

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

Jana Krajčiová

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar CSc., MBA

Školící pracoviště: Institut klinické a experimentální medicíny Praha

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

Konzultant: -

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod	7
2. Hypotézy	7
3. Cíle práce	8
4. Materiál a metodika	8
ÚČINNOST RADIOFREKVENČNÍ ABLACE U PACIENTŮ S NEOPLAZIEMI ASOCIOVANÝMI S BARRETTOVÝM JÍCNEM (BORN) A POSOUZENÍ RIZIKA RECIDIVY NEOPLAZIE PŘI PERZISTENTNÍ/ REKURENTNÍ INTESTINÁLNÍ METAPLAZII (PROJEKT A)	8
KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKROSKOPIE JE SROVNATELNÁ S TRADIČNÍM ODBĚREM VZORKŮ V DETEKCI NEOPLAZIE ČI INTESTINÁLNÍ METAPLAZIE U PACIENTŮ PO ÚSPĚŠNÉ ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ BORN (PROJEKT B)	9
KVALITA HISTOLOGICKÝCH VZORKŮ SE LIŠÍ V ZÁVISLOSTI NA TYPU POUŽITÝCH BIOPTICKÝCH KLEŠTÍ (PROJEKT C)	9
GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX PO PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ MYOTOMII (POEM) PŘEDSTAVUJE KLINICKÝ PROBLÉM VYŽADUJÍCÍ LÉČBU U SIGNIFIKANTNÍ ČÁSTI PACIENTŮ (PROJEKT D)	10
5. Výsledky	10
PROJEKT A	10
PROJEKT B	11
PROJEKT C	11
PROJEKT D	12
6. Diskuze	13
PROJEKT A	13
PROJEKT B	14
PROJEKT C	14
PROJEKT D	15
7. Závěry	17
PROJEKT A	17
PROJEKT B	17
PROJEKT C	17
PROJEKT D	18
8. Použitá literatura	18
Seznam publikací doktoranda	21
1. publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace:	21
2. publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace:	21

Abstrakt

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 bioptických 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.

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.

1. Úvod

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 nejzávažnějšímu rizikovému faktoru vzniku BJ, tj. refluxní chorobě jícnu, následně samotnému Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu s možností jejich terapie, rizikovým faktorům progresu či recidivy onemocnění a nutnosti sledování (surveillance) po úspěšné endoskopické terapii.

2. 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.

3. 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).

4. Materiál a metodika

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

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.

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.

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

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).

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 na nejméně 2 po sebe jdoucích endoskopiích.

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

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).

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).

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

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.

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.).

5. Výsledky

PROJEKT A

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.

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. Intestinální metaplazie se znovu objevila u 16 pacientů (15 %, 16/106 pts) a u všech došlo k recidivě na úrovni neo-Z-linie. U 9 z těchto pacientů (56 %) nebyly patrné žádné makroskopické známky recidivy BJ. 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, $p < 0,0005$).

Nezaznamenali jsme žádný rozdíl ve vybraných parametrech mezi pacienty, u kterých se vyvinula a nevyvinula recidivující neoplazie. 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.**

PROJEKT B

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, biopsie detekovaly IM u 17 pacientů. Biopsie nezjistily žádného pacienta s IM, u kterého byla 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. Shoda mezi CLE a histopatologickými nálezy při detekci IM byla 94,6 %. Cohens kappa statistika ukázala téměř dokonalou shodu mezi těmito dvěma testy (0,88, 95 % CI 0,747 - 1 000).

Pouze u jednoho pacienta (1,8 %, 1/56 pts) došlo k rekurentní neoplazii - dysplazie nízkého stupně, která byla diagnostikována pomocí CLE, ale nikoli histologicky. Tento pacient podstoupil úspěšnou re-RFA (HALO⁶⁰). 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.

PROJEKT C

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 % měli vzorky odebrané jumbo kleštěmi a

velkokapacitními kleštěmi A a C správnou orientaci, zatímco 66 % vzorků získaných pomocí kleští B nebylo dobře orientováno.

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.

PROJEKT D

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.

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

6. Diskuze

PROJEKT A

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. 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 patologi (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).

Naše studie ani jiné studie 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.

PROJEKT B

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.

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 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.

PROJEKT C

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) užívaným 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 %).

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.

PROJEKT D

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). 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. 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 achalazie. 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 jícn).

7. Závěry

PROJEKT A

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.

PROJEKT B

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.

PROJEKT C

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.

PROJEKT D

Perorální endoskopická myotomie (POEM) je v současnosti zavedenou a bezpečnou endoskopickou metodou v terapii achalázie. I přes častější výskyt post-POEM ezofagitidy 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.

8. Použitá literatura

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

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., 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, 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

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., 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

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

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

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

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

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

Seznam publikací doktoranda

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

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.**

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

a) s IF

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**

b) bez IF:

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**