that pCLE could have a higher likelihood of detecting recurrent neoplasia.

The major drawback of pCLE is the high cost, which is significantly higher compared to histopathology (500 USD for pCLE vs. 150-200 USD for 5 biopsies) and unfortunately, pCLE is generally not reimbursed.

Our study has some limitations. First only a limited number of patients were included and consequently only one patient with recurrent neoplasia which did not permit the assessment of pCLE in diagnosing recurrent neoplasia. The limited number of patients with persistent/recurrent IM may also be responsible for surprisingly excellent results of pCLE (sensitivity and specificity 100%); with an increased number of patients, the results would have been probably more realistic. However, Kiesslich et al. [10] previously reported "close to perfect" sensitivity (98.1%) in diagnosing IM in patients with BE. Off-line assessment of pCLE images may also be considered as a limitation as the possibility of real-time diagnosis belongs to the principal advantage of pCLE.

## CONCLUSIONS

Our study shows that pCLE may be useful in patients undergoing endoscopic surveillance after endoscopic treatment of BORN because it is at least as effective as biopsies in detecting persistent/recurrent IM and in excluding recurrent neoplasia and buried glands. Due to the low number of

patients with recurrent neoplasia we were unable to compare pCLE with biopsies in diagnosing recurrent neoplasia. Nevertheless, we believe that this clinical setting might be another good indication for pCLE among already tested and proven indications.

**Conflicts of interest:** None to declare.

**Authors' contributions:** J.K.: data analysis, follow-up endoscopies with pCLE; M.K.: pathology–assessment of all pCLE, critical review of the manuscript; J. Maluskova: pathology–assessment of all histopathological slides, critical review of the manuscript; M.J: statistics, data analysis, critical review of the manuscript; Z.V: performing follow-up endoscopies with pCLE, critical review of the manuscript; J.S: critical review of the manuscript; J. Martinek: study design, performing follow-up endoscopies with pCLE, manuscript.

**Acknowledgements:** The study was supported by a grant from the Ministry of Health of the Czech Republic, No. 16-27648A. ClinTrial registration: NCT02922049.

## REFERENCES

1. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.061
2. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.034
3. Phoa KN, Pouw RE, Van Vilsteren FGI, et al. Remission of Barrett's Esophagus With Early Neoplasia 5 Years After Radiofrequency Ablation With Endoscopic Resection: A Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology* 2013;145:96-104. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.046
4. Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ, et al. Intestinal metaplasia recurs infrequently in patients successfully treated for Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:187-195. doi:10.1038/ajg.2012.413
5. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. *Gastroenterology* 2017;153:681-688.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.044
6. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30-50. doi:10.1038/ajg.2015.322
7. Cotton CC, Haidry R, Thrift AP, Lovat L, Shaheen NJ. Development of Evidence-Based Surveillance Intervals After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2018;155:316-326.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.011
8. Dunbar KB. Endomicroscopy in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:565-579. doi:10.1016/j.giec.2013.03.003
9. Sharma P, Meining AR, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;74:465-472. doi:10.1016/j.gie.2011.04.004
10. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:979-987. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.010
11. Pohl H, Rösch T, Vieth M, et al. Miniprobe confocal laser endomicroscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1648-1653. doi:10.1136/gut.2008.157461
12. Wallace MB, Crook JE, Saunders M, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of confocal laser endomicroscopy assessment of residual metaplasia after mucosal ablation or resection of GI neoplasia in Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;76:539-547.e1. doi:10.1016/j.gie.2012.05.004
13. Wallace M, Lauwers GY, Chen Y, et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2011;43:882-891. doi:10.1055/s-0030-1256632
14. Krajciova J, Janicko M, Falt P, et al. Radiofrequency Ablation in Patients with Barrett's Esophagus- related Neoplasia – Long-Term Outcomes in the Czech National Database. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28:149-155. doi:10.15403/jgld-174
15. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009;70:645-654. doi:10.1016/j.gie.2009.02.009
16. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007;11(50). doi:10.3310/hta11500
17. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *New Engl J Med* 2011;365:1375-1383. doi:10.1056/NEJMoa1103042
18. Martinek J, Benes M, Brandtl P, et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2008;40:711-716. doi:10.1055/s-2008-1077502
19. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. doi:10.1093/jnci/djr203
20. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523-1530. doi:10.1038/ajg.2010.171
21. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-398. doi:10.1016/j.gie.2007.07.019
22. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42. doi:10.1136/gutjnl-2013-305372
23. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49:191-198. doi:10.1055/s-0042-122140
24. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology* 2012;143:336-346. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.032
25. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2016;65:555-562. doi:10.1136/gutjnl-2015-309298

26. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1245–1255. doi:[10.1016/j.cgh.2013.03.039](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.039)
27. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *New Engl J Med* 2009;360:2277–2288. doi:[10.1056/NEJMoa0808145](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808145)
28. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, et al. Radiofrequency Ablation and Endoscopic Mucosal Resection for Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013;145:87–95. doi:[10.1053/j.gastro.2013.03.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.045)
29. Wolf WA, Pasricha S, Cotton C, et al. Incidence of Esophageal Adenocarcinoma and Causes of Mortality After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2015;149:1752–1961. e1. doi:[10.1053/j.gastro.2015.08.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.048)
30. Martinek J, Krajciova J. Barrett's: Does radiofrequency ablation reduce the need for a follow-up? *Endosc Int Open* 2019;7:E1483–E1486. doi:[10.1055/a-0996-8336](https://doi.org/10.1055/a-0996-8336)
31. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23–29. doi:[10.1016/j.cgh.2009.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.003)
32. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J of Gastrointest Surg* 2008;12:1627–1636. doi:[10.1007/s11605-008-0629-1](https://doi.org/10.1007/s11605-008-0629-1)
33. Bajbouj M, Vieth M, Rösch T, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy compared with standard four-quadrant biopsy for evaluation of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2010;42:435–440. doi:[10.1055/s-0029-1244194](https://doi.org/10.1055/s-0029-1244194)
34. Kollar M, Krajciova J, Prefertusova L, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy versus biopsies in the diagnostics of oesophageal and gastric lesions: A prospective, pathologist-blinded study. *United European Gastroenterol J* 2020;8:436–443. doi:[10.1177/2050640620904865](https://doi.org/10.1177/2050640620904865)

## Prospective Study

## Improved specimen adequacy using jumbo biopsy forceps in patients with Barrett's esophagus

Jan Martinek, Jana Maluskova, Magdalena Stefanova, Inna Tuckova, Stepan Suchanek, Zuzana Vackova, Jana Krajciova, Marek Kollar, Miroslav Zavoral, Julius Spicak

Jan Martinek, Zuzana Vackova, Jana Krajciova, Julius Spicak, Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, 14021 Prague, Czech Republic

Jan Martinek, Faculty of Medicine, University of Ostrava, 70103 Ostrava, Czech Republic

Jana Maluskova, Marek Kollar, Department of Pathology, IKEM, 14021 Prague, Czech Republic

Magdalena Stefanova, Department of Internal Medicine, Hospital "Na Frantisku", 11000 Prague, Czech Republic

Inna Tuckova, Department of Pathology, Central Military Hospital, 16902 Prague, Czech Republic

Stepan Suchanek, Miroslav Zavoral, Department of Medicine, Charles University, Military University Hospital, 16902 Prague, Czech Republic

**Author contributions:** Martinek J, Vackova Z, Zavoral M and Spicak J designed the research; Martinek J and Stefanova M performed endoscopic examinations; Martinek J, Suchanek S and Krajciova J performed statistical analyses; Vackova Z and Kollar M collected and analyzed data; Maluskova J and Tuckova I assessed biopsy specimens; Martinek J, Suchanek S, Vackova Z, Kollar M and Spicak J wrote the paper.

**Supported by** Czech Health Ministry, No. IGA NT/13636.

**Ethics approval:** The study was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Institute for Clinical and Experimental Medicine in Prague and by the Institutional Review Board of University Military Hospital in Prague.

**Clinical trial registration:** The study is registered at Czech Ministry of Health. The registration number is NT/13636.

**Informed consent:** All study participants provided informed written consent prior to study enrollment.

**Conflict-of-interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Data sharing:** No additional data are available.

**Open-Access:** This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Correspondence to: Jan Martinek, MD, PhD, AGAF, Associate Professor, Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1921, 14021 Prague, Czech Republic. [jan.martinek@volny.cz](mailto:jan.martinek@volny.cz)

Telephone: +420-26-1362617

Fax: +42-26-1362615

Received: November 17, 2014

Peer-review started: November 17, 2014

First decision: December 11, 2014

Revised: January 21, 2015

Accepted: February 11, 2015

Article in press: February 11, 2015

Published online: May 7, 2015

### Abstract

**AIM:** To assess the sampling quality of four different forceps (three large capacity and one jumbo) in patients with Barrett's esophagus.

**METHODS:** This was a prospective, single-blind study. A total of 37 patients with Barrett's esophagus were enrolled. Targeted or random biopsies with all four forceps were obtained from each patient using a diagnostic endoscope during a single endoscopy. The following forceps were tested: A: FB-220K disposable large capacity; B: BI01-D3-23 reusable large capacity; C: GBF-02-23-180 disposable large capacity; and jumbo: disposable Radial Jaw 4 jumbo. The primary outcome measurement was specimen adequacy, defined as a well-oriented biopsy sample 2 mm or greater with the presence of muscularis mucosa.

**RESULTS:** A total of 436 biopsy samples were analyzed. We found a significantly higher proportion of adequate biopsy samples with jumbo forceps (71%) ( $P < 0.001$  vs forceps A: 26%, forceps B: 17%, and forceps C: 18%). Biopsies with jumbo forceps had



the largest diameter (median 2.4 mm) ( $P < 0.001$  vs forceps A: 2 mm, forceps B: 1.6 mm, and forceps C: 2mm). There was a trend for higher diagnostic yield per biopsy with jumbo forceps (forceps A: 0.20, forceps B: 0.22, forceps C: 0.27, and jumbo: 0.28). No complications related to specimen sampling were observed with any of the four tested forceps.

**CONCLUSION:** Jumbo biopsy forceps, when used with a diagnostic endoscope, provide more adequate specimens as compared to large-capacity forceps in patients with Barrett's esophagus.

**Key words:** Barrett's esophagus; Barrett's esophagus-related neoplasia; Biopsy forceps; Jumbo forceps; Specimen adequacy

© **The Author(s) 2015.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core tip:** Good quality biopsy specimens are required for reliable diagnosis of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. It remains controversial whether the use of jumbo forceps provides an advantage over large-capacity forceps. We compared the sampling quality using four different biopsy forceps. Biopsies were obtained using a diagnostic endoscope during a single endoscopy. We found a significantly higher proportion of adequate biopsy samples with jumbo forceps as compared to the three large capacity forceps. Thus, jumbo biopsy forceps, when used with a diagnostic endoscope, provide more adequate specimen as compared to large-capacity forceps.

Martinek J, Maluskova J, Stefanova M, Tuckova I, Suchanek S, Vackova Z, Krajciova J, Kollar M, Zavoral M, Spicak J. Improved specimen adequacy using jumbo biopsy forceps in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2015; 21(17): 5328-5335 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i17/5328.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5328>

## INTRODUCTION

Barrett's esophagus (BE) is a precancerous lesion, and the patients with BE should be included in surveillance programs involving regular endoscopic examinations with biopsies. The aim of such surveillance is an early detection of intraepithelial neoplasia (IEN) or cancer<sup>[1]</sup>. If detected early, IEN or esophageal adenocarcinoma can completely be cured using endoscopic methods such as endoscopic resection and ablation. For patients with BE without IEN, a surveillance endoscopy with four-quadrant biopsies at 2-cm intervals performed every three to five years is commonly recommended, though it is not evidence based<sup>[2]</sup>. Despite the promising results of advanced imaging modalities with targeted biopsies<sup>[3]</sup>, a traditional protocol with random

biopsies is presently considered as the gold standard for BE surveillance<sup>[4]</sup>.

For biopsy, the choice of forceps has traditionally been among standard, large-capacity, or jumbo forceps. While the standard and large-capacity forceps are used with a standard diagnostic endoscope, the jumbo forceps are recommended for use with a therapeutic endoscope with a larger (3.2 mm) channel. However, the new Radial Jaw 4 (RJ4; Boston Scientific, Natick, MA, United States) jumbo forceps have been successfully tested with standard diagnostic endoscope<sup>[5-7]</sup>.

Most of the studies found jumbo forceps superior to standard or large capacity forceps in terms of specimen quality, adequacy, or diagnostic yield<sup>[5,6,8-10]</sup>. A recent study challenged the requirement for jumbo forceps over large-capacity forceps in patients with BE<sup>[11]</sup>. The authors found similar rates of adequate specimens with the large-capacity forceps (used with a diagnostic endoscope) when compared with the jumbo forceps (used with a therapeutic endoscope). The insufficient quality of biopsy specimen collected by jumbo forceps used with a therapeutic endoscope can be explained by the fact that maneuvering and taking biopsies from the esophagus with a larger therapeutic endoscope are more difficult as compared to a standard endoscope.

Here we present a study comparing the performances of three types of large-capacity forceps and one type of jumbo forceps (all forceps were used with a diagnostic endoscope) in terms of quality of biopsy specimen in patients with BE. We hypothesized that the use of jumbo forceps with a diagnostic endoscope provides more adequate specimens compared to large-capacity forceps.

## MATERIALS AND METHODS

The study was begun in January 2012 at the University Military Hospital in Prague, but later completed in the Institute for Clinical and Experimental Medicine in Prague, where the principal investigator moved in November 2012. The study was continued through March 2013. The study was approved by the institutional review boards of both institutions. Neither financial support nor any free commercial devices were received.

### Study design

This was a prospective clinical trial. Two experienced physicians performed all endoscopic examinations. They were not blinded because the four types of forceps are visually different; however, the two pathologists, who evaluated the histologic specimens, were blinded with respect to the type of forceps used. For collecting biopsy specimens, all four tested forceps were used in a random order in each patient (the order of the four tested forceps was provided in a sealed opaque envelope for each patient before starting the



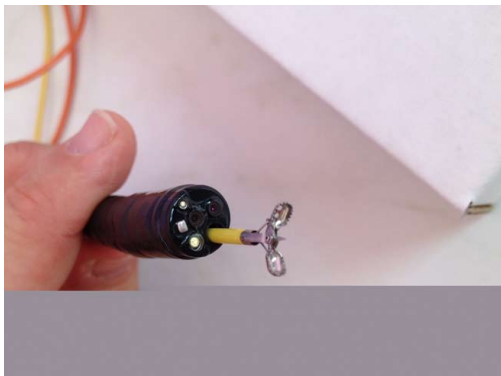


Figure 1 Easy passage of jumbo Radial Jaw 4 forceps through a 2.8 mm channel.

endoscopy).

### Patients

All consecutive patients examined in our department during the study period, with endoscopic finding of BE with a metaplastic segment longer than 2 cm, were invited to participate. Although a total of 51 patients matching the inclusion criteria were invited, 37 patients were finally enrolled in the study. All the participants provided informed written consent. Exclusion criteria include: inability to give informed consent, prominent or depressed macroscopically visible lesion (exception being the patients with flat lesions of type 0-IIb), an upper gastrointestinal endoscopy with biopsies two months prior to enrollment, esophagitis, previous diagnosis of esophageal carcinoma, previous endoscopic resection or ablation therapy, participation in another clinical trial, esophageal varices, and treatment with anticoagulants (the use of antiplatelet agents was permitted).

### Biopsy forceps

Following are the four different types of forceps (with spikes) used for this study: A: FB-220K large capacity disposable biopsy forceps (Olympus Corp., Tokyo, Japan) with an outer diameter of 2.45 mm; B: BI01-D3-23 large capacity reusable biopsy forceps (Medwork, GmbH, Höchststadt/Aisch, Germany) with an outer diameter of 2.3 mm; C: GBF-02-23-180 large capacity disposable biopsy forceps (Medi-Globe GmbH, Rosenheim, Germany) with an outer diameter of 2.3 mm; and jumbo: RJ4 disposable jumbo biopsy forceps with an outer diameter of 2.84 mm. The RJ4 jumbo forceps can safely be used with a standard diagnostic endoscope (Figure 1).

### Upper gastrointestinal endoscopy and biopsy protocol

All endoscopies were performed using a diagnostic endoscope (GIF FQ 260 Z, Olympus Corp., Tokyo, Japan). An intravenous sedation with midazolam (3-5 mg) was administered if judged necessary. BE was classified using the Prague C and M criteria. For

reliable detection of suspect areas or visible lesions, the whole esophagus was first flushed with water, followed by the careful examination with tri-modal imaging (autofluorescence, narrow-band imaging, high-resolution endoscopy).

According to the length of the Barrett's segment, the total number of biopsies was estimated and consequently, the approximate number of biopsies to be taken with each forceps was determined. For example, in a patient with BE C6M6, the total estimated number of biopsies was 16 (four biopsies each at 0 cm, 2 cm, 4 cm, and 6 cm). Therefore, four biopsies were taken by each of the tested forceps; the first set of four biopsies was taken with one forceps, followed by a second set of four biopsies taken with another forceps, etc.

In patients with a visible lesion (type 0-IIb) or mucosal irregularities, the targeted biopsies only were taken in separate containers. In patients without targeted biopsies, standard random four-quadrant biopsy samples according to the Seattle protocol were obtained for every 2 cm for the entire length of BE. Biopsies were started at the gastroesophageal junction and then continued proximally. Thus, we performed part of the Seattle protocol with each forceps in turn.

The specimens were collected in separate containers according to the type of forceps (every container contained specimens taken by only one type of forceps) and the level of esophagus.

The biopsies were taken using a "turn and suck" technique. After the esophageal mucosa was positioned in front of the endoscope, the forceps were opened, and the suction was applied. Thereafter, the forceps were closed, suction was revealed, and after the visual control, specimens were finally taken one at a time. The biopsy tissues were formalin fixed and processed for paraffin embedding. Specimens were not mounted before immersion fixation. Five-micron tissue sections were cut and stained with hematoxylin and eosin for histopathologic evaluation.

### Pathologic assessment

Two expert pathologists independently evaluated each sample and settled all discrepancies by consensus. For each biopsy specimen, the following data were collected: size including the largest diameter, deepest tissue layer present, and quality of specimen orientation. Good orientation was defined as having two or more tissue layers with correct depth order in linear fashion. The histopathologic diagnosis of each specimen was recorded along with the presence or the absence of intestinal metaplasia. Additionally, we also recorded the overall diagnosis for each patient based on the highest degree of intraepithelial neoplasia.

### Study outcomes

We used the same definition of the primary outcome as was used by Gonzalez *et al.*<sup>[11]</sup>, and the authors defined the primary outcome as the specimen adequacy for

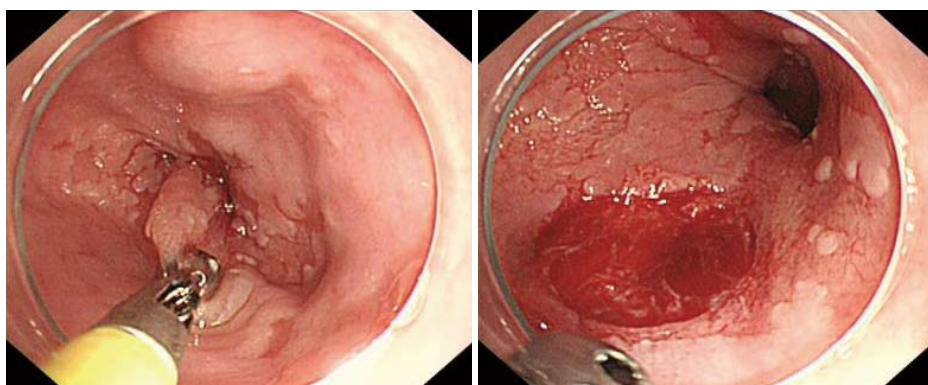


Figure 2 Esophageal biopsy with jumbo Radial Jaw 4 forceps and a large defect after the biopsy, without bleeding.

Table 1 Principal results of the study <i>n</i> (%)						
Variable	Total ( <i>n</i> = 436)	Forceps type				Jumbo ( <i>n</i> = 92)
		Large-capacity				
		A ( <i>n</i> = 121)	B ( <i>n</i> = 115)	C ( <i>n</i> = 108)		
Adequate specimen	136 (31)	32 (26)	20 (17)	19 (18)	65 (71) <sup>b,d,f</sup>	
Median size, mm	2	2	1.6	2 <sup>a</sup>	2.4 <sup>b,d,f</sup>	
Muscularis mucosa present	205 (47)	54 (45) <sup>a</sup>	26 (23)	51 (47) <sup>a</sup>	74 (80) <sup>b,d,f</sup>	
Good orientation	269 (62)	74 (61) <sup>b</sup>	51 (44)	73 (66) <sup>b</sup>	71 (77) <sup>d</sup>	

<sup>b</sup>*P* < 0.001 vs A; <sup>d</sup>*P* < 0.001 vs B; <sup>f</sup>*P* < 0.001 vs C; <sup>a</sup>*P* < 0.005 vs B; <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs B.

histologic assessment; an adequate biopsy sample was defined *a priori* as a well-oriented specimen of 2 mm or greater diameter with at least the presence of muscularis mucosa. Secondary outcomes included detection of intestinal metaplasia and/or intraepithelial neoplasia (diagnostic yield) and adverse events.

### Statistical analysis

Data are presented as mean ± SD or median with ranges or appropriate percentiles. The four forceps were compared by performing the overall Fisher's exact tests for categorical data, analysis of variance for normally distributed data, and Kruskal-Wallis tests for non-normally distributed data. Normality was assessed by the Skewness-Kurtosis test. If the overall testing showed a significant difference among groups (*P* < 0.05), then pair-wise comparisons between groups were performed by using the Fisher's exact test and Wilcoxon rank-sum test with Bonferroni correction for multiple comparisons (*n* = 6, statistical significance for pair-wise comparisons was defined as *P* < 0.008). Overall diagnostic yield (per biopsy analysis) was calculated as the number of biopsy samples with IEN divided by the total number of biopsy specimens obtained with the respective forceps.

In this study, at least 90 biopsies were taken by

each forceps for detecting 15% difference between any two forceps in main outcome parameter (specimen adequacy) with study power of 80% and overall significance level of *P* < 0.05.

## RESULTS

### Patients and endoscopy

A total of 37 patients with a median age of 61 years (range: 27-72 years, male: 31, female: 6) were enrolled in the study. The median length of BE segment was 6 cm (range: 2-12 cm). All endoscopies were performed as an outpatient procedure without adverse events such as bleeding or perforations, and the patients did not experience any delayed complications such as bleeding. All minor bleedings after biopsies resolved spontaneously. Patients did not complain of any pain or increased discomfort during or after the procedure.

Neither of the endoscopists experienced any problems getting through the diagnostic channel with the jumbo RJ4 forceps; there was sufficient space around the forceps (Figure 1). One issue we found while taking the biopsies with jumbo forceps was that often, large mucosal defects were created in the esophagus, even though clinically the patients did not come to harm (Figure 2).

### Quality of biopsy specimens

Table 1 and Figure 3 present the summaries of the principal results. A total of 436 biopsies were taken; this represents on average 11.8 biopsies per patient (range: 4-25).

More than two-thirds of biopsies taken with jumbo forceps, were adequate (71%), which was significantly more compared to the large-capacity forceps (*P* < 0.001). Muscularis mucosae were present in 80% of the samples obtained by jumbo forceps. We obtained significantly larger specimens (2.4 mm) using the jumbo forceps (*P* < 0.001 vs large-capacity forceps). Specimens taken with jumbo forceps and large-capacity forceps A and C were well-oriented in 60%-70% of samples, whereas 66% of specimens

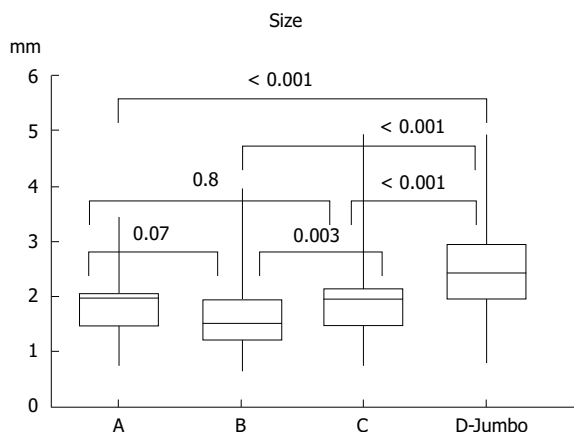


Figure 3 Specimen sizes obtained with large-capacity (A-D) and jumbo forceps. Box-Whisker plot.

obtained with forceps B were not well-oriented. Figure 4 presents the photomicrographs of adequate and inadequate biopsy samples.

**Detection of intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia, and diagnostic yield**

Intestinal metaplasia was detected in all patients, but not in all (89%) biopsy specimens. Thirteen patients (35%) had BE without IEN, whereas low-grade IEN was detected in 20 (54%) and high-grade IEN was detected in four patients (11%). Despite the trend for a higher diagnostic yield with jumbo forceps, we did not find any significant differences in detecting intestinal metaplasia or IEN among the four studied forceps (Table 2).

**DISCUSSION**

In this study, we obtained a significantly higher proportion of adequate biopsy samples with jumbo RJ4 forceps as compared to the biopsy specimens obtained with the other three large-capacity forceps. Larger specimens containing muscularis mucosae (in 80% of samples) were obtained using the jumbo forceps; among the collected specimens, 77% were well-oriented. We chose a percentage of adequate specimens defined *a priori* as the main outcome parameter, similar to other studies comparing standard, large-capacity, and jumbo (RJ4) forceps<sup>[11]</sup>. Surprisingly, in this study, the authors found that standard or large-capacity forceps produced adequate specimens in 38% and 32% of samples, respectively, which were significantly more than the samples collected with RJ4 jumbo forceps used with a therapeutic endoscope (25%). The specimens obtained with jumbo forceps had the largest diameter but the lowest proportion of well-oriented specimens (44%)<sup>[11]</sup>.

Many other studies have reported that jumbo forceps collect superior quality biopsy specimens compared to standard or large-capacity forceps<sup>[5,6,8-10]</sup>. Jumbo forceps (RJ4) is superior than other types

Table 2 Detection of intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia n (%)

Variable	Total (n = 436)	Forceps type			
		Large-capacity			Jumbo (n = 92)
		A (n = 121)	B (n = 115)	C (n = 108)	
Intestinal metaplasia	386 (89)	103 (85)	99 (86)	98 (91)	86 (93)
No IEN	332 (76)	97 (80)	90 (78)	79 (73)	66 (72)
Low-grade IEN	91 (21)	22 (18)	22 (19)	26 (24)	21 (23)
High-grade IEN	13 (3)	2 (2)	3 (3)	3 (3)	5 (5)
Diagnostic yield (per biopsy)	0.24	0.20	0.22	0.27	0.28

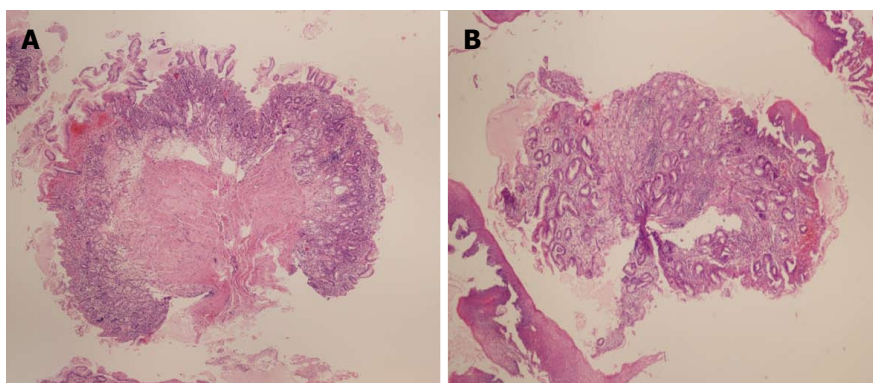
IEN: Intraepithelial neoplasia.

of forceps in terms of the followings factors: (1) in obtaining adequate surveillance biopsies in patients with inflammatory bowel disease<sup>[8]</sup>; (2) in obtaining accurate diagnosis of submucosal lesion<sup>[6]</sup>; (3) in removing small, sessile colorectal polyps<sup>[9]</sup>; and (4) in tissue acquisition in patients with BE<sup>[5,10]</sup>. In the study by Komanduri *et al*<sup>[5]</sup>, RJ4 jumbo forceps provided 79% adequate samples and large-capacity forceps collected 16% of adequate samples.

Similar to our study, there have been two other studies<sup>[5,11]</sup> comparing the performance of RJ4 jumbo forceps with other forceps; however, different types of endoscopes were used for biopsies with jumbo forceps. As with the present study, Komanduri *et al*<sup>[5]</sup> studied the performance of RJ4 jumbo forceps with a standard diagnostic endoscope (channel 2.8 mm) and obtained 79% adequate samples. On the other hand, Gonzalez *et al*<sup>[11]</sup> examined RJ4 jumbo forceps with a therapeutic endoscope with a larger channel (3.2 mm), but obtained only 25% adequate samples. Manipulation and maneuvering with a therapeutic endoscope in the esophagus is difficult compared to a standard endoscope. The "turn and suck technique" requires directing the tip of the endoscope against the esophageal wall in an appropriate angle; for a therapeutic endoscope, such alignment is more problematic. This might explain the higher percentage of biopsy specimens with an improper orientation (and consequently the low percentage of adequate samples) in the study by Gonzalez *et al*<sup>[11]</sup>.

Jumbo forceps have traditionally been recommended for use with therapeutic endoscopes, which was the basis of the original Seattle biopsy protocol<sup>[12]</sup>. However, similar to our study, there are two other reports where the authors also used RJ4 jumbo forceps successfully with a standard diagnostic endoscope<sup>[5-6]</sup>, and we, like others, did not experience any difficulties in introducing the jumbo forceps through the smaller channel.

The main aim of the surveillance of patients with BE is the early detection of IEN or esophageal



**Figure 4 Specimen orientation.** Hematoxylin and eosin-stained examples of an adequate, well-oriented specimen (A) and an inadequate specimen due to the bad orientation (B).

adenocarcinoma, allowing less-invasive endoscopic treatment. Although any benefit has yet to be demonstrated in a randomized control trial (one is underway in the UK at this time), endoscopic surveillance is recommended. Nevertheless, several studies have suggested that patients with BE who undergo surveillance benefit from early-stage cancer diagnosis and improved survival<sup>[13-15]</sup>; however, no association was found between reduced risk of death from esophageal adenocarcinoma and endoscopic surveillance<sup>[16]</sup>.

The surveillance of patients with BE is still based on random four-quadrant biopsies every 1-2 cm with large-capacity forceps performed every 3-5 years<sup>[2]</sup>. Although the type of forceps undoubtedly influences specimen adequacy, a majority of available guidelines do not recommend any particular type of forceps to be used for surveillance biopsies<sup>[1,4,17]</sup>. The random biopsy protocol is time consuming, and an increasing length of BE segment decreases physician adherence to the protocol<sup>[18]</sup>. Therefore, multiple modern advanced imaging modalities (*e.g.*, narrow-band imaging) have been developed and tested to allow targeted biopsy strategies, which have been shown to increase the diagnostic yield of BE neoplasia<sup>[3,19]</sup>. Despite these results, a random biopsy protocol still remains the gold standard of care with patients with BE, and all recent guidelines recommend strict adherence to this protocol.

The key question is whether a more adequate biopsy specimen increases the detection of IEN. Komanduri *et al.*<sup>[5]</sup> demonstrated that the use of RJ4 jumbo forceps improved the detection of IEN. Gonzalez *et al.*<sup>[11]</sup> did not compare the diagnostic yields of three types of forceps (every patient underwent biopsy with only one type of forceps). Our study was not primarily designed to compare the diagnostic yield among the tested forceps. At present, there is no clear evidence to establish that improving specimen adequacy increases detection of IEN. Although not evidence based, a more adequate specimen is likely to yield better diagnostic accuracy. Larger-sized specimens provide a larger surface area for examination, which might lead to an

increased likelihood in detecting neoplastic changes.

Specimen adequacy is also an important issue in patients undergoing post-radiofrequency ablation surveillance. One study (with large-capacity forceps) demonstrated insufficient specimen adequacy, as a majority of samples did not contain subepithelial structures<sup>[20]</sup>. The second study (with jumbo forceps) found that almost 80% of samples were adequate for evaluation of subsquamous buried glands<sup>[21]</sup>. These results also suggest a superiority of jumbo forceps in patients undergoing esophageal biopsy.

There have been concerns about the safety of using a jumbo forceps. A large proportion of patients (35%) experienced significant bleeding after biopsy with jumbo forceps for subepithelial lesions<sup>[6]</sup>. However, in patients with BE, neither severe bleeding nor other serious adverse events have been reported with jumbo forceps<sup>[5,11,12]</sup>. In our study, none of the patients experienced any significant bleeding after any biopsy nor any other adverse events. There is only one published case report of severe life-threatening bleeding following BE surveillance biopsies so far; the report did not mention the type of the forceps used<sup>[22]</sup>.

The current study has several limitations. Firstly, we investigated specimen adequacy as a primary endpoint and diagnostic yield as a secondary outcome. Second, there was a selection bias; we detected a high proportion of patients with IEN (both low and high grade IEN; 65%). Our department is a referral center providing endoscopic treatment for patients with BE; hence, this explains higher percentage of patients with IEN as compared to other studies (19%<sup>[5]</sup>, 40%<sup>[11]</sup>, and 49%<sup>[19]</sup>). In addition, the use of tri-modal endoscopy with targeted biopsies (in some patients) may also explain the higher frequency of IEN detection. However, the selection bias did not influence our primary endpoint in any way. Third, the endoscopists were not blinded with respect to forceps (all forceps are visually different).

In summary, to obtain diagnostically adequate biopsy specimens in patients with BE, the jumbo biopsy forceps, when used with a standard diagnostic



endoscope, showed superior performance compared to the other three studied large-capacity forceps.

## COMMENTS

### Background

Barrett's esophagus (BE) is defined as the replacement of distal esophageal squamous mucosa with metaplastic columnar epithelium. Patients with BE have an increased risk of esophageal adenocarcinoma. Therefore, most guidelines recommend surveillance endoscopy every 2-5 years with targeted and random esophageal biopsies to detect early neoplastic lesions (intraepithelial neoplasia or early cancer). If detected early, esophageal neoplasia can be managed endoscopically.

### Research frontiers

Tissue sampling in patients with BE should be performed by using jumbo or large-capacity biopsy forceps. A majority of studies found an advantage of jumbo forceps compared to large-capacity or standard forceps with regard to specimen adequacy. However, the advantage of jumbo forceps has recently been challenged, especially due to improper orientation of specimens. Therefore, we tested the hypothesis that jumbo Radial Jaw 4 (RJ4) forceps, if used with a standard diagnostic endoscope, provide more adequate specimens compared to large-capacity forceps.

### Innovations and breakthroughs

The authors found that jumbo RJ4 forceps achieved adequate specimen in 71% of samples. On the other hand, three types of large-capacity forceps achieved adequate specimen in only 17%-26% of samples. There was a trend for higher diagnostic yield with jumbo forceps.

### Applications

Based on these findings, the present study recommend the use of RJ4 jumbo forceps for surveillance endoscopy in patients with BE. Further studies should investigate whether better specimen adequacy implies improved detection of intraepithelial neoplasia.

### Terminology

Specimen adequacy was defined as a well-oriented biopsy sample 2 mm or greater with the presence of muscularis mucosa.

### Peer-review

The authors compared four different forceps for retrieving biopsies from patients with BE. The study appears to be well designed and conducted, and the article is clearly presented.

## REFERENCES

- 1 **Spechler SJ**, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; **140**: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
- 2 **Evans JA**, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Malpas PM, Maple JT, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf RN, Shergill A, Dornitz JA, Cash BD. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; **76**: 1087-1094 [PMID: 23164510 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.004]
- 3 **Canto MI**, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, Woods K, Almario JA, Schell U, Goldblum J, Maitra A, Montgomery E, Kiesslich R. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; **79**: 211-221 [PMID: 24219822 DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.020]
- 4 **Fitzgerald RC**, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyrtzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; **63**: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
- 5 **Komanduri S**, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009; **70**: 1072-8.e1 [PMID: 19595312 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.009]
- 6 **Buscaglia JM**, Nagula S, Jayaraman V, Robbins DH, Vadada D, Gross SA, DiMaio CJ, Pais S, Patel K, Sejpal DV, Kim MK. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc* 2012; **75**: 1147-1152 [PMID: 22425270 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.032]
- 7 **Korst RJ**, Santana-Joseph S, Rutledge JR, Antler A, Bethala V, DeLillo A, Kutner D, Lee BE, Pazwash H, Pittman RH, Rahmin M, Rubinoff M. Patterns of recurrent and persistent intestinal metaplasia after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **145**: 1529-1534 [PMID: 23219501 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.016]
- 8 **Elmunzer BJ**, Higgins PD, Kwon YM, Golembeski C, Greenson JK, Korsnes SJ, Elta GH. Jumbo forceps are superior to standard large-capacity forceps in obtaining diagnostically adequate inflammatory bowel disease surveillance biopsy specimens. *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 273-278; quiz 334, 336 [PMID: 18155204 DOI: 10.1016/j.gie.2007.11.023]
- 9 **Draganov PV**, Chang MN, Alkhasawneh A, Dixon LR, Lieb J, Moshiree B, Polyak S, Sultan S, Collins D, Suman A, Valentine JF, Wagh MS, Habashi SL, Forsmark CE. Randomized, controlled trial of standard, large-capacity versus jumbo biopsy forceps for polypectomy of small, sessile, colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2012; **75**: 118-126 [PMID: 22196811 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.019]
- 10 **Falk GW**, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; **49**: 170-176 [PMID: 9925694 DOI: 10.1016/S0016-5107(99)70482-7]
- 11 **Gonzalez S**, Yu WM, Smith MS, Slack KN, Rotterdam H, Abrams JA, Lightdale CJ. Randomized comparison of 3 different-sized biopsy forceps for quality of sampling in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; **72**: 935-940 [PMID: 21034895 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.035]
- 12 **Levine DS**, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1152-1157 [PMID: 10811320 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02002.x]
- 13 **Wong T**, Tian J, Nagar AB. Barrett's surveillance identifies patients with early esophageal adenocarcinoma. *Am J Med* 2010; **123**: 462-467 [PMID: 20399324 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.10.013]
- 14 **Corley DA**, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; **122**: 633-640 [PMID: 11874995 DOI: 10.1053/gast.2002.31879]
- 15 **Fitzgerald RC**, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJ, Burnham WR. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 1892-1898 [PMID: 11575441 DOI: 10.1023/A:1010678913481]
- 16 **Corley DA**, Mehtani K, Quesenberry C, Zhao W, de Boer J, Weiss NS. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. *Gastroenterology* 2013; **145**: 312-319.e1 [PMID: 23673354 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.004]
- 17 **Schafer TW**, Hollis-Perry KM, Mondragon RM, Brann OS. An observer-blinded, prospective, randomized comparison of forceps for endoscopic esophageal biopsy. *Gastrointest Endosc* 2002; **55**: 192-196 [PMID: 11818921 DOI: 10.1067/mge.2002.121225]
- 18 **Abrams JA**, Kapel RC, Lindberg GM, Saboorian MH, Genta RM, Neugut AI, Lightdale CJ. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 736-742; quiz 710 [PMID: 19268726 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.027]
- 19 **Sharma P**, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, Singh M, Hall M, Mathur SC, Wani SB, Hoffman B, Gaddam

- S, Fockens P, Bergman JJ. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; **62**: 15-21 [PMID: 22315471 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300962]
- 20 **Gupta N**, Mathur SC, Dumot JA, Singh V, Gaddam S, Wani SB, Bansal A, Rastogi A, Goldblum JR, Sharma P. Adequacy of esophageal squamous mucosa specimens obtained during endoscopy: are standard biopsies sufficient for postablation surveillance in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2012; **75**: 11-18 [PMID: 21907985 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.040]
- 21 **Shaheen NJ**, Peery AF, Overholt BF, Lightdale CJ, Chak A, Wang KK, Hawes RH, Fleischer DE, Goldblum JR. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; **72**: 490-496.e1 [PMID: 20598302 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.010]
- 22 **Mannath J**, Subramanian V, Kaye PV, Ragunath K. Life-threatening bleeding following Barrett's surveillance biopsies. *Endoscopy* 2010; **42** Suppl 2: E211-E212 [PMID: 20845277 DOI: 10.1055/s-0030-1255717]

**P- Reviewer:** Brusselsaers N **S- Editor:** Ma YJ **L- Editor:** AmEditor  
**E- Editor:** Wang CH





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>

<http://www.wjgnet.com>




ISSN 1007-9327



9 771007 932045

# Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety

Martinek Jan<sup>1,9,10</sup>  · Svecova Hana<sup>1</sup> · Vackova Zuzana<sup>1</sup> · Dolezel Radek<sup>2</sup> · Ngo Ondrej<sup>3</sup> · Krajciová Jana<sup>1</sup> · Kieslichova Eva<sup>4</sup> · Janousek Radim<sup>5</sup> · Pazdro Alexander<sup>6</sup> · Harustiak Tomas<sup>6</sup> · Zdrhova Lucie<sup>7</sup> · Loudova Pavla<sup>8</sup> · Stirand Petr<sup>1</sup> · Spicak Julius<sup>1</sup>

Received: 17 January 2017 / Accepted: 31 July 2017  
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

## Abstract

**Background and aims** Per-oral endoscopic myotomy (POEM) is becoming a standard treatment for achalasia. Long-term efficacy and the rate of post-POEM reflux should be further investigated. The main aim of this study was to analyze safety and mid-term (12 and 24 months) clinical outcomes of POEM.

**Methods** Data on single tertiary center procedures were collected prospectively. The primary outcome was treatment success defined as an Eckardt score < 3 at 12 and

24 months. A total of 155 consecutive patients with achalasia underwent POEM; 133 patients were included into the analysis (22 patients will be analyzed separately as part of a multicenter randomized clinical trial).

**Results** POEM was successfully completed in 132 (99.2%) patients, and the mean length of the procedure was 69.8 min (range 31–136). One patient underwent a drainage for pleural effusion; no other serious adverse events occurred. Treatment success at 3, 12, and 24 months was observed in 95.5% (CI 89.6–98.1), 93.4% (86.5–96.8), and 84.0% (71.4–91.4) of patients, respectively. A total of 11 patients (8.3%) reported initial treatment failure ( $n = 5$ ) or later recurrence ( $n = 6$ ). The majority of relapses occurred in patients with achalasia type I (16.7 vs. 1.1% achalasia type II vs. 0% achalasia type III;  $p < 0.05$ ). At 12 months, post-POEM reflux symptoms were present in 29.7% of patients. At 3 months, mild reflux esophagitis was diagnosed in 37.6% of patients, and pathological gastroesophageal reflux was detected in 41.5% of patients. A total of 37.8% of patients had been treated with a proton pump inhibitor.

**Conclusion** POEM resulted in greater than 90% treatment success at 12 months which tends to decrease to 84% after 2 years. More than one-third of the patients had mild reflux symptoms and/or mild esophagitis.

✉ Martinek Jan  
jan.martinek@volny.cz

<sup>1</sup> Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, IKEM, Videnska 1921, 140 21 Prague 4, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Surgery, Charles University, Military University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup> Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, IKEM, Prague, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Radiology, IKEM, Prague, Czech Republic

<sup>6</sup> 3rd Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Plzen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>8</sup> Department of Gastroenterology, Hospital Kolin, Kolin, Czech Republic

<sup>9</sup> Institute of Physiology, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>10</sup> Faculty of Medicine, Ostrava University, Ostrava, Czech Republic

**Keywords** Per-oral endoscopic myotomy · Achalasia · Gastroesophageal reflux

## Abbreviations

HRM High-resolution manometry  
EGJ Esophagogastric junction  
IRP Integrated relaxation pressure  
LES Lower esophageal sphincter  
LHM Laparoscopic Heller myotomy



PD	Pneumatic dilatation
POEM	Per-oral endoscopic myotomy
TBE	Timed barium esophagogram
QoL	Quality of life

Achalasia is an esophageal motility disorder characterized by a loss of inhibitory neurons resulting in failure of adequate relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and disturbed esophageal peristalsis. At present, there is no curative treatment available and all treatments are regarded as symptomatic. Their aim is to alleviate the EGJ obstruction and to improve the passage of solids and liquids through the esophagogastric junction (EGJ). The traditional treatments include endoscopic methods [botulinum toxin, pneumatic dilatation (PD)] and laparoscopic Heller myotomy (LHM).

Per-oral endoscopic myotomy (POEM) is a new endoscopic method for treatment of achalasia. The first POEM was performed by Prof. H. Inoue in August 2008 and the first case-series was published in 2010 [1, 2]. Since then, several studies reported excellent short-term efficacy with a treatment success in more than 90% of patients [3–6]. The procedure has an outstanding safety profile with so far no published fatalities; severe adverse events are rare [7, 8].

The long-term effectiveness of POEM is not well known yet and randomized trials comparing POEM with other established methods for achalasia treatment are under way. Preliminary data suggest the clinical effectiveness is comparable to that of LHM and the efficacy of POEM may be durable [8–10]. However, the recent study investigated treatment results in 80 patients who underwent POEM and were followed up for at least 2 years. The authors found that the long-term success rate of POEM might be lower than previously expected, reaching 78% [11].

The development of post-POEM reflux is another unresolved question. In contrast to LHM, POEM is not accompanied with an anti-reflux procedure. Post-POEM reflux is reported in more patients in the western series compared to the Asian [7, 9–12]. The overall rate of post-POEM reflux seems comparable to that after LHM despite the lack of an anti-reflux procedure [12].

At present, POEM is increasingly considered a standard procedure for esophageal achalasia despite both the lack of long-term data, and the absence of results of randomized studies comparing POEM with other standard treatments. The number of POEM centers is steadily increasing worldwide and some of them consider POEM as their first-line therapy [13]. Nevertheless, there is still the need to confirm the long-term efficacy and safety.

The aim of the present analysis is to report single-center results of POEM. We analyzed the treatment success (defined as an Eckardt score <3) at 3 months (short-term

efficacy) and at 12 and 24 months (mid-term efficacy) as the primary outcomes. Secondary outcomes were post-POEM reflux, Eyspach–Williams Quality of Life score (QoL), safety, objective parameters and a learning curve.

## Methods

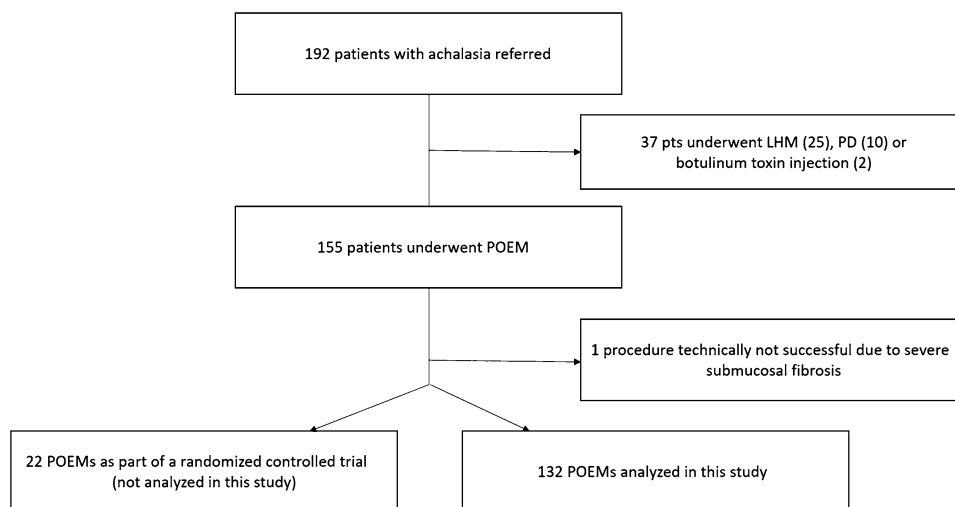
This is an analysis of prospectively collected data of patients undergoing POEM in our institution between December 2012 and July 2016. The protocol was approved by the Czech Ministry of Health and by the local Ethical committee. Before starting the POEM program, the endoscopist (JM) underwent training on in vivo animal models (10 pigs) and observed 10 procedures performed by an expert. After 80 procedures, the second endoscopist started to perform POEM after adequate training which consisted of observing 50 procedures done by the first endoscopist and of adequate animal training ( $n = 10$  pigs). In addition, the first 4 procedures were supervised by the first endoscopist. Both endoscopists are certified gastroenterologists and very experienced in the field of therapeutic endoscopy—they are familiar with ERCP, EUS and endoscopic submucosal dissections. Moreover, they have gained experimental experience in some NOTES procedures (e.g., ovariectomy, cholecystectomy).

## Patients

Between December 2012 and July 2016, a total of 192 patients with achalasia were referred to our center. Among those, a total of 155 patients underwent POEM. Twenty-two patients underwent POEM within a randomized trial comparing POEM with LHM (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01601678) and were not included into the current analysis. The remaining patients ( $n = 133$ ) were included into the current analysis (Fig. 1).

The diagnosis had to be made by upper GI endoscopy, high-resolution manometry (HRM, Chicago classification was used for diagnosis of achalasia) and timed barium esophagogram (TBE). The inclusion criteria were as follows: symptomatic (Eckardt score > 3) achalasia (or Jackhammer esophagus); age  $\geq 18$  years, and a signed informed consent form. We included patients with all types of achalasia; patients with advanced achalasia were not excluded. We did not include patients with large (more than 2 cm) epiphrenic diverticulas. In patients after botulinum toxin injection or PD, a span of 3–6 months was required before POEM. All patients who underwent POEM after failed LHM had to have at least 12 months between the two procedures. Prior to the procedure, we assessed an Eckardt score (consisting of dysphagia (0–3), chest pain (0–3), regurgitation (0–3) and weight loss (0–3); total score

**Fig. 1** Flow chart of patients who underwent POEM at our institution



varies between 0 and 12), reflux symptoms (heartburn and acid regurgitation), treatment with antacids/antisecretory drugs, and the patients filled in an Eyspach–Williams QoL questionnaire [14].

## Procedure

All patients were admitted to our Hospital one day before POEM and upper GI gastroscopy was performed to clean the esophagus from all food residues, if necessary.

Before POEM, all patients were given intravenous antibiotics (Ceftriaxone 2 gr i.v. and metronidazole 500 mg i.v.) and a proton pump inhibitor. Ceftriaxone and the proton pump inhibitor i.v. were also administered on the first postoperative day (POD 1).

For all procedures, we used a standard high definition endoscope (Olympus, Tokyo, Japan) with a transparent dissecting cap (MH 588, Olympus, Tokyo, Japan) and CO<sub>2</sub> insufflation. POEM was performed under general anesthesia according to the original Inoue's technique [2]. After the submucosal injection 12–15 cm above the GE junction at the 2–3 o'clock position, the mucosal incision was performed using a triangle knife. Consequently, we created a submucosal tunnel extending 3 cm below the EGJ. Then we cut both, the circular and longitudinal muscle layers starting 3 cm below the incision. Sometimes, it was not necessary to cut the longitudinal muscle layer as it often easily disrupts itself after the circular muscle is myotomized. The completeness of myotomy was evaluated subjectively by an assessment of the free passage of the endoscope through the GE junction. Finally, the access site was closed by endoclips.

In 8 patients (6%), we performed a posterior myotomy, as these patients had their POEM after a failed LHM ( $n = 6$ ) or due to anatomical reasons (esophageal diverticula).

## Perioperative care

On POD 1, all patients underwent an esophagogram to exclude a leak. The first 80 patients also underwent upper GI endoscopy; at present, we perform endoscopy only if necessary (leak on esophagogram). Afterwards, the patients were allowed to drink and, starting on POD2, to eat mushy foods. The patients were advised to return to their standard diet within 3–5 days after POEM depending on individual tolerance. The majority of patients were discharged on POD 2; nowadays, the patients are usually discharged on POD 1. All patients were given a PPI (esomeprazole 1 × 40 mg, if necessary, 2 × 40 mg or equivalent dose of rabeprazole) for 30 days and subsequently on demand basis. At 3 months, treatment with a PPI was driven individually according to the results of endoscopy and pH monitoring. Blood was drawn before and on POD 1, to assess white blood cell (WBC) count and CRP levels.

## Follow-up

Three months after POEM, the Eckardt score, reflux symptoms (heartburn), QoL, and treatment with antisecretory drugs were assessed. Upper GI endoscopy, TBE, HRM, and 24-h pH-metry were performed in all patients (even in patients with esophagitis on endoscopy). Of note, at the time of this analysis, however, not all patients had completed the 3-month examinations. At 3 months, all symptoms (dysphagia, heartburn, etc.) and QoL were assessed in person.

The length of the contrast column on TBE was measured from the esophagogastric junction to the highest level of continuous contrast. The width of the column was calculated as the mean value from 3 measurements: the longest width, the shortest width, and the intermediate width seen on each esophagogram.

Further visits were scheduled at 6, 12, and 24 months when we assessed the Eckardt score, reflux symptoms, QoL score, and treatment with antisecretory drugs. If a patient could not come to our department, data were obtained using phone interviews. Additional examinations were performed only if there was a clinical indication. All patients will be followed up beyond 3 years.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using software STATA 13.1. Continuous data are presented as means with standard deviation (SD) or ranges or as medians with interquartile ranges (IQR); categorical data are reported as counts and percentages with confidence intervals. Differences between pre- and post-POEM values were tested with Student's *t* test or Wilcoxon's test for paired data (continuous variables). Fisher's exact test was used in the analysis of qualitative variables. A Kaplan–Meier curve was used to visualize persistence of clinical success. A logistic regression analysis was performed to study factors associated with post-POEM reflux esophagitis. Descriptive statistics were used to study factors associated with recurrence. Assessment of the learning curve was performed for the first endoscopist only by using Joinpoint regression analysis. Two-sided *P* values less than 0.05 were considered significant.

## Results

### Patients' characteristics and the procedure

The baseline characteristics are shown in Table 1. The mean follow-up after POEM was 19 months (range

2–41). A total of 133 patients underwent POEM, and all but one procedure was successfully accomplished. That one procedure could not be completed due to severe post-radiation submucosal fibrosis. In 35 patients who underwent another therapy prior to POEM (botulinum toxin, PD or LHM), the median time between the last treatment, which had failed, and POEM was 23 months (range 3–480 months). The results with regard to the POEM procedure are displayed in Table 2. A total of 108 (82%) procedures were performed without any adverse events and 24 procedures (18%) were encountered with usually minor (intraoperative) adverse events, such as inadvertent mucosal injuries, minor periprocedural bleeding, subcutaneous emphysema, fever, etc. One patient had to undergo post-POEM drainage of pleural cavity, due to pleural effusion (the content was slightly hemorrhagic, and it was likely that delayed hemorrhage through the submucosal tunnel occurred), this patient received prolonged treatment with antibiotics and was discharged 15 days after POEM. This complication was classified as Clavien–Dindo IIIa. All remaining adverse events were classified as Clavien–Dindo I.

We successfully closed the incision in all patients with endoclips. In 2 patients, we added 1–2 endoclips during a control endoscopy on POD 1. A submucosal leak was detected in one patient; a male who had been kept on nil per-mouth for an additional day. Inadvertent mucosal injuries occurred in 8 patients (6%) and were closed by clips ( $n = 1$ ) or healed spontaneously ( $n = 7$ ).

The CRP level increased from a mean of 3.5 mg/L (SD 5.4) before POEM to 58.9 mg/L (SD 40) on POD 1;  $p < 0.001$ . The mean WBC count was 7.6 (SD 1.9) before POEM and 11.1 (SD 2.1) on POD 1;  $p < 0.001$ .

**Table 1** Baseline characteristics

<i>N</i>	132
Mean age (range)	46.8 (18–72)
Female	62 (46.9%)
Type of achalasia	
Achalasia type I	18 (15.3%)
Achalasia type II	88 (74.6%)
Achalasia type III	10 (8.5%)
Jackhammer esophagus	1 (1%)
EGJ outflow obstruction	1 (1%)
Type of achalasia not assessed	14 <sup>a</sup>
Previous treatment	35 (26.5%)
Previous PD (with or without botulinum toxin injection)	21 (60%)
Previous botulinum toxin injection only	3 (8.6%)
Previous LHM (with or without previous botulinum toxin or PD)	11 (31.4%)
Redo POEMs	4

<sup>a</sup> These patients underwent conventional esophageal manometry

**Table 2** Procedure related data ( $n = 132$  POEMs)

Parameter	Value
Procedure duration (minutes; mean, range)	69.8 (31–136)
Myotomy length (cm)	12.1 (2.6)
Subcutaneous emphysema ( $n, \%$ )	58 (44.3%)
Capnoperitoneum puncture ( $n, \%$ )	59 (44.7%)
No. of clips needed for closure	5.9 (2.1)
Post-POEM fever ( $n, \%$ )	13 (9.9%)
Inadvertent mucosal injury ( $n, \%$ )	8 (6.1%)
Length of stay (days)	2.2 (1.5)

If not specified, data are presented as means with SD

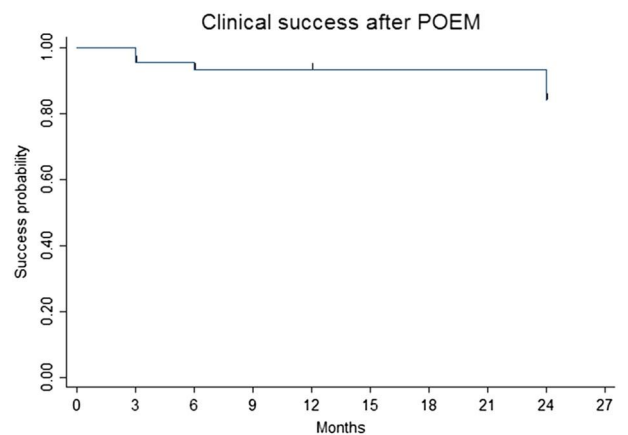
### Symptomatic and physiological outcomes (Table 3, Fig. 2)

Post-POEM symptoms were assessed at 3 ( $n = 112$ ), 6 ( $n = 92$ ), 12 ( $n = 74$ ), and 24 ( $n = 40$ ) months after the procedure. All patients had been under surveillance and there was no loss to the follow-up. At 12 and 24 months, the treatment success was present in 93.4% (CI 86.5–96.8) and 84.0% (CI 71.4–91.4) of patients.

HRM studies showed a significant decrease in both LES basal pressure and IRP. On TBE, esophageal emptying improved significantly and esophageal width significantly decreased.

### Post-POEM reflux (Table 4)

Heartburn and/or acid/bile regurgitation were present in 28 patients 3 months after POEM (25.2%) and in 22 patients 12 months after POEM (29.7%). At 3 months, reflux esophagitis was diagnosed in 41 patients (37.6%). We had

**Fig. 2** Treatment success calculated by using a Kaplan–Meier analysis**Table 4** Gastroesophageal reflux after POEM

Parameter	$N$ (%)
Reflux esophagitis at 3 months	41/109 (37.6%)
Heartburn or regurgitation at 3 months	28/111 (25.2%)
Heartburn or regurgitation at 12 months	22/74 (29.7%)
Acid reflux on pH-metry (DeMeester score >14)	39/94 (41.5%)
Current treatment with a PPI	42/111 (37.8%)

not diagnosed any patient with severe esophagitis (LA C or D). 24-h pH monitoring (off PPIs) showed abnormal acid exposure in 39 patients (41.5%). A total of 42 patients (37.8%) had been given proton pump inhibitors, either once daily or on demand. PPIs have been administered to symptomatic patients or to the patients with esophagitis; pathological pH-metry with a DeMeester score > 14 itself

**Table 3** Treatment results

	Before ( $n = 132$ )	3 M ( $n = 112$ )	12 M ( $n = 74$ )	24 M ( $n = 40$ )
Treatment success (%; 95% CI)	n.a.	95.5% (89.6–98.1%)	93.4% (86.5–96.8%)	84.0% (71.4–91.4%)
Eckardt score (median, IQR)	7 [5–8]	0 (0–1)*	0 (0–1)*	0 (0–1)*
Quality of Live (mean, SD)	100.0 (18.8)	125.6 (16.4)*	136.3 (9.1)*	136.9 (8.5)*
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (mean, SD)	25.3 (5.3)	25.7 (5.0)	25.9 (4.4)	26.0 (4.4)
LES basal pressure (mean, SD)	41.7 (20.1)	21.3 (11.5)*	n.a.	n.a.
IRP (mmHg) (mean, SD)	27.5 (13.9)	12.7 (6.1)*	n.a.	n.a.
TBE—column height at 5 min (cm) (mean, SD)	8.8 (4.4)	1.5 (2.8)*	n.a.	n.a.
Esophageal width on TBE (cm) (mean, SD)	3.8 (1.2)	2.9 (0.9)*	n.a.	n.a.

For quality of life, we used Eyspach–Williams Quality of Life (QoL) questionnaire [score from 0 (minimum) to 144 (maximum)]

Treatment success defined as Eckardt score below 3 ( $ES < 3$ )

\*  $p < 0.05$  vs. baseline

was not considered as an indication for treatment with a PPI.

### Predictors of a recurrence and post-POEM esophagitis

Descriptive statistics were used to study factors associated with a recurrence, since the number of observed events was insufficient for full multivariate analysis. We looked for significant association between recurrence and age, prior BMI, gender, IRP before and after POEM, Eckardt score before POEM, length of myotomy, esophageal width before and after POEM, post-POEM reflux esophagitis, and prior treatment for achalasia and type of achalasia. Only the type of achalasia was found as a potential predictor of a recurrence: a higher proportion of patients with achalasia type I experienced a recurrence (3 out of 18; 16.7%) than with achalasia type II (1 out of 88; 1.1%) and type III (0 out of 10, 0%);  $p < 0.05$ ).

In univariate logistic regression analysis, only the male gender was significantly associated with post-POEM reflux esophagitis ( $p = 0.04$ ; OR 2.3); no association was found between reflux esophagitis and age, prior BMI, length of myotomy, baseline IRP, post-POEM IRP, esophageal width before or after POEM, and the Eckardt score before and after POEM. In the multivariate model, we did not find any significant factor to be associated with the development of post-POEM esophagitis.

### Treatment of treatment failures/recurrences

A total of 5 patients did not achieve initial treatment success at 3 months, and these patients were considered as

treatment failures (patients' consecutive numbers are 13, 43, 92, 102, 122). One patient underwent successful re-POEM, three were treated by successful PD (two patients, however, needed repeated PD with a larger balloon), and one patient has not undergone a second treatment yet. Another 6 patients experienced a recurrence after an initial treatment success [occurring at 6 (2×), 7 (2×), 24 (1×), and 26 (1×) months after POEM]. Three of them were successfully treated by re-POEM, two patients underwent successful PD, and one patient with an Eckardt score 3 is still satisfied with its quality of life and has not required an intervention.

### Learning curve (Table 5, Fig. 3)

The learning curve was analyzed for the first endoscopist (JM) because the second endoscopist performed only 11 procedures, too few to allow a statistical analysis of a learning curve. Length of the procedure in minutes (LOP) divided by the length of myotomy (LOM) in cm (LOP/LOM) was chosen as an appropriate measure of performance improvement in time. The learning curve reached a plateau after 18 operations, when the LOP/LOM stabilized on around value five (Fig. 3). We did not find a significant effect of the learning curve on clinical effectiveness. The number of failures/relapses has not been significantly higher among the first 30 patients compared to patients No. 31–90 (Table 5).

We compared the performances of both endoscopists for their first 11 cases. We did not find any significant differences with regard to the median length of the procedure (1st endoscopist 92.5 min; range 75–115; 2nd endoscopist 93 min, range 60–120,  $p = 0.325$ ; however, with regard to

**Table 5** A comparison of selected parameters among the three groups of patients (1–30, 31–60, 61–90)—the effect of a learning curve

	Patients 1–30	Patients 31–60**	Patients 61–90**
Length of the procedure (min)	83.8 (±21)	65.5 (±21.6)*	67.4 (±22.3)*
Length of the myotomy (cm)	12.5 (±2.9)	13.3 (±2.3)	11.5 (±2.5)
Time to perform 1 cm of myotomy (min)	7.2 (±2.9)	5.1 (±2.1)*	6.2 (±2.6)*
Hospital stay (days)	2.6 (±0.7)	2.9 (±2.5)	1.8 (±0.8)*
Mucosal injury (n, %)	3	2	3
Capnoperitoneum puncture (n, %)	13 (43.3%)	19 (63.3%)	16 (53.3%)
Number of clips for closure	7.9 (±2.1)	6.2 (±2.1)*	5.1 (±1.5)*
Patients with a treatment failure or with a relapse (n, %)	5 (16.7%)	3 (10%)	1 (3.3%) <sup>&amp;</sup>

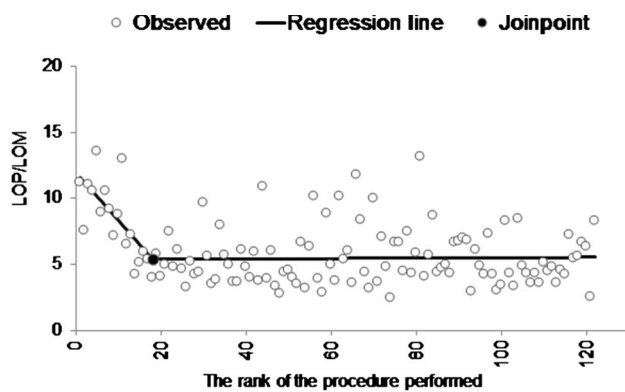
If not otherwise specified, data is presented as mean ± SD

\*  $p < 0.05$  compared with patients 1–30

<sup>&</sup>  $p = 0.195$  compared with patients 1–30

\*\* No significant differences between patients No. 31–60 and 61–90 with regard to all parameters





**Fig. 3** Joinpoint regression analysis of the learning curve for the first endoscopist; plateau was reached after 18 clinical cases

median LOP/LOM value we observed a trend towards better performance of the second endoscopist (1st endoscopist: 9.7, range 8.2–13.6; 2nd endoscopist 8.4, range 5.6–14.7,  $p = 0.17$ ).

## Discussion

In this single-center retrospective analysis of prospectively collected data, we achieved an excellent short-term treatment success after POEM. Three months after the procedure, more than 95% of patients had a treatment success, and during the first year, the number of relapses was very limited, thus keeping the success rate above 90%. These results are comparable with several other authors, reporting that the short-term success rate to be above 90% in almost all published studies [3–7, 9, 15, 16].

At two years, however, our treatment success rate decreased to 84%, suggesting that clinical efficacy may decrease with time; this probably being due to a natural history of achalasia as a chronic and incurable disease. There is limited data of long-term results of POEM.

The largest cohort so far analyzed outcomes of 500 consecutive patients undergoing POEM in Yokohama, Japan [8]. In this study, the overall treatment success rate was 91% at 1–2 years and 88% at 3 years. However, a considerable number of patients were lost to follow-up or did not undergo a control examination. For example, only about half of patients reaching the 3 years follow-up had been interviewed, (61 of 105) and manometry/endoscopy data were available for only 15% of patients.

Two recent multicenter studies analyzed retrospectively the clinical efficacy of POEM in patients at a minimum follow-up of 2 years [11, 17]. Werner et al. found that a high initial success rate (96.3%) was followed by a recurrence of 18% in the long-term follow-up. Another study analyzed data from 10 centers and found only a slight decrease of therapeutic success in time—an initial

treatment success of 98% decreased to 91% at 2 years [17]. The considerable difference between these two studies is difficult to explain. The effect of a learning curve may be responsible for at least some of the failures in the Werner's analysis, as almost 50% of failures were cases treated early in each center [11]. Another study analyzed 112 patients after POEM with a minimum of 1-year follow-up and reported treatment success of 92% at 2 years [18]. Our rate of total failures is approx. 15% at two years and lies in-between the above mentioned failure rates. However, since relatively few patients completed a 2-year follow-up, we have to wait until more patients complete two and three years of the follow-up to provide more reliable long-term data in our cohort. Nevertheless, a recurrence rate of up to 20% might be, in theory, expected after POEM. In a large randomized clinical trial comparing PD with LHM, treatment success at 2 years (86% with PD and 90% with LHM) dropped to 82% (PD) and 84% (LHM) after 5 years [19, 20]. In a meta-analysis of randomized controlled trials comparing PD with LHM, the authors reported a cumulative success rate of 86% at 1 year after LHM [21]. This speculation may be confirmed (or ruled out) only by a randomized controlled trial, which is currently under way. In any case, patients with achalasia require long-term surveillance and some patients will need retreatment.

Several factors have been associated with treatment failure or recurrence. For example, prior treatment with PD was associated with treatment failure (OR 3.4) in the multicenter retrospective analysis [17]. Development of esophagitis and older age were independent predictors of treatment success in another analysis [11]. We were unable to detect any significant predictor for a recurrence among several factors tested. High rate of treatment success and low rate of total treatment failures may explain why we could not find any factor associated with a treatment success or a failure. Interestingly, the highest frequency of recurrences occurred in patients with type I achalasia; this finding, however, needs to be confirmed in a larger group of patients with achalasia type I.

We confirmed results of several other studies that POEM results in a significant improvement of esophageal physiology. After POEM, patients presented with both decreased LES basal pressure and IRP as measured by HRM and esophageal bolus clearance was enhanced as assessed by TBE. In addition, we observed that esophageal lumen narrowed as mean esophageal width decreased from 3.8 cm to 2.9 cm. It suggests that achalasia may be a partially reversible condition after an obstruction of the GE junction is relieved by myotomy. Two studies reported a partial recovery in esophageal peristalsis after POEM, suggesting that a complete loss of esophageal motility as well as dilatation of the esophagus may be partially reversible [6, 22]. In our study, we did not assess peristaltic

recovery after POEM as it will require a detailed analysis of all HRM recordings and we plan to address this issue separately.

POEM, in contrast to LHM, is not accompanied by an anti-reflux procedure and the rate of post-POEM reflux is an important issue. Chronic reflux may lead to complications, such as esophagitis, stricture and Barrett's esophagus. In theory, development of reflux might be a major disadvantage of POEM compared to LHM that is nowadays routinely performed with a fundoplication. According to recent meta-analyses, post-POEM reflux esophagitis is present in 13–19% of patients [7, 9]. In some studies, rate of post-POEM esophagitis reached 37–59% [6, 11]. Esophagitis is usually of mild to moderate severity and is easily manageable by a proton pump inhibitor. The presence of post-POEM reflux symptoms varies between 8 and 27% [1, 3–11], and almost half of the patients had pathological acid exposure time [7, 11, 17, 18]. Our results show reflux-associated outcomes similar to studies having reported rather more than less frequent reflux-associated problems. Our rate of esophagitis was 38%; and 25% (at 3 months) and 30% (at 12 months) of patients complained on reflux symptoms. On pH-metry, 41% of patients had abnormal acid exposure. Similar to other reports, 38% of all patients have been successfully treated by a proton pump inhibitor [7, 11]. Our results suggest that the myotomy in our hands is complete (without a complete myotomy reflux or esophagitis are unlikely to develop) and that gastroesophageal reflux is rather frequent after POEM. The long-term sequelae (if any) of post-POEM reflux should be further evaluated and patients should be informed about the risk of chronic post-POEM reflux before they sign an informed consent form.

A higher rate of reflux in our study might partially be explained by full-thickness myotomy which has been our standard. There are data suggesting that inner circular muscle myotomy (that preserves the longitudinal outer muscular layer) may help prevent post-POEM reflux [17]. On the other hand, the (usually) thin and fragile outer longitudinal muscle layer frequently loosens itself after circular myotomy had been finished. Further prospective randomized trials assessing the risk of post-POEM reflux in patients receiving full-thickness vs inner circular myotomy are necessary to assess this issue. The same question arises if the site of myotomy (anterior vs. posterior) changes the risk of post-POEM reflux. Unfortunately, we cannot address these issues as only a minority of patients underwent posterior POEM and we performed full-thickness myotomy in all patients.

Surprisingly, current evaluation of gastroesophageal reflux after LHM showed a rather high rate of post-LHM reflux despite a fundoplication. For example, Rawling et al. showed abnormal acid exposure in 42% patients after LHM

with Dor's fundoplication [23]. Another study comparing outcomes of LHM vs POEM showed abnormal acid exposure in 32% of patients after LHM [12]. The rate of post-LHM abnormal acid exposure if no fundoplication was performed is higher than 50% [24, 25]. Based on recent data, it seems that a fundoplication (and Dor fundoplication in particular) does not prevent gastroesophageal reflux in a substantial proportion of patients. A randomized trial comparing POEM with LHM is likely to give a definitive answer on a difference with regard to reflux after POEM vs. after LHM. This trial may further define appropriate selection criteria for patients with achalasia to undergo POEM or LHM. For example, it may turn out that for patients with spastic (type III) achalasia, POEM may be the better option due to a longer myotomy that POEM can achieve. On the other hand, in patients with advanced achalasia and severe submucosal fibrosis, LHM may be the treatment of choice.

Several authors have evaluated the learning curve, and several parameters have been associated with the learning curve. In our study, we found the length of procedure and time needed for 1 cm of myotomy to decrease significantly with increasing experience, and the endoscopist reached a plateau after 18 clinical cases. Mean number of clips to close the mucosal incision decreased with increasing experience. All other parameters were not associated with the learning curve. Like us, Kurian et al. found that a decreased length of the procedure is associated with skill's improvement and the learning curve reached a "plateau" after 20 cases [26]. In contrast to our study, Kurian also reported a decreased number of mucosal injuries as a marker of improvement in time. Another study did not confirm that procedure time decreased with growing experience, especially because of longer procedure time in patients with severe submucosal fibrosis. [27]. Patel et al. published the most comprehensive analysis of a learning curve [28]. The authors found a plateau of the learning curve after 40 cases and mastery after 60 cases. Interestingly, only the case number significantly affected procedure time, which decreased with increased experience. Similar to our study, improvements in clinical outcomes were not significantly affected by operator experience. Although not proven, we believe that animal training and observing 10–20 (or more) procedures done by an expert are suitable measures for an experienced endoscopist before starting POEM. Interestingly, we found that the initial performance (measured as time necessary for 1 cm of myotomy—LOP/LOM) of the 2nd endoscopist tended to be better as compared to the 1st endoscopist. It might have been a consequence of observing more procedures—50—compared to the 1st endoscopist who started performing POEM after observing only 10 POEMs.

We confirmed that POEM is a safe procedure. We did not experience any serious adverse event, such as mediastinitis or peritonitis. The most severe adverse event was a pleural effusion and the patient needed a temporary pleural drainage. All other adverse events were classified as Clavien–Dindo I and were of minor clinical significance. These results are in line with other studies [7–10, 13, 15, 17, 18]. POEM might be even safer than the current “gold standard”—LHM—in terms of incidence of postoperative severe adverse outcomes. Two recent meta-analyses, involving 1045 and 2373 patients, respectively, who underwent POEM, did not report any case that had to be converted to surgery and there was no mortality [7, 10]. In contrast, rate of major adverse outcomes after LHM achieved 2.4% in an analysis of all LHM (1237 cases) recorded in the National Surgical Improvement Program database [29]. Among the major events, there were four deaths (0.3%), 2.3% reoperations, 3.1% readmissions, and 0.7% patients experienced septic shock. We believe that POEM should be performed only in high-volume centers to guarantee both excellent efficacy and safety.

There are several limitations to the current study. Our cohort is relatively small and only 40 patients reached 2 years of the follow-up. We did not include 22 patients, who underwent POEM as part of a randomized clinical trial, to the current analysis to avoid duplicate publication. Our study lacks comparative groups of patients undergoing LHM or PD. Our follow-up endoscopy (as well as physiology testing) was performed 3 months after POEM and assessment of esophagitis, acid exposure, or IRP applies only to this short period after POEM. We plan to perform a control endoscopy in all patients 3 years after POEM. Finally, not all data were obtained in person; telephone interviews had to be used which might have been less reliable.

The strength of our study is that the majority of patients underwent control examinations after POEM according to the protocol at our institution. Our results, especially with regard to post-POEM reflux, may be regarded as reliable. Some studies with a limited number of examined patients may have overestimated or underestimated the rate of post-POEM reflux [3, 8, 11, 17, 18].

In summary, our study confirmed excellent short-term efficacy of POEM and suggests that a higher recurrence rate might be expected beyond two years. Learning curve stabilized after 18 clinical cases. More than a third of the patients developed post-POEM reflux esophagitis and more than 40% of those patients had post-POEM abnormal acid exposure time. POEM was safe and only one serious adverse event occurred.

**Acknowledgements** The authors would like to express their thanks to Mrs. Jana Rauvolfova, Mrs. Gabriela Petranova, Mr. Tomas Hobza and Mr. Petr Haffner for their help and support of our POEM program.

**Funding** There was no financial support from other parties.

**Author’s Contribution** J. Martinek: study concept, design, analysis of data, performing POEM, drafting the manuscript. H. Svecova, Z. Vackova, J. Krajciová, P. Loudova, L. Zdrhova: data acquisition and analysis, critical revision of the manuscript. R. Dolezel, T. Harustiak, T. Pazdro: study design, data acquisition and analysis, critical revision of the manuscript. P. Stirand: POEM performance, critical revision of the manuscript. O. Ngo: statistical analysis. E. Kieslichova, R. Janousek: analysis of complications and X-ray findings. J. Spicak: study concept and critical revision of the manuscript.

#### Compliance with Ethical Standards

**Disclosures** Martinek Jan, Svecova Hana, Vackova Zuzana, Dolezel Radek, Ngo Ondrej, Krajciová Jana, Kieslichova Eva, Janousek Radim, Pazdro Alexander, Harustiak Tomas, Zdrhova Lucie, Loudova Pavla, Stirand Petr, Spicak Julius have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

#### References

1. NOSCOP POEM White Paper Committee, Stavropoulos SN, Desilets DJ, Fuchs KH et al (2014) Per-oral endoscopic myotomy white paper summary. *Gastrointest Endosc* 80(1):1–15. doi:10.1016/j.gie.2014.04.014
2. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S (2010) Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 42(4):265–271. doi:10.1055/s-0029-1244080
3. Familiari P, Gigante G, Marchese M, Boskoski I, Tringali A, Perri V, Costamagna G (2014) Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: outcomes of the first 100 patients with short-term follow-up. *Ann Surg* 30(11):4817–4826
4. Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T (2013) Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 145(2):309–11.e1–309–11.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.057
5. Von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T (2012) Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 107(3):411–417. doi:10.1038/ajg.2011.388
6. Teitelbaum EN, Soper NJ, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrlas PJ, Hirano I, Hungness ES (2014) Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia. *Surg Endosc* 28(12):3359–3365. doi:10.1007/s00464-014-3628-1
7. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo Q, Thompson CC (2016) Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy* 48(12):1059–1068. doi:10.1055/s-0042-114426
8. Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE (2015) Peroral endoscopic myotomy: a series of 500 patients. *J Am Coll Surg* 221(2):256–264. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057
9. Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G (2015) Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 29(7):807–819. doi:10.1111/dote.12387
10. Talukdar R, Inoue H, Nageshwar Reddy D (2015) Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of



- achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 29(11):3030–3046. doi:[10.1007/s00464-014-4040-6](https://doi.org/10.1007/s00464-014-4040-6)
11. Werner YB, Costamagna G, Swanström LL, von Renteln D, Familiari P, Sharata AM, Noder T, Schachschal G, Kersten JF, Rösch T (2015) Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut* 65(6):899–906. doi:[10.1136/gutjnl-2014-308649](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308649)
  12. Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL (2014) A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 259(6):1098–1103. doi:[10.1097/SLA.0000000000000268](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000268)
  13. Stavropoulos SN, Modayil RJ, Friedel D, Savides T (2013) The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc* 27(9):3322–3338. doi:[10.1007/s00464-013-2913-8](https://doi.org/10.1007/s00464-013-2913-8)
  14. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmilting C, Neugebauer E, Troidl H (1995) Gastrointestinal quality of life index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 82(2):216–222
  15. Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Darisetty S, Kotla R, Chavan R, Kalpala R, Galasso D, Lakhtakia S, Rao GV (2016) Peroral endoscopic myotomy for achalasia cardia: treatment analysis and follow up of over 200 consecutive patients at a single center. *Dig Endosc* 28(1):19–26. doi:[10.1111/den.12495](https://doi.org/10.1111/den.12495)
  16. Swanstrom LL, Kurian A, Dunst CM, Sharata A, Bhayani N, Rieder E (2012) Long-term outcomes of an endoscopic myotomy for achalasia: the POEM procedure. *Ann Surg* 256(4):659–667. doi:[10.1097/SLA.0b013e31826b5212](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826b5212)
  17. Ngamruengphong S, Inoue H, Chiu P, Yip HC, Bapaye A, Ujiki M, Patel L, Desai PN, Hayee B, Haji A, Wong V, Perretta S, Dorwat S, Pioche M, Roman S, Rivory J, Mion F, Ponchon T, Garros A, Nakamura J, Hata Y, Balassone V, Onimaru M, Hajjiyeva G, Ismail A, Chen YI, Bukhari M, Haito-Chavez Y, Kumbhari V, Maselli R, Repici A, Khashab MA (2016) Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy in achalasia patients with a minimum follow-up of 2 years: an international multicenter study. *Gastrointest Endosc* 85(5):927–933. doi:[10.1016/j.gie.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.09.017)
  18. Hungness ES, Sternbach JM, Teitelbaum EN, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Soper NJ (2016) Per-oral Endoscopic Myotomy (POEM) after the learning curve: durable long-term results with a low complication rate. *Ann Surg* 264(3):508–517. doi:[10.1097/SLA.0000000000001870](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001870)
  19. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cottitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR, European Achalasia Trial Investigators (2011) Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 364(19):1807–1816. doi:[10.1056/NEJMoa1010502](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010502)
  20. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE (2016) Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut* 65(5):732–739. doi:[10.1136/gutjnl-2015-310602](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310602)
  21. Yaghoobi M, Mayrand S, Martel M, Roshan-Afshar I, Bijarchi R, Barkun A (2013) Laparoscopic Heller's myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 78(3):468–475. doi:[10.1016/j.gie.2013.03.1335](https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.1335)
  22. Roman S, Kahrilas PJ, Mion F, Nealis TB, Soper NJ, Poncet G, Nicodème F, Hungness E, Pandolfino JE (2013) Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg* 148(2):157–164. doi:[10.1001/2013.jama.surg.38](https://doi.org/10.1001/2013.jama.surg.38)
  23. Rawlings A, Soper NJ, Oelschlager B, Swanstrom L, Matthews BD, Pellegrini C, Pierce RA, Pryor A, Martin V, Frisella MM, Cassera M, Brunt LM (2012) Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc* 26(1):18–26. doi:[10.1007/s00464-011-1822-y](https://doi.org/10.1007/s00464-011-1822-y)
  24. Falkenback D, Johansson J, Oberg S, Kjellin A, Wenner J, Zilling T, Johansson F, Von Holstein CS, Walther B (2003) Heller's esophagomyotomy with or without a 360 degrees floppy Nissen fundoplication for achalasia. Long-term results from a prospective randomized study. *Dis Esophagus* 16(4):284–290
  25. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, Sharp KW (2004) Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg* 240(3):405–412; discussion 412–415
  26. Kurian AA, Dunst CM, Sharata A, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL (2013) Peroral endoscopic esophageal myotomy: defining the learning curve. *Gastrointest Endosc* 77(5):719–725. doi:[10.1016/j.gie.2012.12.006](https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.12.006)
  27. Teitelbaum EN, Soper NJ, Arafat FO, Santos BF, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Hungness ES (2014) Analysis of a learning curve and predictors of intraoperative difficulty for peroral esophageal myotomy (POEM). *J Gastrointest Surg* 18(1):92–98; discussion 98–99. doi:[10.1007/s11605-013-2332-0](https://doi.org/10.1007/s11605-013-2332-0)
  28. Patel KS, Calixte R, Modayil RJ, Friedel D, Brathwaite CE, Stavropoulos SN (2015) The light at the end of the tunnel: a single-operator learning curve analysis for per oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 81(5):1181–1187. doi:[10.1016/j.gie.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.002)
  29. Ross SW, Oommen B, Wormer BA, Walters AL, Matthews BD, Heniford BT, Augenstein VA (2015) National outcomes of laparoscopic Heller myotomy: operative complications and risk factors for adverse events. *Surg Endosc* 29(11):3097–3105. doi:[10.1007/s00464-014-4054-0](https://doi.org/10.1007/s00464-014-4054-0)