

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

**Marcin Migaczewski**

**„Stan morfologiczny i ekspresja COX-2  
połączenia przelykowo-żołądkowego u chorych z przelykiem Barretta  
przed i po koagulacji plazmą argonową  
oraz laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena”**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Kazimierz Rembiasz

Pracę wykonano w II Katedrze Chirurgii Ogólnej

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Danuta Karcz

Kraków 2009

Badania prowadzone były za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego  
– opinia nr KBET/41/B/2007 z dnia 26 kwietnia 2007

Badania histopatologiczne wykonywano w Katedrze Patomorfologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

ul. Grzegorzewska 16

31-531 Kraków

Kierownik: prof. dr hab. med. Romana Tomaszewska, do 2008 roku – prof. dr hab.  
med. Jerzy Stachura

Oznaczenia ekspresji COX-2 wykonanywano w Zakładzie Mikrobiologii

Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Gronostajowa 7

30-387 Kraków

Kierownik: prof. dr hab. Jan Potempa

## Spis treści

<b>1. Wstęp</b> .....	5
<b>1.1</b> Przełyk Barretta (BE) – wprowadzenie.....	5
<b>1.2</b> Epidemiologia.....	6
<b>1.3</b> Patogeneza przełyku Barretta.....	8
<b>1.3.1</b> Zaburzenia mechanizmów antyrefluksowych w rozwoju przełyku Barretta.....	9
<b>1.3.2</b> Kwas i żółć – wpływ na powstawanie metaplazji gruczołowej przełyku....	9
<b>1.3.3</b> Rola <i>Helicobacter pylori</i> w rozwoju przełyku Barretta.....	11
<b>1.4</b> Diagnostyka przełyku Barretta.....	12
<b>1.4.1</b> Endoskopia klasyczna.....	12
<b>1.4.2</b> Nowe techniki endoskopowe (NBI, HRE, AFI, CI, EUS).....	14
<b>1.4.3</b> Diagnostyka histopatologiczna.....	16
<b>1.4.4</b> Ekspresja COX-2 w analizie progresji metaplazji gruczołowej i ryzyka rozwoju gruczolaka przełyku.....	18
<b>1.5</b> Leczenie przełyku Barretta.....	19
<b>1.5.1</b> Leczenie farmakologiczne.....	20
<b>1.5.2</b> Techniki endoskopowe ze szczególnym uwzględnieniem ablacji plazmą argonową (APC).....	21
<b>1.5.3</b> Badania manometryczne przełyku.....	25
<b>1.5.4</b> Leczenie operacyjne ze szczególnym uwzględnieniem laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF).....	26
<b>2. Założenia i cele pracy</b> .....	28
<b>3. Materiał</b> .....	30
<b>4. Metodyka</b> .....	31
4.1 Schemat badania.....	31
4.2 Diagnostyka endoskopowa.....	32
4.2.1 Diagnostyka <i>Helicobacter pylori</i> .....	32

4.3 Ocena histopatologiczna.....	33
4.4 Analiza ekspresji COX-2.....	34
4.4.1 Izolacja RNA.....	34
4.4.2 Reakcja odwrotnej transkrypcji (RT-PCR).....	34
4.4.3 Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR).....	35
4.5 Endoskopowa ablacja plazmą argonową (APC).....	36
4.6 Laparoskopowa fundoplikacja sposobem Nissena (LNF).....	36
4.6.1 Opis metody.....	36
4.7 Statystyczna analiza danych.....	38
5. Wyniki.....	40
5.1 Zmiany histopatologiczne w poszczególnych grupach.....	51
5.1.1 Charakterystyka zmian morfologicznych błony śluzowej przełyku u chorych z utrzymującą się metaplazją gruczołową.....	54
5.1.2 Analiza statystyczna skuteczności postępowania terapeutycznego .....	58
5.2 Ewolucja ekspresji COX-2 w błonie śluzowej u chorych w toku leczenia.....	59
5.3 Podsumowanie wyników.....	62
6. Omówienie.....	64
7. Wnioski.....	77
8. Streszczenie .....	78
9. Summary.....	84
Piśmiennictwo.....	87
Wykaz użytych skrótów.....	100
Spis tabel.....	102
Spis wykresów.....	103
Aneks:.....	104
Schemat projektu badawczego.....	104
Indywidualna karta pacjenta.....	105
Fotografie.....	106

# 1. WSTĘP

## 1.1 Przelyk Barretta (BE) – wprowadzenie

Przelyk Barretta (BE – *Barrett's esophagus*) to stan, w którym, na skutek naprawczej przebudowy, dystalna część błony śluzowej przełyku zostaje wysłana metaplastycznym nabłonkiem walcowatym. Zmiany o charakterze BE opisywane były już na początku XIX wieku. Początkowo zwracano uwagę jedynie na obecność owrzodzeń trawiennych przełyku, który wysłany miał być błoną śluzową nieróżniącą się morfologicznie od śluzówki żołądka. W 1950 roku Norman Barrett w pracy pt. „*Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis*” opisał ten stan jako powikłanie zapalenia błony śluzowej żołądka przemieszczonego do klatki piersiowej w wyniku wrodzonego skrócenia przełyku. W 1953 roku Allison i Johnston w swoich badaniach, których wyniki zostały opublikowane w pracy zatytułowanej „*The esophagus lined with gastric mucous membrane*” stwierdzili, że zajęty przez zmiany chorobowe odcinek przewodu pokarmowego w przeciwieństwie do żołądka nie jest objęty otrzewną, a jego ściana posiada typową dla przełyku budowę. Badacze ci odnotowali również fakt częstego współwystępowania zmian w przełyku z obecnością przepukliny rozworu przełykowego. W roku 1957 roku Barrett upowszechnił teorię nabytej natury zmian metaplastycznych w przełyku. Pod koniec lat 50-tych ubiegłego stulecia Jean-Louis Lortat-Jacob wprowadził pojęcie „*endo-brachy-esophagus*” (skrócenie śluzówki przełyku bez zmiany długości warstwy mięśniowej). Autor zasugerował wyraźny związek BE z chorobą refluksową przełyku. W latach 70-tych Bremmer jednoznacznie powiązał metaplazję gruczołową dystalnego odcinka przełyku z przewlekłym chemicznym drażnieniem i ostatecznie przekreślił teorię wrodzonego pochodzenia BE [1].

Obecnie wiadomo, że zmiany metaplastyczne dotyczą nabłonka dystalnej części przełyku, która na skutek długotrwałego drażnienia treścią żołądkową i/lub dwunastniczą ulega adaptacyjnej przebudowie powodując, że linia Z nie pokrywa się z górną granicą fałdów żołądkowych. W ocenie mikroskopowej przełyk Barretta jest stanem, w którym prawidłowy nabłonek wielowarstwowy płaski zostaje zastąpiony przez nabłonek gruczołowy. Prawdziwym przełomem w podejściu do choroby refluksowej i przełyku Barretta stały się tezy opublikowane pod koniec 2006 roku pod nazwą tzw. konsensusu montrealskiego. W przytoczonym zbiorze opinii eksperckich w 9 stanowiskach określono, że termin BE jest obecnie zmiennie interpretowany i nie jest wystarczająco jednoznaczny dla określenia metaplazji walcowato-komórkowej z punktu widzenia naukowego i klinicznego [2].

Zgodnie z najwcześniejszymi definicjami, by rozpoznać przełyk Barretta obszar nabłonka walcowatokomórkowego musiał rozciągać się na długości co najmniej 3cm – tzw. klasyczny BE lub „długi segment”. Obecnie wyróżnia się również tzw. „krótki segment”, w którym przebudowa dotyczy odcinka krótszego niż 3cm [3]. Niektórzy wyróżniają również tzw. ultrakrótki BE, w którym brak jest typowych wypustek błony śluzowej, a nabłonek z metaplazją gruczołową występuje w postaci wysp lub nieregularności linii Z.

Obecnie przełyk Barretta (BE) uważany jest przez wielu autorów za najwyższy stopień choroby refluksowej i występuje zdecydowanie częściej u chorych z objawami choroby refluksowej, niż w bezobjawowej populacji. Mimo, że powszechnie akceptowany jest pogląd wskazujący na ścisły związek pomiędzy metaplazją gruczołową połączenia przełykowo-żołądkowego, a ryzykiem rozwoju raka gruczołowego przełyku dokładne mechanizmy tych zależności nie są do końca poznane. Ustalenie wzajemnych korelacji tych zjawisk jest konieczne w celu wyodrębnienia grupy chorych szczególnie zagrożonych rozwojem gruczolaka przełyku.

Obserwuje się lawinowo rosnącą liczbę chorych z gruczolakiem przełyku skojarzonym z przełykiem Barretta wg różnych danych od 60-90% [4, 5]. Słusznym wydaje się twierdzenie, że coraz częściej spotykany przełyk Barretta wiąże się ściśle z narastającą gwałtownie liczbą chorych dotkniętych chorobą refluksową przełyku (GERD – *gastro-esophageal reflux disease*). Wzrost rozpoznań metaplazji Barretta może wynikać również z faktu, że coraz więcej lekarzy endoskopistów ma świadomość możliwości przeoczenia patologii w trudnej do oceny okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego.

## 1.2 Epidemiologia

Przełyk Barretta pojawia się u około 10% chorych z objawami GERD. Dolegliwości wynikające z refluksu treści z żołądka do przełyku stanowią u nich główne wskazanie do wykonania gastroskopii. U tych chorych do rozwoju BE o typie „długiego segmentu” dochodzi w ok. 5 % przypadków. Przełyk Barretta typu „krótki segment” występuje, wg różnych autorów, od 2,3-8% chorych, u których wykonywane jest badanie gastroskopowe ze wszystkich możliwych wskazań [6, 7, 8]. Wg Sharmy, BE typu „krótki segment” występuje w liczbie 8,8/100 000 osób, podobnie jak „klasyczny” przełyk Barretta, którego częstość występowania ocenia się na 10,5/100 000 nowych rozpoznań na rok [9]. Duże rozbieżności epidemiologiczne wynikają często z nieprecyzyjnych rozpoznań zwłaszcza przypadków krótkiego przełyku Barretta oraz metaplazji jelitowej wpustu.

Na rozwój metaplazji gruczołowej przełyku częściej narażeni są mężczyźni. W wielośrodkowej metaanalizie przeprowadzonej w ośrodkach włoskich stwierdzono, że stosunek częstości występowania BE u mężczyzn i u kobiet wynosi odpowiednio 2,6:1 [10]. W badaniach Cameron’a i Lomboy’a z ośrodka Mayo Clinic stwierdzono dwukrotnie częstsze występowanie metaplazji Barretta u mężczyzn [11].

Rozwój przełyku Barretta zależy od czasu ekspozycji śluzówki połączenia przełykowo-żołądkowego na treść refluksową, co powoduje, że częstość występowania tego schorzenia zależy od wieku chorych. W badaniach grupy włoskiej stwierdzono wyraźną progresję zachorowań w grupie pomiędzy 30-tym, a 70-tym rokiem życia [10].

W badaniach z ośrodka Mayo potwierdzono zależność występowania BE od wieku. Stwierdzono, że mediana rozwoju metaplazji gruczołowej przełyku przypada na około 40ty rok życia [11]. Średni wiek rozpoznania BE w przytoczonych badaniach wyniósł 63 lata. U dzieci występowanie przełyku Barretta należy do rzadkości. W badaniach Cameron’a i Lomboy’a, w grupie 176 dzieci z objawami GERD, w wieku do 9 roku życia nie stwierdzono cech metaplazji gruczołowej przełyku. W grupie 679 chorych między 10 a 19 rokiem życia stwierdzono zaledwie jeden przypadek tego schorzenia [11]. El-Serag w grupie 402 dzieci z objawami GERD u 1/3 stwierdził cechy refluksowego zapalenia przełyku. W ani jednym przypadku nie odnotowano obecności metaplazji Barretta [12].

W ostatnich kilku dekadach obserwuje się wzrost zachorowań na chorobę refluksową przełyku i jej powikłania. Zjawisko to ze szczególnym nasileniem występuje w krajach wysoko rozwiniętych Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, gdzie blisko 1/5 populacji podaje występowanie objawów refluksu przełykowego przynajmniej raz w tygodniu [13]. W tym regionie wśród osób, u których wykonywano gastroscopię, „klasyczny” przełyk Barretta stwierdzany był w 1,5% przypadków. W krajach azjatyckich nie obserwuje się tak wielu przypadków choroby refluksowej przełyku i jej powikłań, ale i tutaj zauważalna jest tendencja wzrostowa [14]. Na częstość występowania tego schorzenia wpływ mają zwyczaje dietetyczne. Badania Ford’a oceniające populacje rasy białej i żółtej w Wielkiej Brytanii wykazały, na podstawie 20 tysięcy gastroscopii, że wśród chorych rasy białej BE wykryto u 690 chorych, co stanowiło 4,6%, natomiast wśród chorych pochodzenia azjatyckiego powyższy współczynnik wyniósł zaledwie 0,8% [15].

Nie bez znaczenia dla rozwoju GERD i BE pozostaje rozszerzanie się grupy osób z otyłością w krajach wysoko rozwiniętych. Nadwaga skojarzona jest ze zwiększoną częstością przejściowych relaksacji dolnego zwieracza przełyku (TLESR) i tym samym pojawieniem się refluksu żołądkowo-przełykowego. Nieprawidłowa funkcja LES jest najpewniej wczesnym elementem w patogenezie GERD u osób z otyłością. Potwierdziły to badania Corley’a [16]. Whiteman wykazał, że otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju gruczołakoraka przełyku [17].

Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek czynników genetycznych z ryzykiem rozwoju przełyku Barretta. Badania Trudgil’a objęły krewnych pierwszego stopnia chorych z potwierdzoną metaplastazją gruczołową przełyku. W przytoczonej analizie klasyczny BE stwierdzano u 8,4% krewnych. W grupie kontrolnej przełyk Barretta typu „długi segment” stwierdzano u 4,2% chorych [18].

### **1.3 Patogeneza przełyku Barretta**

Pomimo wielu zdefiniowanych czynników wpływających na rozwój metaplastycznego nabłonka dalszej części przełyku, mechanizm konwersji nabłonka wielowarstwowego płaskiego w cylindryczny pozostaje niejasny. Obecnie wśród badaczy dominują trzy hipotezy. Pierwsza z nich sugeruje, że w procesie rozwoju przełyku Barretta dochodzi do proksymalnej migracji komórek nabłonka gruczołowego



z żołądka do przełyku w celu wypełnienia ubytków po uszkodzonych treścią reflukсовą i następowym stanem zapalnym komórkach nabłonka fizjologicznego („*transitional zone metaplasia*”). Potwierdzenie tej teorii odnaleźć można w pracach Bremmer’a [1].

Kolejna hipoteza sugeruje rolę komórek macierzystych podśluzówki przełyku, które miałyby ulegać różnicowaniu w kierunku nabłonka gruczołowego po pobudzeniu przez toczący się proces zapalny wywołany refluksem („*de novo metaplasia*”). Badania Salo, w których wykazano ekspresję cytokeratyny 13 w nabłonku Barretta, charakterystycznej dla komórek fizjologicznej błony śluzowej przełyku nie zaś okolicy wpustu żołądka, wskazywały na wspomniany mechanizm różnicowania komórek metaplastycznych z komórek własnych przełyku [19].

Ostatnia hipoteza podsuwa możliwość migracji komórek macierzystych w okolicę szyi gruczołów warstwy podśluzowej przełyku i różnicowania w kierunku gruczołowym w odpowiedzi na głębokie uszkodzenia błony śluzowej i podśluzowej („*duct cell metaplasia*”).

We wszystkich w/w przypadkach podstawę rozwoju przełyku Barretta stanowi defekt fizjologicznej bariery antyrefluktowej. Obecność żołądkowo-dwunastniczej treści refluktowej powoduje aktywację stanu zapalnego stojącego u podstaw sekwencji metaplazja–dysplazja–gruczołakorak przełyku.

### **1.3.1 Zaburzenia mechanizmów antyrefluktowych w rozwoju przełyku Barretta**

Przełyk Barretta stanowi powikłanie choroby refluktowej przełyku i jako taki wywołany jest defektami czynnościowymi w obrębie połączenia przełykowo-żołądkowego. Do typowych zaburzeń towarzyszących rozwojowi BE należy dysfunkcja dolnego zwieracza przełyku (LES). Obniżenie ciśnienia w tej strefie jest wyraźnie większe w grupie chorych z BE w porównaniu do niepowikłanej choroby refluktowej [20,21]. Efektem wzmożonej relaksacji LES są częste i długotrwałe epizody zarzucania treści z żołądka do przełyku, co skutkuje nasilonymi zmianami zapalnymi. Dodatkowo u chorych z przełykiem Barretta najczęściej mamy do czynienia z dużym upośledzeniem perystaltyki trzonu przełyku, a co za tym idzie z niewydolnym mechanizmem samooczyszczania.

Obecność przepukliny rozworu przełykowego stwierdzana jest u ponad 90% chorych z przełykiem Barretta [22]. Obecność przepukliny wzmagana liczbą

i nasilenie epizodów refluksowych poprzez obniżanie ciśnienia w strefie LES oraz napięcia pomiędzy odnogami przepony.

### **1.3.2 Kwas i żółć – wpływ na powstawanie metaplazji gruczołowej przełyku**

Rozwój przełyku Barretta ściśle wiąże się z obecnością przewlekłego refluksu. Metaplazja gruczołowa rozwija się 10-krotnie częściej u chorych z GERD w porównaniu do populacji ogólnej [23]. W sytuacji fizjologicznej powstałe w wyniku drażnienia treścią refluksową ubytki błony śluzowej ulegają odbudowie dzięki komórkom macierzystym ulegającym różnicowaniu w kierunku nabłonka wielowarstwowego płaskiego. W przypadku przewlekłego drażnienia i uszkodzenia głębszych warstw ściany przełyku może dochodzić do uzupełniania ubytków komórkami nabłonka walcowatego. Metaplastyczna tkanka jest bardziej odporna na działanie drażniącej treści refluksowej [24].

Treść refluksowa trafiająca w wyniku niewydolności mechanizmów fizjologicznych do przełyku jest bardzo heterogeniczna. Dla rozwoju metaplazji walcowatokomórkowej przełyku podstawowe znaczenie mają dwa składniki – sok żołądkowy oraz żółć. Część badaczy sugeruje, że obecność gastryny stymuluje rozwój metaplazji dzięki blokowaniu szlaku apoptozy. Proces ten wiąże się ze wzmożoną ekspresją cyklooksygenazy-2 (COX-2) przed rozwojem dysplazji [25].

Obecność dużej przepukliny rozworu przełykowego, upośledzonego oczyszczania przełyku oraz znacznego obniżenia ciśnienia spoczynkowego w obrębie LES predysponuje do występowania większych uszkodzeń w obrębie błony śluzowej narażonej na kontakt z treścią refluksową. Z drugiej strony część autorów zauważa, że dostrzegane w mano- i pH-metrii odchylenia nie różnią się istotnie w grupie chorych z zaawansowaną postacią refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku i BE [26]. W badaniach Avidan'a wykazano zwiększoną częstość występowania przepukliny rozworu przełykowego i liczby epizodów refluksowych w ciągu doby u chorych z BE w porównaniu do grupy bez cech metaplazji gruczołowej przełyku [27]. Jednocześnie przytoczona analiza nie potwierdziła zależności pomiędzy czasem ekspozycji błony śluzowej przełyku na treść refluksową, a ryzykiem rozwoju BE. W przeciwieństwie do danych przytoczonych w badaniach Iacone'a wykazano zależność między stopniem uszkodzeń śluzówki przełyku, a stopniem i częstotliwością ekspozycji na drażniącą

treść refluksową [28]. W szeregu doniesień odnaleźć można sugestie wskazujące, że u chorych z przełykiem Barretta stopień oraz częstotliwość epizodów refluksowych jest znamienne większa w porównaniu do chorych z nadżerkową i nienadżerkową postacią GERD [29]. W przytoczonych analizach patologiczne pH wystąpiło u 90% chorych z BE, u 75% chorych z nadżerkową postacią GERD oraz u 50% chorych z NERD. Fass w badaniach obejmujących 27 chorych z BE określił korelację pomiędzy czasem narażenia błony śluzowej przełyku na  $\text{pH} < 4$ , a długością metaplastycznego segmentu [30]. Wykazał tym samym znamienne korelację pomiędzy długością epizodów refluksu, a rozległością metaplazji.

Niejednoznaczny wpływ kwaśnego refluksu na rozwój przełyku Barretta wskazuje na istotną rolę innych czynników w patogenezie tego schorzenia. Znane są przypadki rozwoju metaplazji gruczołowej przełyku u chorych po gastrektomii – należy więc podkreślić rolę refluksu nie-kwaśnego, a szczególnie żółci, w rozwoju tego stanu. W związku z coraz częściej dostrzeganą rolą treści zasadowej w patogenezie choroby refluksowej i jej powikłań upowszechniło się pojęcie refluksu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego (DGER). Brak jest jednak jednoznacznych przesłanek do twierdzenia, że obecność refluksu żółciowego podnosi ryzyko rozwoju przełyku Barretta. W literaturze napotkać można pojęcie tzw. toksycznego synergizmu kwasu i żółci. W środowisku o kwaśnym pH łatwiej dochodzi do uwolnienia kwasów żółciowych. W wyniku ich działania znacznemu nasileniu ulega miejscowy odczyn zapalny oraz obserwuje się wzmożoną ekspresję cyklooksygenazy-2 [31, 32, 33, 34, 35]. Można więc stwierdzić, że wspólna obecność refluksu kwaśnego i nie-kwaśnego amplifikuje stopień uszkodzenia błony śluzowej przełyku przyczyniając się do rozwoju BE.

### **1.3.3 Rola *Helicobacter pylori* w rozwoju przełyku Barretta**

Dane epidemiologiczne wskazują na zmniejszenie ryzyka rozwoju przełyku Barretta i gruczołakoraka u chorych z infekcją *H. pylori*, zwłaszcza szczepami CagA dodatnimi. Zjawisko to może wiązać się z hiposekrecją kwasu solnego wywołaną zapaleniem zanikowym błony śluzowej trzonu żołądka na skutek obecności bakterii spiralnych. Mimo najpewniej protekcyjnego działania obecności pewnych szczepów *H.pylori* uważa się obecnie, że uzasadnione jest zastosowanie eradykacji w przypadku

wszystkich zainfekowanych chorych jeżeli przewidywane jest długotrwałe leczenie blokerami pompy protonowej. Warto podkreślić, że leczenie eradykacyjne samo w sobie nie nasila objawów choroby refluksowej oraz predyspozycji do rozwoju przełyku Barretta [36]. Zjawisko refluksu pojawia się zaś jedynie u chorych z wyjściowo upośledzonymi mechanizmami antyrefluksowymi. W badaniach Hamad'y wykazano, że eradykacja ujawnia objawy GERD znacznie częściej np. u osób z przepukliną rozworu przełykowego [37].

Niejednoznaczny pozostaje wpływ obecności bakterii spiralnych na wydolność dolnego zwieracza przełyku. Wiadomo, że w trakcie infekcji *H. pylori* dochodzi do wzmożonej produkcji tlenku azotu (NO), który obniża ciśnienie w strefie LES. Z drugiej strony obecność bakterii spiralnych stymuluje wzrost poziomu gastryny działającej przeciwnie do NO [38]. Wpływ infekcji *H. pylori* na motorykę przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego u chorych z przełykiem Barretta pozostaje do dziś mało poznany.

## **1.4 Diagnostyka przełyku Barretta**

### **1.4.1 Endoskopia klasyczna**

Badania endoskopowe stanowią podstawę kanonu diagnostycznego u chorych z chorobą refluksową oraz przełykiem Barretta. W przypadku osoby zdrowej linia fałdów żołądkowych zbiega się z miejscem połączenia nabłonków – wielowarstwowego płaskiego przełyku i gruczołowego żołądka. Tak zwana linia Z znajduje się tuż nad górną granicą fałdów żołądkowych. W przypadku proksymalnego przesunięcia linii Z mamy podstawę do rozpoznania ESEM (*endoscopically suspected esophageal metaplasia*), a więc podejrzenia metaplazji Barretta (Fot. 1). Termin ESEM odnosi się do opisu obrazu endoskopowego typowego dla BE, który nie został jeszcze potwierdzony histologicznie.

Problemy diagnostyczne występują u chorych z BE typu „krótki segment”, u których w wycinkach uzyskujemy cechy obecności nabłonka gruczołowego o typie wpustu żołądka. W takiej sytuacji pozostaje wątpliwość co do prawidłowości pobrania materiału do badania histopatologicznego. W przypadku cech metaplazji jelitowej w ocenie histopatologicznej, przy braku ewidentnych zmian endoskopowych, możemy

mieć do czynienia z metaplazją wpustu (CIM – *cardia intestinal metaplasia*) mającą mniejsze znaczenie dla procesu karcinogenezy.

Zadaniem endoskopisty jest nie tylko rozpoznanie przemieszczenia strefy połączenia nabłonków, ale również określenie długości metaplastycznego segmentu. Obecność przepukliny rozworu przełykowego, owrzodzeń, zwężeń stwarza dodatkowe problemy diagnostyczne stając się przyczyną nadrozpoznawania przełyku Barretta [9]. Spośród kilku klasyfikacji najbardziej istotny z klinicznego punktu widzenia wydaje się podział przełyku Barretta oparty na pomiarze metaplastycznych segmentów. System ten dzieli BE na „klasyczny” (tzw. „długi segment”) w przypadku gdy linia Z przemieszcza się proksymalnie o minimum 3cm. BE typu „krótki segment”, w którym przemieszczenie linii Z jest mniejsze od 3cm. Trzecie miejsce w tej klasyfikacji zajmuje metaplazja wpustu (CIM) [39]. Mimo iż wiadomo, że nie tylko przemieszczenie linii Z o 3 lub więcej centymetrów w kierunku proksymalnym daje podstawy do rozpoznania BE, okazuje się, że właśnie u tych chorych szansa na znalezienie ognisk metaplazji jelitowej sięga powyżej 90% [9]. Wg niektórych badaczy nie ma przesłanek do twierdzenia, że rozległość metaplazji wpływa istotnie statystycznie na wzrost ryzyka rozwoju gruczolaka przełyku, co może stawiać typową klasyfikację endoskopową BE pod znakiem zapytania [40].

Obecnie w przypadku rozpoznania ESEM standardem staje się szczegółowe określenie rozległości metaplazji. Do powszechnie uznawanych metod zalicza się tzw. system praski – tj. C i M. [41]. W przytaczanej metodzie dokonujemy pomiaru długości z dokładnością do jednego centymetra segmentu okrężnego (*C = circumferetial extent*) oraz maksymalnej długości segmentu metaplastycznego (*M = maximum extent*). Wyniki podawane są w systemie CxMy gdzie x i y stanowią odpowiednio uzyskane w czasie pomiarów długości segmentów przełyku Barretta.

Określenie obecności zmian o typie BE wymaga pobrania wycinków z obszaru endoskopowego podejrzenia metaplazji przełyku. Zgodnie z wytycznymi ujętymi w konsensusie montrealским wycinki powinny być pobierane w dużej ilości, z 4-ech kwadrantów co 1cm wysokości metaplastycznego segmentu oraz każdej napotkanej w czasie badania nieprawidłowości. Wg części autorów wskazane jest pobieranie dużych próbek tkankowych za pomocą tzw. kleszczyków typu „jumbo”.

Często w celu trwałego zaznaczenia jednego z kwadrantów stosuje się technikę tzw. tatuażu endoskopowego poprzez wprowadzanie barwnika bezpośrednio w ścianę

przełyku. Technika ta daje możliwość wysokiej powtarzalności pobierania wycinków, nawet mimo wykonywania kolejnych badań przez różnych endoskopistów.

Pobieranie licznych wycinków wydaje się szczególnie ważne, ponieważ strefy metaplazji, a zwłaszcza dysplazji, zajmują drobne obszary w zakresie BE. Szczególnie istotne wydaje się pobieranie wycinków ze szczytów wypustek, a więc z obszarów połączenia prawidłowej i metaplastycznej błony śluzowej przełyku. Warto pamiętać, że metaplazja w przełyku Barretta występuje w postaci łat („patchy disease”) i z tego powodu nawet najbardziej skrupulatne pobieranie wycinków z czterech kwadrantów może nie przynieść pozytywnego wyniku. Sytuacja taka ma głównie miejsce u chorych z krótkim, a więc <3cm obszarem metaplazji [42]. Wydaje się, zatem, że w przypadku endoskopowego podejrzenia przełyku Barretta konieczne jest kilkukrotne pobieranie wycinków. Wg Jones’a powtórna biopsja u chorych z BE typu „krótki segment” daje 20% więcej szans na odnalezienie ognisk metaplazji [43]. W badaniach Oberga metaplazję jelitową stwierdzano w 100% przypadków u chorych z minimum czterocentymetrowym segmentem ESEM po 2-4 gastroscopiach z pobieraniem wycinków [44].

Przytoczone powyżej spostrzeżenia ewidentnie wskazują, że pojedyncze badania endoskopowe ze standardowym pobraniem wycinków w przypadku cech ESEM, zwłaszcza w grupie ryzyka, mogą nie wystarczać do postawienia ostatecznego rozpoznawania. Oprócz przyczyny wynikającej z samej charakterystyki choroby pojawiają się głosy, że metaplazja rozwija się w czasie obserwacji, pomiędzy kolejnymi badaniami endoskopowymi. To jednak nie podważa celowości powtarzania pobierania wycinków z podejrzanych obszarów u w/w chorych.

#### **1.4.2 Nowe techniki endoskopowe (NBI, HRE, AFI, CI, EUS)**

Osobnym zagadnieniem odnoszącym się do diagnostyki przełyku Barretta są nowe techniki podnoszące jakość obrazowania endoskopowego, a wśród nich chromoendoskopia, endoskopia wysokiej rozdzielczości (*high resolution endoscopy* – HRE), obrazowanie w wąskim paśmie światła (*narrow band imaging* – NBI) oraz wykorzystanie zjawiska autofluorescencji (*autofluorescence imaging* – AFI, lub *autofluorescence endoscopy* – AFE). Wszystkie wyżej wymienione metody stwarzają możliwość dokładniejszego zobrazowania ognisk metaplazji i dysplazji w przełyku, a co za tym idzie bardziej trafnego pobierania wycinków z obszaru ESEM. W metodzie

wykorzystującej zjawisko autofluorescencji tkankowej (AFI) stosuje się najczęściej promieniowanie ultrafioletowe lub krótkofalowe widzialne, które powoduje wzbudzenie *in vivo* tzw. fluoroforów powodując emisję oznaczonego promieniowania. U chorych z przełykiem Barretta, głównym wykorzystywanym w badaniu fluoroforem jest kolagen warstwy podśluzowej. W analizie obejmującej 60 chorych z przełykiem Barretta udokumentowano wysoką przydatność autofluorescencji w detekcji dysplazji dużego stopnia [45]. W badaniu z randomizacją, przeprowadzonym u 187 chorych z BE, dzięki przytaczanej metodzie rozpoznano dodatkowo 4-krotnie raka lub dysplazję dużego stopnia pominięte w czasie standardowej gastroskopii.

W klasycznej chromoendoskopii w trakcie badania endoskopowego śluzówkę dystalnego odcinka przełyku barwi się najczęściej z użyciem płynu Lugola, indygokarminu lub błękitu metylenowego uzyskując w ten sposób kontrastowe zabarwienie obszarów metaplazji i dysplazji. W endoskopii wysokiej rozdzielczości (HRE), dzięki zastosowaniu specjalnych modułów, możliwy jest cyfrowy zapis i obróbka obrazów uzyskiwanych w czasie badania, co daje istotną poprawę rozdzielczości, odwzorowania kolorów i kontrastu w obrębie elementów powierzchni błony śluzowej. Odmianę endoskopii wysokiej rozdzielczości stanowi endomikroskopia. W badaniu wykorzystuje się aparaty dające możliwość oceny mikrostruktury błony śluzowej oraz wykrywanie specyficznych nieprawidłowości naczyń kapilarnych (*IPCL – intrapapillary capillary loops*). Metoda jest wyjątkowym narzędziem diagnostyki *in vivo*, szczególnie wczesnych postaci nowotworów, w tym gruczolakoraka na podłożu przełyku Barretta. Najnowszą odmianę endomikroskopii stanowią badania z wykorzystaniem zminiaturyzowanego mikroskopu konfokalnego (*confocal imaging – CI*). Dzięki tej technice można z dużą dokładnością odróżnić dysplazję od zmian zapalnych w chorobie refluksowej przełyku. Porównując skuteczność endomikroskopii, w tym endomikroskopii konfokalnej, do tradycyjnej świetlnej mikroskopii stereotaktycznej pobranych i wybarwionych wycinków z raka przełyku wykazano zgodność na poziomie 83,3% przypadków [46]. Użycie techniki NBI (*narrow band imaging*) czyli obrazowania endoskopowego w wąskim paśmie widma świetlnego daje możliwość uzyskiwania wysokorozdzielczych obrazów z dodatkowym wybarwieniem podobnym jak w chromoendoskopii bez konieczności stosowania specjalnych barwników, a jedynie dzięki manipulacji długością fali świetlnej. Publikowane wyniki badań z zastosowania tej techniki wskazują na bardzo wysoką – sięgającą niemal 100% – zgodność oceny endoskopowej z wynikami badań

histopatologicznych wśród chorych z „klasycznym” przełykiem Barretta [47, 48]. W przypadku BE o typie „krótkiego segmentu” wydolność metody NBI w porównaniu do klasycznych metod mikroskopowych sięga ponad 70%. Ostatnio publikowane badania wskazują na możliwość jeszcze większego korelowania wyników badań endoskopowych z użyciem techniki NBI z powiększeniem obrazu dzięki ocenie naczyń mikrokążenia.

Rola endoskopowej ultrasonografii (EUS) w diagnostyce chorych z przełykiem Barretta zajmuje marginalną pozycję. U chorych z metaplazją Barretta bez cech dysplazji w nielicznych jak do tej pory badaniach, cechą wyróżniającą w badaniu EUS było pogrubienie ściany przełyku. W badaniach Srivastava obejmujących 15 chorych z BE wykazano grubość ściany przełyku do 3,3mm u chorych bez cech dysplazji, a do 4,0mm z obecną dysplazją, w porównaniu do średniej grubości ściany przełyku wynoszącej 2,6mm w grupie kontrolnej [49]. Warto podkreślić, że różnice w przypadku grupy z dysplazją i bez nie były znamienne statystycznie. Dysplazja była obecna u wszystkich chorych z pogrubieniem ściany powyżej 4mm. Badania Scotinotis’a na grupie 22 chorych z dysplazją dużego stopnia lub obecnością ognisk gruczolakoraka w obrębie BE wykazały, że wyniki EUS pokrywały się z oceną histopatologiczną materiału pooperacyjnego [50].

Mimo zachęcających wyników dotyczących coraz szerszego stosowania nowych technik obrazowania endoskopowego w diagnostyce przełyku Barretta połączenie klasycznego badania endoskopowego z pobieraniem licznych wycinków i ich oceną histopatologiczną pozostaje nadal złotym standardem. Nowe techniki endoskopowe stanowią bardzo wartościowe uzupełnienie metod diagnostycznych, nie zastępując jednak w żadnej mierze oceny histologicznej bioptatów pobieranych z 4 kwadrantów przełyku.

### **1.4.3 Diagnostyka histopatologiczna**

Pojęcie metaplazji odnosi się do procesu różnicowania morfologicznego nabłonka lub innej tkanki w kierunku tkanek typowych dla innych lokalizacji. Metaplazja Barretta według obecnego stanu wiedzy rozwija się u ok. 10-15% chorych z wywiadem przewlekłej choroby refluksowej [51]. Rozpoznanie przełyku Barretta ma znaczenie dla identyfikacji subpopulacji chorych z GERD narażonych na rozwój



gruczolakoraka przełyku [9]. Wyjściowym badaniem diagnostycznym pozostaje endoskopia lecz dopiero ocena histopatologiczna daje możliwość ostatecznego postawienia rozpoznania.

W przełyku Barretta możemy napotkać 3 typy komórek walcowatych – charakterystycznych dla wpustu i dna żołądka oraz jelitowych komórek kubkowych [52]. Mimo upowszechnionego w konsensusie montrealским stanowiska o konieczności rozpoznania BE w przypadku występowania jakiegokolwiek formy metaplazji gruczołowej powyżej linii Z metaplazja jelitowa (zwłaszcza niedokonana) pozostaje typem wyróżniającym (*distinctive type*) dla przełyku Barretta.

Na aktualności nadal nie traci metoda barwienia błękitem alcjaju przy pH 2,5 umożliwiająca charakterystykę metaplazji jelitowej, która dzieli się na dokonaną i niedokonaną [53]. W ocenie wycinków błony śluzowej przełyku standardowo wykorzystuje się barwienie hematoksyliną i eozyną. W przypadku tej metody komórki typu wpustowego, posiadające „rozdętą” cytoplazmę, zawierające jedynie obojętne mucyny upodobią się do komórek kubkowych („komórki pseudokubkowe”). W technice z użyciem błękitu alcjaju kwaśne mucyny wydzielane przez niedojrzałe komórki metaplastyczne ulegają wybarwieniu na kolor niebieski, tworząc kontrast z mucynami obojętnymi wybarwiającymi się metodą PAS na czerwono-różowo [54]. Badanie przeprowadza się przy pH 2,5. W przypadku braku podejrzenia obecności BE w badaniu endoskopowym, uzyskując pozytywny wynik barwienia komórek kubkowych z użyciem błękitu alcjaju, należy rozpoznać metaplazję wpustu (CIM). Podkreślić w tym miejscu należy, że badanie histologiczne nie daje możliwości zróżnicowania metaplazji jelitowej w przebiegu przełyku Barretta i CIM. Metody oparte o rozkład ekspresji cytokeratyn, głównie 7 i 20, nie są obecnie powszechnie akceptowane [55, 56].

Pod pojęciem dysplazji rozumiemy zaburzenia w architekturze tkanki, w tym przypadku błony śluzowej przełyku wskazujące na wczesny krok w kierunku transformacji nowotworowej. Dysplazja jest nowotworową proliferacją komórek nabłonka nie przekraczającą błony podstawnej. W badaniu mikroskopowym dysplazja charakteryzuje się utratą gradientu dojrzewania i zróżnicowania komórek. Badania morfometryczne obok histochemicznej analizy wycinków pobranych od chorych z BE dostarczają dodatkowych informacji na temat oceny zaburzeń dysplastycznych.

Stopniowanie zaburzeń morfometrycznych decyduje o podziale dysplazji na 3 typy – małego, średniego i dużego stopnia.

Ocena nasilenia proliferacji komórkowej stanowi kolejny sposób określenia neoplastycznej aktywności dysplastycznej śluzówki. Pomiaru możemy dokonywać określając liczbę figur podziału jąder komórkowych (wskaźnik mitotyczny), stosując barwienie umożliwiające uwidocznienie dzielących się komórek lub za pośrednictwem tzw. markerów proliferacyjnych [57]. W celu scharakteryzowania stopnia proliferacji często stosowana jest ocena ekspresji antygenu Ki 67 obecnego tylko w jądrach komórek będących w trakcie podziału. W nabłonku u chorych z przelykiem Barretta strefa proliferacji ograniczona jest do najgłębszych części krypt, gdzie zlokalizowane są komórki macierzyste pnia [58]. Ekspansja strefy proliferacyjnej oraz przesunięcie się proliferujących komórek w kierunku powierzchni błony śluzowej jest charakterystyczne dla zmian przedrakowych [59].

#### **1.4.4 Ekspresja COX-2 w analizie progresji metaplazji gruczołowej i ryzyka rozwoju gruczolaka przelyku**

Progresja metaplazji Barretta w kierunku gruczolaka przelyku odbywa się w wyniku uszkodzenia błony śluzowej treścią refluksową. Podejmując próbę choćby częściowej analizy sekwencji metaplazja – dysplazja – rak, trudno nie odnieść się do podstaw molekularnych tych procesów. Określenie jedynie obecności metaplazji (żołądkowej i/lub jelitowej) oraz stopnia dysplazji w błonie śluzowej dystalnego odcinka przelyku nie stanowi już, wg części autorów, wystarczającego wskaźnika zaawansowania choroby. Coraz częściej podkreśla się konieczność wykorzystania dodatkowego markera, w celu bardziej precyzyjnego stopniowania ryzyka rozwoju gruczolaka. W licznych badaniach znaleźć można ocenę przydatności już ponad 60-ciu biomarkerów, wśród których najczęściej wymieniana jest cyklooksigenaza-2 (COX-2) [60].

Efektom działania treści refluksowej na błonę śluzową okolicy połączenia przelykowo-żołądkowego jest rozwijający się proces zapalny. Dowiedziono, że w czasie przewlekłego drażnienia przede wszystkim kwasami żółciowymi dochodzi do

wzmoczonej ekspresji cyklooksygenazy-2 w obrębie metaplastycznej śluzówki [34]. Nadekspresja COX-2 poprzez białko Bcl-2 powoduje hamowanie procesu apoptozy, nasila angiogenezę, co toruje drogę do rozrostu nowotworowego. W przebudowanej metaplastycznie błonie śluzowej pod wpływem działania kwasu dochodzi do aktywacji kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK), powodującej zwiększony dopływ sygnałów proliferacyjnych do jądra komórkowego. W konsekwencji tworzy się strefa wzmożonej regeneracji [61]. Wielu autorów wskazuje na istotną rolę nadekspresji COX-2 w podtrzymywaniu przewlekłego procesu zapalnego mającego istotne znaczenie w generowaniu karcinogenezy.

Rola reakcji zapalnej i jej mediatorów w rozwoju metaplazji, dysplazji, a w końcu gruczolaka przełyku przywoływana jest w wielu badaniach dotyczących ochronnego wpływu leków działających przeciwzapalnie [62, 63]. W licznych analizach odnaleźć można opisy protekcyjnego działania leków niesterydowych, zwłaszcza selektywnych inhibitorów COX-2, w odniesieniu do raka przełyku czy jelita grubego. Badania nad ich zastosowaniem w chemoprewencji nowotworów przewodu pokarmowego zostały zahamowane po ujawnieniu efektów ubocznych stosowania rofecoxyb'u (*Vioxx*) przy okazji programu dotyczącego raka jelita grubego (*APPROVe – Adenomatous Polyp PREvention On Vioxx*). W grupie chorych stosujących wyżej wymieniony lek dwukrotnie zwiększyło się ryzyko zawału serca lub udaru mózgu [64].

Obecnie największym projektem dotyczącym zastosowania leków przeciwzapalnych w chemoprewencji metaplazji Barretta i gruczolaka przełyku jest prowadzony w Wielkiej Brytanii program ASPECT. W przytoczonym projekcie ocenia się skuteczność aspiryny stosowanej w dawce 300mg/dobę w połączeniu z 20mg lub 80mg/dobęesomeprazolu. Badaniami objęci są mężczyźni w wieku 40-75 lat, z potwierdzonym w badaniu endoskopowym BE długości minimum 2cm. Chorzy poddawani są szczegółowej kontroli co dwa lata [9].

Istotna rola reakcji zapalnej i jej mediatorów w rozwoju sekwencji metaplazja–dysplazja–rak gruczołowy u chorych z przełykiem Barretta nie budzi dziś żadnych wątpliwości. Obecność cyklooksygenazy-2 można stwierdzić w błonie śluzowej prawidłowego przełyku. Nadekspresję tego białka odnotowujemy jednak

typowo u chorych z przełykiem Barretta, zwłaszcza w przypadku dysplazji dużego stopnia i gruczolaka [34, 65, 66]. Przytoczone powyżej argumenty wskazują, że wzmożoną ekspresję COX-2 możemy traktować jako czynnik predysponujący do rozwoju szeregu nowotworów przewodu pokarmowego, wśród nich gruczolaka na podłożu metaplazji Barretta. Wydaje się tym samym, że ocena ekspresji COX-2 może służyć jako marker procesu karcynogenezy na wczesnym etapie [67].

## **1.5 Leczenie przełyku Barretta**

Przełyk Barretta stanowi poważne powikłanie przewlekłej choroby refluksowej. Leczenie tego schorzenia ma na celu długotrwałe ograniczenie wpływu treści refluksowej na błonę śluzową dystalnej części przełyku. Efektem leczenia chorych z przełykiem Barretta ma być ograniczenie objawów choroby refluksowej, usunięcie tkanek stanowiących podłoże do rozwoju gruczolaka. Leczenie obejmuje zarówno metody stosowane typowo w terapii niepowikłanego GERD, jak i techniki swoiste.

### **1.5.1 Leczenie farmakologiczne**

Większość chorych z przełykiem Barretta podaje występowanie objawów typowych dla niepowikłanej choroby refluksowej. Pacjenci z tzw. „długim segmentem” BE mają najczęściej dolegliwości spotykane w zaawansowanych postaciach refluksowego zapalenia przełyku [68]. Główny cel leczenia zachowawczego tych chorych stanowi opanowanie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego. Podstawę stanowi farmakoterapia antysekrecyjna głównie w oparciu o blokery pompy protonowej (PPI) [69]. Leki z tej grupy mają udokumentowaną najwyższą skuteczność podnoszenia pH treści żołądkowej spośród dostępnych na rynku grup preparatów zobojętniających [70]. Do najczęściej stosowanych należą omeprazol, pantoprazol, esomeprazol i lansoprazol. Ze względu na cechy zwiększonej ekspozycji błony śluzowej dalszej części przełyku u chorych z BE w odniesieniu do grupy chorych z niepowikłanym GERD, podkreśla się wskazanie do długotrwałego stosowania ponadstandardowych dawek leków z tej grupy – np. 40mg omeprazolu czy 80mg pantoprazolu na dobę. Uważa się również, że istnieje konieczność leczenia antysekrecyjnego u wszystkich, również bezobjawowych chorych z BE, ze względu na

ryzyko rozwoju dysplazji i raka gruczołowego mimo subiektywnie nieuciążliwego przebiegu choroby.

Przewlekłe stosowanie ponadstandardowych dawek blokerów daje możliwość ograniczenia ryzyka rozwoju dysplazji u chorych z przełykiem Barretta [71]. Długoletnie leczenie blokerami pompy protonowej może doprowadzić nawet do częściowej regresji metaplazji przełyku, ale efekt ten jest niepewny.

Terapia antysekrecyjna odgrywa podstawową rolę w leczeniu niepowikłanych postaci GERD. W przypadku zmian metaplastycznych blokery pompy protonowej mają jedynie znaczenie uzupełniające. Leki te w grupie chorych z przełykiem Barretta stosuje się w celu czasowej normalizacji pH obszaru połączenia przełykowo-żołądkowego zwykle na początku leczenia oraz w okresach pomiędzy zabiegami endoskopowymi. Szczególny aspekt w leczeniu zachowawczym chorych stanowi refluks zasadowy. Wśród chorych z dominującym refluksem żółciowym leczenie farmakologiczne pozostaje najczęściej mało skuteczne.

### **1.5.2 Techniki endoskopowe ze szczególnym uwzględnieniem ablacji plazmą argonową (APC)**

Ze względu na ograniczony efekt farmakoterapii antysekrecyjnej w procesie odwracania zmian metaplastycznych konieczne staje się wykorzystywanie ablacyjnych technik endoskopowych. Przytaczane metody dają możliwość niszczenia metaplastycznych segmentów BE, zarówno bez dysplazji, jak i z dysplazją małego stopnia. W przypadku dysplazji dużego stopnia, ze względu na ryzyko obecności mikroognisk komórek rakowych, preferowane są zabiegi mukozektomii endoskopowej, a w niektórych ośrodkach nawet resekcji przełyku.

Endoskopowe metody ablacyjne mają za zadanie zniszczenie zarówno nabłonka Barretta, jak i dysplazji w jego obrębie umożliwiając reepitelializację płaskonabłonkową. Do najbardziej rozpowszechnionych należą: ablacja plazmą argonową (APC), termoablacja laserowa, terapia fotodynamiczna (PDT) oraz elektrokoagulacja wielobiegunowa (MPEC) i mukozektomia endoskopowa.

Terapia fotodynamiczna (PDT) polega na dożylnym wprowadzeniu fotouczulacza, który wybiórczo gromadzi się w nabłonku gruczołowym, a następnie naświetlaniu zmienionej chorobowo tkanki laserem o odpowiedniej długości fali. Do

najczęściej stosowanych substancji fotouczulających należy kwas 5-aminolewulinowy. Efektem jest destrukcja zmian patologicznych naświetlanych promieniem lasera. Skuteczność eradykacyjna metody zbliżona jest do 90% [72]. Niedogodnościami przytaczanej procedury są jej wysokie koszty oraz konieczność kilkudniowej ochrony pacjenta przed promieniowaniem słonecznym w okresie działania fotouczulacza. Terapia fotodynamiczna daje na tyle dobre efekty, że jest w wielu ośrodkach techniką z wyboru stosowaną u chorych w celu leczenia dysplazji dużego stopnia oraz usuwania małych ognisk raka gruczołowego.

Koagulacja wielobiegunowa należy do grupy metod termicznych i wykonywana jest za pomocą specjalnej głowicy aplikującej energię elektryczną w miejscu kontaktu z tkanką patologiczną. Efektem jest termiczne niszczenie obszaru przylegającego do głowicy. Dużą zaletą opisywanej metody jest szybkość wykonywania zabiegu. Skuteczność porównywalna jest do ablacji z zastosowaniem beamera argonowego, jednak znacznie większa liczba powikłań, głównie perforacji ściany przełyku, powoduje, że metoda ta jest obecnie rzadziej stosowana.

Termoablacja laserowa polega na miejscowej aplikacji skoncentrowanej energii świetlnej prowadzącej do waporyzacji zmienionych patologicznie tkanek. Obecnie stosuje się jeden z trzech typów laserów: argonowy, neodymowy (Nd:YAG), potasowo-tantalowo-fosforowy (KTP). Technika laserowa ma zbliżoną do PDT i APC skuteczność, ale jest metodą zdecydowanie droższą, zwłaszcza od ablacji argonowej.

Zarówno u chorych, u których nie uzyskano trwałej reepitelializacji oraz u tych ze stwierdzoną dysplazją dużego stopnia, metody ablacyjne możemy uzupełnić endoskopowymi technikami resekcyjnymi [73,74]. Obecnie do najpopularniejszych zalicza się technikę endoskopowego śródśluzówkowego rozwarstwienia (*ESD – endoscopic submucosal dissection*) oraz endoskopową resekcję błony śluzowej (*EMR – endoscopic mucosal resection*). W pierwszej z wymienionych technik na wstępnym etapie zabiegu wykonuje się podstryknięcie błony śluzowej na poziomie warstwy podśluzowej w celu uniesienia zmienionego obszaru. Zastosowanie znajduje elektryczny nóż endoskopowy z izolowaną końcówką. [75]. Endoskopowa resekcja błony śluzowej polega na „ściananiu” płatów błony śluzowej zassanych do specjalnej najczęściej przezroczystej nasadki założonej na koniec endoskopu. Wielkość pobieranego fragmentu tkankowego zbliżona jest do pola powierzchni końcówki

endoskopu. Skuteczność tej metody jest najwyższa wśród technik endoskopowych i zbliżona do chirurgicznych metod resekcyjnych.

Coraz częściej w literaturze odnaleźć można publikacje wskazujące na wysoką skuteczność nowego systemu HALO opartego o ablację prądem o częstotliwości radiowej [76]. W metodzie zastosowanie znajdują dwa typy końcówek – 90 i 360 stopni. Pierwsza z nich służy do punktowej, a druga do okrężnej ablacji zmian w przełyku. System powoduje kontrolowane uszkodzenie błony śluzowej przełyku na głębokości 1mm.

Wśród technik leczenia endoskopowego przełyku Barretta (BE) na szczególną uwagę zasługuje ablacja plazmą argonową (APC). Przytoczona metoda od lat znajduje zastosowanie w leczeniu szeregu patologii przewodu pokarmowego. Do typowych jej zastosowań należy tamowanie krwawień, zwłaszcza w przypadku nieoperacyjnych guzów nowotworowych. Metoda jest również często używana w niszczeniu tkanek patologicznych, zarówno w przypadku leczenia definitywnego, jak i paliacji. W terapii chorych z przełykiem Barretta technika APC służy do usuwania na drodze koagulacji tkanek ognisk metaplazji. W literaturze odnaleźć można również doniesienia dotyczące zastosowania techniki APC do niszczenia ognisk dysplazji dużego stopnia, a nawet małych ognisk raka gruczołowego powstających na podłożu metaplazji gruczołowej przełyku [77]. W opisywanej technice wykorzystuje się monopolarną sondę bezdotykową wysyłającą prąd elektryczny o wysokiej częstotliwości w osłonie argonowej. Efektem jest koagulacja tkanki w przedziale 1-3 mm głębokości. Zakres penetracji uszkodzającej energii zależy od generowanej mocy wysyłanego prądu (zakres 0-155W), przepływu argonu (zakres 0,5-7l/min), odległości pomiędzy tkanką docelową, a głowicą (zakres 2-8mm) oraz czasu aplikacji (0,5-2s lub ciągła ablacja). W przypadku ablacji zmian metaplastycznych w przebiegu przełyku Barretta najczęściej stosuje się moc w zakresie 30-90W, przy przepływie argonu pomiędzy 1 a 2l/min [78]. **Zabieg wykonywany jest w dożylniej sedacji najczęściej preparatami**

**z grupy benzodiazepin.**

Znanym przytaczanym w literaturze mankamentem ablacji plazmą argonową jest możliwość pozostawiania ognisk metaplastycznych położonych w głębszych warstwach śluzówki przełyku. Uważa się jednak, że zniszczenie głównej masy patologicznych tkanek niesie za sobą usunięcie zdecydowanej większości nieprawidłowego DNA, co wyraźnie zmniejsza ryzyko progresji nowotworowej [72].

Pozostawienie rezydualnych komórek metaplastycznych można ograniczyć podnosząc stosowaną moc koagulacji, co wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem powikłań głównie pod postacią zwężeń przełyku [79]. Mimo, że w literaturze możemy napotkać doniesienia o przypadkach rozwoju gruczolakoraka przełyku u chorych z BE po leczeniu APC, badania na dużych grupach jednoznacznie wskazują na przewagę zalet nad wadami opisywanej metody [80, 81]. W badaniach Morris'a czy Madisch'a, obejmujących odpowiednio 173 i 280 chorych w rocznej obserwacji nie odnotowano rozwoju dysplazji czy gruczolakoraka przełyku po zabiegu ablacji plazmą argonową [82, 83].

W celu uzyskania całkowitego usunięcia metaplastycznej błony śluzowej połączenia przełykowo-żołądkowego, a w konsekwencji efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej, konieczne jest wykonanie od 2 do 5 zabiegów ablacyjnych. Pojedynczy zabieg z użyciem beamera argonowego powoduje, wg różnych autorów, usunięcie patologicznych tkanek w zakresie 55-100% przypadków. W celu utrwalenia efektu reepitelializacji konieczna jest normalizacja pH w dalszej części przełyku. Efekt ten może być udziałem stosowania blokerów pompy protonowej lub operacyjnej korekcji fizjologicznego mechanizmu antyrefluksowego.

Trwały efekt reepitelializacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta, wg różnych badań, występuje w 68-100% przypadków po ablacji plazmą argonową. W pracy Dulai'a badaniami objęto 24 chorych z przełykiem Barretta bez cech dysplazji poddanych ablacji plazmą argonową [84]. W analizowanej grupie średnia długość segmentów metaplastycznych wynosiła 4cm. U chorych wykonano średnio 3,8 zabiegów ablacyjnych z użyciem beamera argonowego. Proces reepitelializacji wspomagany był stosowaniem pantoprazolu w dawce 80mg/dobę. Wśród badanych chorych aż w 35% przypadków stwierdzano obecność rezydualnych obszarów metaplastyki Barretta.

Istotny wpływ na trwałość efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej ma utrzymanie prawidłowego pH. W badaniach Basu zaobserwowano wyższy procent nawrotów metaplastycznej śluzówki u chorych stosujących zredukowane dawki blokerów pompy protonowej [85].

Ablacja plazmą argonową zmian metaplastycznych w BE jest metodą bezpieczną, a jej skuteczność zbliżona jest do 90% i nie ustępuje technice fotodynamicznej [86]. Powikłania po zastosowaniu w/w metody zdarzają się rzadko i najczęściej nie powodują poważnego zagrożenia dla chorego. Do typowych powikłań



należą zamostkowe dolegliwości bólowe oraz odynofagia. Wśród poważnych powikłań wymienić należy zwężenia, krwawienia, a nawet perforacje przełyku [79,87]. Najpoważniejsze powikłanie, jakim jest niewątpliwie perforacja ściany przełyku, występuje wyjątkowo rzadko. W literaturze znaleźć można opis jedynie dwóch zgonów bezpośrednio związanych z uszkodzeniem przełyku w czasie zabiegu ablacji plazmą argonową. Znacznie częściej pojawiają się doniesienia opisujące objawy mikroperforacji z wysiękiem opłucnowym i wysoką gorączką [79].

Metoda ablacji metaplastycznej błony śluzowej u chorych z przełykiem Barretta za pomocą beamera argonowego w większości przypadków daje możliwość skutecznego usunięcia patologicznie zmienionej tkanki. Opisana technika ablacyjna nie zabezpiecza jednak chorego przed nawrotem przełyku Barretta w przypadku utrzymującego się narażenia na kontakt z treścią refluksową. Zastosowanie terapii antysekrecyjnej blokerami pompy protonowej daje możliwość czasowej normalizacji pH w przypadku dominującego refluksu kwaśnego. W przypadku refluksu nie-kwaśnego wydolność takiego postępowania wyraźnie spada [88]. Rozwiązaniem dającym trwałą normalizację parametrów pH pozostaje leczenie operacyjne.

### **1.5.3 Badania manometryczne przełyku**

W kwalifikacji do zabiegu podstawowe znaczenie ma wynik badania manometrycznego. O zakwalifikowaniu chorego do zabiegu decydują cechy niewydolności dolnego zwieracza przełyku – tj. skrócenie strefy podwyższonego ciśnienia, przemieszczenie strefy LES do klatki piersiowej, obniżenie ciśnienia spoczynkowego LES. Zaburzenia perystaltyki trzonu nie mają obecnie istotnego znaczenia w kwalifikacji do zabiegu. Perystaltyczna odpowiedź trzonu przełyku na przechodzący kęs pokarmowy determinowała do niedawna typ ewentualnego antyrefluksowego zabiegu operacyjnego. Obecnie uważa się, że porażenie aktywności motorycznej przełyku w tej grupie chorych stanowi następstwo odwracalnych uszkodzeń głębszych warstw jego ściany w wyniku działania treści refluksowej. Okazało się, że wykonanie pełnej fundoplikacji prowadzi do ustąpienia przedoperacyjnych zaburzeń czynności skurczowej. Ewentualne zaburzenia o typie dysfagii stanowią jedynie przejściowy – trwający do kilku tygodni – efekt uboczny.

W dostępnym piśmiennictwie coraz częściej napotkać można doniesienia wskazujące na wysoką wartość nowej techniki oceny czynności motorycznej przełyku jaką jest manometria wysokiej rozdzielczości. Metoda upowszechniana od kilku lat pozwala na bardziej szczegółową ocenę szeregu zaburzeń czynnościowych przełyku, w tym również bezpośrednio związanych z chorobą refluksową. W ocenie parametrów dolnego zwieracza przełyku manometria wysokiej rozdzielczości przewyższa znacząco technikę konwencjonalną. Dzięki zdecydowanie większej czułości gęsto rozmieszczonych czujników rejestrujących zmiany ciśnień możliwe stało się wyróżnienie dwóch niezależnych stref podwyższonego ciśnienia w dalszej części przełyku – proksymalnej odpowiadającej dolnemu zwieraczowi przełyku oraz dystalnej zależnej od odnóg przepony [89,90]. W badaniu konwencjonalnym oba obszary opisywane były wspólnie jako jeden. Metoda wysokorozdzielczej manometrii pozwala również na bardziej szczegółową ocenę przemijających samoistnych rozkurczów dolnego zwieracza przełyku (TLESR) odpowiadających za większość przypadków choroby refluksowej [90]. Dzięki tej metodzie możliwe jest uszczegółowienie przyczyn refluksu, do których zalicza się aktualnie: zaburzenia obu stref wysokiego ciśnienia w dalszej części przełyku, dodatni gradient ciśnień pomiędzy ścianami żołądka a przełyku oraz skrócenie przełyku.

Obecnie obok uznanej roli kwaśnej treści żołądkowej w patogenezie choroby refluksowej przełyku coraz częściej dostrzega się również znaczenie tzw. zarzucania mieszanego ze szczególnym uwzględnieniem drażniącego działania żółci [91, 92, 93]. W związku z powyższym obserwujemy często zafałszowania w ocenie pH-metrycznej, co powoduje, że powszechnie uznawane za złoty standard badanie stanowi obecnie jedynie uzupełnienie diagnostyki w wątpliwych przypadkach. Badanie pH-metryczne nie wchodzi obecnie do kanonu metod diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji do zabiegu. Metoda ta rezerwowana jest dla chorych ze słabą odpowiedzią na leczenie blokerami pompy protonowej w celu potwierdzenia obecności refluksu kwaśnego.

Metodą dającą możliwość oceny wszystkich typów refluksu jest impedancja, skojarzona z pH i/lub manometrią. Technika ta jest jednak na razie słabo rozpowszechniona, co powoduje, że nie znajduje się ona w grupie badań wymaganych przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego zarówno chorych z niepowikłanymi postaciami GERD, jak i przełykiem Barretta. Wydaje się, że w przyszłości metoda impedancji stanowić będzie podstawę diagnostyki przedoperacyjnej chorych kwalifikowanych do zabiegów antyrefluksowych.

#### **1.5.4 Leczenie operacyjne ze szczególnym uwzględnieniem laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF)**

W literaturze znaleźć można opis szeregu typów operacji antyrefluksowych. Do niedawna wynik przedoperacyjnej manometrii przełyku miał decydujący wpływ na wybór zastosowanej techniki operacyjnej. U chorych z osłabioną motoryką trzonu przełyku zalecano wykonywanie jednej z tzw. hemifundoplikacji, ze względu na ryzyko pooperacyjnej dysfagii. Do najpopularniejszych fundoplikacji częściowych zaliczano zabieg sposobem Dora, Toupet'a, Balsey'a.

Przytoczone powyżej techniki hemifundoplikacji dają gorsze rezultaty w porównaniu do metody pełnej tj. 360° fundoplikacji, co powoduje, że są one coraz rzadziej stosowane. Technika laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (tzw. *floppy* Nissen) stanowi dziś podstawową technikę leczenia operacyjnego u chorych z przełykiem Barretta oraz niepowikłaną chorobą refluksową przełyku.

Pierwsze doniesienia dotyczące operacyjnego leczenia przepuklin przeponowych pochodzą z początku ubiegłego wieku, jednak dopiero w latach 50-tych ubiegłego stulecia udało się wypracować podstawy techniki operacyjnej korekcji mechanizmu anterefluksowego przełyku, stosowane z niewielkimi modyfikacjami do dnia dzisiejszego. Znaczącą rolę w rozwoju tego działu chirurgii odegrał Rudolph Nissen, który w 1956 roku przedstawił własną metodę fundoplikacji. W latach 70-tych technika ta stała się podstawową metodą operacyjnego leczenia chorych z GERD. Rozwój technik wideoskopowych był kolejnym krokiem milowym na drodze upowszechniania techniki. W 1991 Dallemagne opublikował pierwsze doniesienia dotyczące przeprowadzenia zabiegu fundoplikacji Nissena metodą laparoskopową [94]. Wprowadzenie techniki małoinwazyjnej bezspornie przyczyniło się do dalszej popularyzacji zabiegów antyrefluksowych.

W literaturze możemy znaleźć opisy wielu typów operacji antyrefluksowych, wykonywanych zarówno techniką klasyczną, jak i laparoskopową. Zdaniem większości autorów podstawowym zabiegiem w przypadku GERD powinna być pełna, 360° fundoplikacja laparoskopowa sposobem Nissena, z pełnym uwolnieniem dna żołądka, z którego wytwarza się luźny mankiet wokół brzusznej części przełyku (tzw. *floppy Nissen*). Wydaje się, że przynosi on najlepsze rezultaty, co potwierdzają wyniki wielu badań, w tym także własnych.

Operacje antyrefluksowe, a wśród nich laparoskopowa fundoplikacja metodą Nissena, pełnią rolę dodatkowego zabezpieczenia przed działaniem drażniącej treści żołądkowo-dwunastniczej w dystalnym odcinku przełyku [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101]. Metody leczenia operacyjnego stanowią najczęściej konieczne uzupełnienie metod endoskopowych, choć w udokumentowanych przypadkach mogą samodzielnie powodować ograniczenie lub nawet całkowitą regresję zmian metaplastycznych w śluzówce przełyku [99, 102].

## **2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY**

W ostatnich latach obserwuje się wzrastającą częstość występowania choroby refluksowej przełyku i jej powikłań, w tym również metaplazji Barretta. Rak gruczołowy na podłożu przełyku Barretta rozwija się przynajmniej 30-krotnie częściej niż u zdrowej populacji, co powoduje, że zaliczamy ten stan do zmian przedrakowych. W chwili pojawienia się pierwszych objawów tego nowotworu jest już najczęściej za późno na wyleczenie większości chorych, co skłania do poszukiwania możliwości uchwycenia procesu karcynogenezy na poziomie dysplazji.

Przełyk Barretta bez wątplenia należy do poważnych powikłań choroby refluksowej, którego przyczyny upatruje się, podobnie jak w przypadku GERD, głównie w dysfunkcji dolnego zwieracza przełyku (LES). Zasadniczy cel leczenia chorych z BE stanowi opanowanie refluksu przełykowo-żołądkowo-dwunastniczego. Bazową część leczenia stanowi farmakoterapia antysekrecyjna przede wszystkim pod postacią blokerów pompy protonowej. W uzupełnieniu stosuje się techniki ablacji endoskopowej. Metody te, a wśród nich ablacja plazmą argonową, umożliwiają reepitelializację w obszarze połączenia przełykowo-żołądkowego. Operacyjne techniki antyrefluksowe dają możliwość wytworzenia dodatkowego zabezpieczenia przed działaniem drażniącej treści żołądkowo-dwunastniczej w dystalnym odcinku przełyku.

Przytaczane metody sprowadzają się do korekcji parametrów strefy dolnego zwieracza przełyku poprzez plastykę przepukliny rozworu przełykowego, ściągnięcie z obszaru nadprzeponowego i wydłużenie brzuszego odcinka przełyku oraz wytworzenie wentyla bezpieczeństwa w postaci mufki z dna żołądka. Wśród szeregu opisywanych technik fundoplikacja metodą Nissena, szczególnie z dostępu laparoskopowego, uważana jest obecnie za najdoskonalszą z metod antyrefluksowych.

Obecnie brak jest jednolitego modelu postępowania u chorych z przełykiem Barretta. W ustaleniu optymalnego szlaku diagnostycznego coraz częściej podkreśla się rolę odkrywanych biomarkerów, w tym cyklooksygenazy-2. Nadekspresja COX-2 poprzez białko Bcl-2 powoduje hamowanie procesu apoptozy, nasilając procesy angiogenezy, co toruje drogę do rozrostu nowotworowego. Wydaje się tym samym, że wzmożoną ekspresję COX-2 możemy traktować jako czynnik predysponujący do rozwoju raka na podłożu metaplastyki Barretta, co może służyć jako marker procesu karcynogenezy na wczesnym etapie.

W świetle przedstawionych faktów podjęto badania, których celem była próba oceny:

1. przydatności metody ablacji plazmą argonową (APC) w usuwaniu metaplastycznej błony śluzowej dystalnego odcinka przełyku i uzyskiwaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej;
2. skuteczności laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF) w utrzymaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej po ablacji endoskopowej metodą APC, w porównaniu do leczenia blokerem pompy protonowej (pantoprazol 80mg/dobę);
3. monoterapii blokerem pompy protonowej (pantoprazol w dawce 80mg/dobę) w uzyskiwaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta (BE);
4. przydatności oznaczeń ekspresji COX-2 w monitorowaniu chorych z BE w aspekcie określania ryzyka rozwoju gruczolaka.

### **3. MATERIAL**

W latach 2005-2008 w Pracowni Endoskopowej II Katedry Chirurgii Ogólnej UJCM wykonano 5444 badań wziernikowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. W grupie tej było 1430 chorych skierowanych do badania z powodu objawów sugerujących istnienie choroby refluksowej. Po wykonaniu gastroskopii z pobraniem wycinków i wykluczeniu innych niż metaplazja Barretta zmian w zakresie przełyku, żołądka i dwunastnicy badaniami objęto grupę 60 chorych. Podstawowe kryterium włączenia do badania stanowiła, potwierdzona w wyjściowym badaniu histopatologicznym wycinków, obecność komórek gruczołowych w obrębie dystalnego odcinka przełyku oraz świadoma zgoda chorego. 30 chorych leczonych było ablacją beamerem argonowym w połączeniu z terapią antysekrecyjną blokerem pompy protonowej – 80 mg pantoprazolu na dobę (grupa A). Grupa B to 20 chorych, u których po ablacji metaplastycznej śluzówki plazmą argonową wykonano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena. Grupę kontrolną (K) stanowiło 10 chorych, którzy wyrazili zgodę jedynie na postępowanie farmakologiczne (80mg pantoprazolu na dobę).

W tabeli nr 1 przedstawiono dane demograficzne chorych objętych badaniem. Wśród chorych grupy A było 19 (63,3%) mężczyzn i 11 (36,7%) kobiet. Średnia wieku wyniosła 54,9 lat. W grupie B było 16 (80%) mężczyzn i 4 (20%) kobiety. Średnia

wieku wyniosła 47,3 lat. Grupa kontrolna to 7 (70%) mężczyzn i 3 (30%) kobiety. Średnia wieku wyniosła 50,1 lat (tabela 1). Różnice rozkładu płci i wieku pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie (NS).

Tabela 1. Dane demograficzne badanych chorych

GRUPA	n	Płeć		Wiek (lata)				p
		K	M	średnia	SD	Min	max	
A	30	11	19	54,9	10,9	26	72	NS
		36,7%	63,3%	-	-	-	-	
B	20	4	16	47,3	12,2	30	76	
		20,0%	80,0%	-	-	-	-	
K	10	3	7	50,1	10,8	33	65	
		30,0%	70,0%	-	-	-	-	

## 4. METODYKA

### 4.1 Schemat badania

U wszystkich chorych wykonywano wyjściową gastroscopię w celu makroskopowej oceny zmian w błonie śluzowej dalszej części przełyku oraz pobrania wycinków do badania histopatologicznego i testu ureazowego na obecność *H. Pylori*. W badaniu oceniano również błonę śluzową żołądka i dwunastnicy w celu wykluczenia zmian chorobowych. Chorzy, którzy nie wyrazili zgody na zastosowanie jakiegokolwiek postępowania inwazyjnego zostali włączeni do grupy kontrolnej (K) i leczeni przez okres 12 miesięcy pantoprazolem w dawce 80mg na dobę. Wycinki wyjściowe i kontrolne wśród tych chorych pobierane były zgodnie z przyjętym schematem. U pozostałych chorych wykonywano ablację plazmą argonową w zakresie kwadrantów dotkniętych patologią. Bezpośrednio przed wykonaniem zabiegu u chorych pobierano wycinki w celu oceny ekspresji COX-2. Biopsaty pochodziły z obszaru potwierdzonej metaplastyki gruczołowej oraz ze śluzówki bez jej cech. Po zabiegu chorzy pozostawali w obserwacji szpitalnej przez okres jednego dnia. W czasie jednej sesji zabieg ablacji plazmą argonową wykonywano w 1-2 kwadrantach przełyku. W przypadku rozciągania się obszaru metaplastyki na 3 lub 4 segmenty, u chorych wykonywano zabieg powtórnie po 4-6 tygodniach. Pierwsza kontrola endoskopowa

z pobraniem wycinków odbywała się po 6 tygodniach od ostatniego zabiegu ablacyjnego. Przez cały czas chorzy stosowali pantoprazol w dawce 2x40mg na dobę. W przypadku, gdy w ocenie histopatologicznej wycinków z błony śluzowej przełyku utrzymywała się obecność komórek walcowatych cała powyższa procedura była powtarzana do uzyskania pożądanego efektu. Na tym etapie badania chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – A i B. W grupie A chorzy przez 12 miesięcy poddawani byli jedynie leczeniu farmakologicznemu. Chorzy ci nie wyrażali zgody na proponowane leczenie operacyjne i pozostawali w leczeniu pantoprazolem w dawce 80mg na dobę. Do grupy B kwalifikowano chorych leczonych operacyjnie za pomocą laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena. Następną kontrolą endoskopową odbywała się po roku od zakończenia leczenia. U wszystkich chorych pobierano wycinki z 4 kwadrantów przełyku co 1cm wysokości metaplastycznego segmentu jak w wyjściowym badaniu. W przypadku braku cech makroskopowych metaplazji wycinki pobierane były z jednej wysokości, tzw. obszaru położonego ok. 1cm poniżej linii Z. Biopsje pobierane były zarówno do badania histopatologicznego, jak również w celu oceny ekspresji COX-2. Chorzy zakwalifikowani do laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena przechodzili kontrolne badanie gastroscopowe z pobraniem wycinków analogicznie jak grupa leczona jedynie metodą APC.

#### **4.2. Diagnostyka endoskopowa**

Badania endoskopowe wykonywane były za pomocą wideogastroskopu GIF-Q165 firmy Olympus, archiwizowane w formacie JPG i DVD. Badania wykonywano na czczo (po co najmniej 12-godzinnym okresie bez przyjmowania płynów i pokarmów stałych). Stosowano jedynie znieczulenie gardła lignokainą (Lignocainum aerozol 10%, Polfa-Poznań). W wyjściowym badaniu oceniano błonę śluzową przełyku, żołądka oraz bliższej części dwunastnicy odnotowując wszystkie zmiany patologiczne. Wszystkie badania wykonywał jeden z dwóch doświadczonych endoskopistów.

W kolejnym etapie badania z obszaru podejrzanego o obecność metaplazji gruczołowej pobierano wycinki do oceny histopatologicznej zgodnie z wytycznymi ujętymi w stanowiskach tzw. konsensusu montrealского [2]. Wyjściowo za pomocą tatuażu endoskopowego (z użyciem tuszu indyjskiego) znakowano kwadrant znajdujący się w przedłużeniu krzywizny mniejszej (Fot. 2). Powyższe postępowanie służyło



dokładnej ocenie wzajemnego położenia kwadrantów w czasie badań kontrolnych oraz ewentualnych zabiegów endoskopowych.

Esofagobioptyaty pobierane były z czterech kwadrantów przełyku, co 1cm obszaru podejrzanego o metaplazję Barretta. Dodatkowo pobierano wycinki z każdej napotkanej w czasie badania zmiany błony śluzowej w zakresie przełyku, żołądka czy bliższej części dwunastnicy. Wycinki wysyłane do badania histopatologicznego rozkładano na bibule filtracyjnej, a następnie utrwalano w 10% roztworze obojętnej formaliny. Bioptyaty pobierane w celu oceny ekspresji COX-2 zamrażano w ciekłym azocie bezpośrednio po pobraniu, a następnie przechowywano do czasu wykonania oznaczeń w kontrolowanej temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.2.1 Diagnostyka *Helicobacter Pylori*

U każdego chorego pobierano wycinek z części antralnej żołądka w celu wykrycia obecności *Helicobacter pylori* za pomocą testu ureazowego. Bioptyaty umieszczano na żelu zawierającym mocznik. Wycinki zalewano wodą destylowaną, a wyniki odczytywano po 30 minutach, a następnie po 1 godzinie (CLO test, Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie). W przypadku obecności bakterii spiralnych, uwalniania przez nie ureaza powodowała hydrolizę mocznika do amoniaku i spadek pH. Zmiana odczynu powodowała zmianę zabarwienia wskaźnika pH zawartego w żelu z żółtej na różową [103]. Dodatkowo obecność bakterii spiralnych określana była rutynowo w wycinkach błony śluzowej pobieranych z przełyku w celu oceny histopatologicznej.

#### 4.3 Ocena histopatologiczna

Test referencyjny w ocenie postępów leczenia chorych z przełykiem Barretta stanowiło badanie histopatologiczne wycinków z błony śluzowej dalszej części przełyku. Skuteczność leczenia w poszczególnych grupach chorych oceniana była na podstawie stopnia redukcji występowania cech metaplazji gruczołowej w wycinkach kontrolnych. **W celu zminimalizowania odsetka błędów diagnostycznych w omawianej grupie, badania endoskopowe przeprowadzane były z przestrzeganiem tych samych zasad oceny makroskopowej, a także miejsc pobierania wycinków.** Preparaty histologiczne wykonywano w formie bloczków parafinowych, skrawki krojono seryjnie i

barwiono hematoksyliną i eozyną, błękitem alcjanu i PAS przy pH 2,5. Wszystkie wycinki oceniał ten sam patolog. W wycinkach z błony śluzowej obszaru ESEM oceniano występowanie i nasilenie następujących cech:

1. obecność i typ metaplastyki gruczołowej – na podstawie stwierdzenia w błonie śluzowej przełyku cech nabłonka gruczołowego, ze szczególnym uwzględnieniem nabłonka jelitowego i komórek kubkowych zawierających kwaśne mukopolisacharydy uwidocznione w barwieniu błękitem alcjanu i PAS przy pH 2,5 (Fot. 3 i 3a);
2. obecność i stopień dysplazji – ocena zaburzeń budowy komórek nabłonka metaplastycznego oraz cytoarchitektoniki gruczołów; stosowano 3-stopniową skalę dzielącą dysplazję na: małego, średniego i dużego stopnia (Fot. 4).

Oceny histopatologicznej wycinków dokonywano w Katedrze Patomorfologii Collegium Medicum UJ w Krakowie (kierownik prof. dr hab. med. R. Tomaszewska, do 2008 roku prof. dr hab. med. Jerzy Stachura).

#### **4.4 Analiza ekspresji COX-2**

Analizę ekspresji COX-2 przeprowadzano w Zakładzie Mikrobiologii Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie (kierownik prof. dr hab. med. J. Potempa). Badania dokonywano na podstawie oceny pobranych wycinków błony śluzowej przełyku. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie stopnia redukcji ekspresji cyklooksygenazy 2 w wycinkach kontrolnych błony śluzowej przełyku. W pierwszym etapie przeprowadzano izolację RNA.

##### **4.4.1 Izolacja RNA**

Esofagobioptyaty mrożono natychmiast po pobraniu w ciekłym azocie, a następnie przechowywano w temp.  $-80^{\circ}\text{C}$  do czasu przeprowadzenia analizy. W pracy zastosowano metodę izolacji RNA Trizolem. Zamrożone biopsje rozdrabniano za pomocą teflonowych homogenizatorów i poddawano lizie w 250 $\mu\text{l}$  Trizolu (5min). Następnie dodawano 50 $\mu\text{l}$  chloroformu, próbki wytrząsano, inkubowano 15 min. w temperaturze pokojowej. Próbkę wytrząsano, inkubowano 15 min. w temperaturze

pokojujowej, a następnie wirowano (4°C, 10 min., 10000xg). Górną fazę wodną zawierającą RNA przenoszono do nowej probówki i wytrącano 100% izopropanolem w objętości równej zebranej fazie wodnej. Próbkę inkubowano przez noc w temp. -20°C, a następnie ponownie wirowano (4°C, 20 min., 10000xg). Uzyskany osad przemywano dwukrotnie 75% roztworem etanolu, suszono i zawieszano w 20µl wody wolnej od nukleaz (woda z dodatkiem DEPC).

Stężenie wyizolowanego RNA oznaczono dokonując pomiaru absorbancji przy długości fali 260nm w spektrofotometrze ND2000. Czystość wyizolowanego RNA sprawdzono dokonując pomiaru przy długości fali 280nm i wyznaczając stosunek absorbancji 260/280nm. Przygotowane w ten sposób próbki przechowywano w temp. - 80°C do czasu przeprowadzenia dalszych badań.

#### **4.4.2 Reakcja odwrotnej transkrypcji (RT-PCR)**

Wyizolowane RNA posłużyło do syntezy pojedynczej nici cDNA. Do reakcji wykorzystano odwrotną transkryptazę MMLV i startery oligo-(dT).

5µg RNA poddawano reakcji odwrotnej transkrypcji stosując następującą mieszaninę reakcyjną (50µl/próbkę): 50 U odwrotnej transkryptazy MMLV, 0,3 µg starterów oligo-(dT), 40 U inhibitora RNAzy A, B, C, 2 µl mieszaniny dNTP (10mM) i 5µl buforu do odwrotnej transkryptazy (10 mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 8,3). Całość uzupełniono wodą wolną od nukleaz.

Reakcja odwrotnej transkrypcji przebiegała w następujący sposób: mieszaninę RNA i oligo-(dT) poddano denaturacji (65°C, 5min.) umożliwiającej przyłączenie się starterów reakcji. Próbkę schładzano w temperaturze pokojowej i dodawano pozostałe składniki reakcji. Proces syntezy cDNA przebiegał w temp. 37°C przez 1godz po czym próbki denaturowano (90°C, 5min.) w celu inaktywacji enzymu MMLV.

#### **4.4.3 Łańcuchowa Reakcja Polimerazy (PCR)**

Zsyntetyzowane w reakcji odwrotnej transkrypcji cDNA wykorzystano jako matrycę do przeprowadzenia reakcji PCR, czyli amplifikacji genów z użyciem pary specyficznych starterów.

Sekwencje stosowanych starterów zaprojektowano na podstawie opublikowanych sekwencji. Do 20µl cDNA dodawano mieszaninę reakcyjną o następującym składzie: 1U Taq polimerazy, 200µM dNTP, 1,5mM MgCl<sub>2</sub>, 5µl buforu do polimerazy (50mM KCl, 10mM Tris-HCl, pH 8,3) i 1 µM specyficznych starterów. Końcowa objętość mieszaniny reakcyjnej wynosiła 50µl. Podczas każdej przeprowadzanej reakcji PCR przygotowywano próbkę nie zawierającą cDNA, która stanowiła negatywną kontrolę i miała na celu potwierdzenie specyficzności uzyskanych w procesie produktów reakcji. Reakcję PCR przeprowadzano w termocyklerze MJ Research, PTC 200. W celu uwidocznienia i analizy produktów PCR przeprowadzono elektroforezę w 1,5% żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny (0,5g/ml) w buforze TBE (Tris, kwas borowy, EDTA). Próbki mieszano ze stężonym buforem obciążającym dołączonym do komercyjnego wskaźnika masy molekularnej. Rozdział prowadzono przez 50 min. przy napięciu 70V. Dla oszacowania długości uzyskanych produktów użyto markera masy molekularnej (100-bp DNA oraz DNA MIX). Intensywność uzyskanych po rozdziale prążków mierzono przy użyciu oprogramowania Kodak Digital Science. Uzyskane wyniki podzielono na 5 grup w zależności od intensywności świecenia – odpowiednio: -, +/-, +, ++, +++ (Fot. 5, 6).

#### **4.5 Endoskopowa ablacja plazmą argonową (APC)**

U chorych z potwierdzoną w badaniu histopatologicznym metaplastją gruczołową wykonywano zabiegi ablacji plazmą argonową w zakresie wyznaczonym na podstawie mapowania błony śluzowej dystalnej części przełyku. Zabiegi wykonywane były z użyciem aparatu do diatermii elektrochirurgicznej ERBOTOM ICC 350 z przystawką argonową APC 300, za pośrednictwem giętkiej sondy koagulacyjnej ze światłem czołowym (Fot. 7). Moc urządzenia ustalona została na 60W, przy przepływie argonu pomiędzy 1,8-2l/min. W czasie jednego zabiegu wykonywano ablację w zakresie 1-2 kwadrantów przełyku zajętych metaplastją gruczołową. Po ostatnim z serii zabiegów kontrola endoskopowa z pobraniem wycinków odbywała się po 6 tygodniach. Analiza histopatologiczna esofagobioptatów stanowiła podstawę w podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu. W przypadku utrzymywania się zmian o charakterze przełyku Barretta, wykonywano kolejną sesję zabiegów, aż do uzyskania efektu pełnej reepitelizacji płaskonabłonkowej.

#### **4.6 Laparoskopowa fudoplikacja sposobem Nissena (LNF)**

Pacjenci z przełykiem Barretta po skutecznym zabiegu eradykacji metaplastycznej błony śluzowej plazmą argonową, kwalifikowani byli do laparoskopowej fundoplikacji 360 stopni, sposobem Nissena. Istniały jedynie dwie przyczyny dyskwalifikacji z zabiegu. Po pierwsze brak zgody chorego, a po drugie istotne przeciwwskazania medyczne. Zabieg wykonywany był zawsze przez tego samego doświadczonego chirurga zgodnie z przyjętymi kanonami sztuki, wg najnowszych standardów.

#### **4.6.1 Opis metody**

Po założeniu odmy otrzewnej i wprowadzeniu 5 trokarów zabieg rozpoczyna się od przecięcia części wiotkiej więzadła wątrobowo-żołądkowego unoszonego pomiędzy dwoma narzędziami. Manewr ten odsłania prawą odnogę przepony i pozwala na dotarcie do brzusznej części przełyku. Linię cięcia prowadzi się następnie poprzecznie, ponad przednią ścianą brzusznej części przełyku, na granicy przepony. Po odciągnięciu wpustu ku górze i na stronę lewą, a prawej odnogi przepony – w stronę prawą uwidacznia się granicę pomiędzy odnogą a tkanką tłuszczową wypełniającą rozwór przełykowy przepony. Należy naciąć w tym miejscu pokrywającą odnogę otrzewną, a następnie na tępo odpreparować prawo-boczną ścianę przełyku. Kontynuując preparowanie tkanek w obrębie rozworu przełykowego na lewą stronę, wyosobnia się stopniowo przednią ścianę przełyku i dociera w okolicę lewej odnogi przepony. Po przecięciu otrzewnej podwieszającej w tym miejscu dno żołądka dociera się do lewej odnogi przepony, a następnie do rozworu przełykowego, wyosobniając lewo-boczną ścianę przełyku (Fot. 8).

Niezwykle istotne dla prawidłowego wykonania operacji sposobem Nissena jest pełne uruchomienie dna żołądka. Osiąga się to poprzez przecięcie więzadła żołądkowo-śledzionowego wraz z biegnącymi w nim naczyniami żołądkowymi krótkimi oraz przecięcie otrzewnej i elementów łącznotkankowych łączących dno żołądka z przeponą. Linię cięcia należy prowadzić bliżej krzywizny większej żołądka, na tyle jednak ostrożnie, by uniknąć jego uszkodzenia. Preparowania tkanek powinno się w tym miejscu dokonywać szczególnie ostrożnie, aby nie doprowadzić z jednej strony do uszkodzenia żołądka, a z drugiej – do krwawienia ze śledziony. Znacznie istotniejsze niż przecięcie więzadła żołądkowo-śledzionowego jest uruchomienie dna

żołądka (Fot. 9). Przecięcie więzadła ma stworzyć jedynie dobry dostęp do elementów łącznotkankowych podwieszających żołądek do przepony. Asysta chwyta żołądek atraumatycznym narzędziem za okolicę dużej krzywizny lub tylnej ściany w górnej części trzonu i silnie pociąga go ku dołowi i na prawo. W tym samym czasie operator chwyta narzędziem trzymanym w lewej ręce dno żołądka i odsuwa je również na prawo i ku dołowi. Manewr ten dobrze odsłania zarówno górny biegun śledziony, jak i elementy łącznotkankowe więzadła podwieszającego dno żołądka oraz lewą odnogę przepony.

W większości przypadków można przełyk wyosobnić na tępo, przecinając nożem harmonicznym tylko nieliczne elementy łącznotkankowe i naczynia. Wyizolowanie przełyku w ten sposób wytwarza za jego brzuszny odcinkiem szerokie okno, przez które będzie można swobodnie przeciągnąć dno żołądka, które służy do wytworzenia fundoplikacji. Okno to powinno być na tyle szerokie, by można było swobodnie przeciągnąć przez nie dno żołądka, nie powodując jego uciśnięcia. Kolejnym etapem operacji jest zszycie odnóg przepony, niezależnie od obecnych lub nie cech przepukliny (Fot. 10). Zgodnie z niegdyś podawanymi zaleceniami powinno się je zszyć luźno, tak by pomiędzy przełykiem z wprowadzoną sondą kalibrującą (o średnicy 50-60F) a szwem pozostawało 1,5-2cm wolnej przestrzeni. Miało to zapobiegać pooperacyjnej dysfagii będącej jednym z najczęstszych powikłań fundoplikacji sposobem Nissena. Obecnie zaczyna przeważać pogląd, że odnogi przepony należy zszywać u wszystkich chorych nieco ciaśniej, toznaczy tak, aby przełyk, do którego nie jest wprowadzany żaden zgłębnik, był objęty brzegami rozworu w przeponie, ale bez ucisku.

Po zszyciu odnóg przepony kolejnym etapem jest wytworzenie z dna żołądka mankietu fundoplikacji. Dno żołądka, widoczne w oknie wytworzonym do tyłu od przełyku, przeciąga się za przełykiem na prawą stronę. Po przeciągnięciu dno żołądka powinno układać się samo bez napięcia i pozostawać w tej pozycji bez przytrzymywania. W luźnym i swobodnym ułożeniu dna pomaga tak zwany *shoe-shine manoeuvre* polegający na uchwyceniu dna po obu stronach przełyku i kilkakrotnym przeciągnięciu to na jedną, to na drugą stronę (Fot. 11). Warunkiem wykonania luźnej fundoplikacji sposobem Nissena jest wcześniejsze dobre uwolnienie dna żołądka i wytworzenie szerokiego okna do tyłu od przełyku.

Ostatnim etapem operacji jest zszycie mankietu fundoplikacji poprzez doszycie obu części dna żołądka na przedniej powierzchni brzusznej odcinka przełyku. Zwykle

wystarczy założenie dwóch szwów w odległości 2-3cm (Fot 12). Jeden ze szwów przechodzi zarówno przez obie odnogi wytwarzanej mufki, jak i ścianę przelyku. Należy tak dobrać miejsce zakładania szwów, aby wytworzony mankiet luźno obejmował przelyk, nie uciskając go.

#### **4.7 Statystyczna analiza danych**

Dane chorych oraz wszystkie dokonywane oznaczenia zbierane były w bazie danych utworzonej w programie Excell (MS Office 2007). Tego samego narzędzia użyto do graficznego przedstawienia wyników.

Wszelkie obliczenia statystyczne wykonano z pomocą pakietu statystycznego STATISTICA 8 PL licencjonowanego dla UJ. Wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów. Za istotne statystycznie przyjmowano te wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ( $p < 0,05$ ). W tym przypadku podawano obliczony przez program poziom istotności. Brak statystycznej znamienności oznaczano skrótem NS (Nieistotne Statystycznie).

W celu określenia końcowego wyniku leczenia użyto oceny dwupozycyjnej określonej na podstawie badania histopatologicznego w oparciu o zastosowanie wielowymiarowej analizy wpływu wybranych czynników na wynik leczenia. Stworzono model regresji logistycznej, w którym zmienną zależną był wynik terapii, a zmiennymi niezależnymi wybrane czynniki mogące mieć na nią wpływ.

## 5. Wyniki

U żadnego chorego w analizowanych grupach nie odnotowano istotnych powikłań w wyniku zastosowanego postępowania terapeutycznego. Zarówno leczenie zachowawcze blokerami pompy protonowej, endoskopowe z użyciem beamera argonowego, jak i laparoskopowe operacje antyrefluksowe były dobrze tolerowane. W okresie objętym analizą nie wystąpiły objawy uboczne leczenia. W żadnym przypadku nie wystąpiła konieczność przerwania badania.

W tabeli 2 przedstawiono wyjściową charakterystykę metaplazji w analizowanych grupach chorych w oparciu o długość segmentu okrężnego (cecha C w klasyfikacji praskiej). W grupie chorych poddanych leczeniu za pomocą ablacji plazmą argonową (APC) oraz blokerami pompy protonowej (grupa A) cecha C wyniosła średnio 1,64cm, a maksymalnie 3cm. Najczęściej, bo aż u 12 (40%) chorych spotykano segmenty okrężne długości 2cm. W przypadku 8 (26,7%) chorych tej grupy nie stwierdzano cech okrężnej metaplazji. Wśród chorych, u których po



zabiegach ablacji wykonywano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B) wartość cechy C wynosiła średnio 2cm. Taki wymiar segmentu okrężnego metaplazji opisano u 13 (65%) chorych tej grupy. W przypadku jednego chorego (5%) opisywanej grupy nie odnotowano okrężnej metaplazji gruczołowej przełyku. W grupie chorych leczonych jedynie farmakologicznie (grupa K) średnia wartość cechy C wyniosła 1,88 cm. U 2 (20%) tej grupy chorych nie stwierdzano okrężnego segmentu metaplazji. Zarówno jedno- i dwucentymetrowe segmenty okrężne reprezentowane były w grupie K po równo przez 3 (30%) chorych. W przypadku 2 chorych grupy kontrolnej cecha C wyniosła 3 cm (tabela 2).

Tabela 2. Długość segmentu okrężnego metaplazji (cecha C) w poszczególnych grupach chorych

GRUPA	n	długość segmentu okrężnego metaplazji (cm) – cecha C							
		BRAK	1cm	2cm	3cm	średnia	SD	min	max
A	30	8	9	12	1	1,64	0,58	1	3
		26,7%	30,0%	40,0%	3,3%				
B	20	1	3	13	3	2,00	0,58	1	3
		5,0%	15,0%	65,0%	15,0%				
K	10	2	3	3	2	1,88	0,83	1	3
		20,0%	30,0%	30,0%	20,0%				

W tabeli 3 ujęto charakterystykę morfologiczną metaplazji Barretta wśród chorych analizowanych grup, opartą o maksymalny zasięg wypustek w badaniach wyjściowych. Wśród wszystkich chorych największy zasięg metaplazji (cecha M)

wyniósł 5cm, a najmniejszy 2cm. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic wartości tej cechy pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród chorych leczonych skojarzeniem ablacji argonowej (APC) z pantoprazolem (grupa A) maksymalny zasięg metaplastycznych wypustek wynosił średnio 2,9cm. Najczęściej, bo u 12 (40%) chorych, spotykano wypustki metaplastycznej błony śluzowej długości 2cm. W przypadku 11 (36,7%) chorych tej grupy cecha M wynosiła 3cm. Wśród chorych, u których po ablacji plazmą argonową wykonywano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B) cecha M wynosiła średnio 3,3cm. Dominowali chorzy z 3-centymetrową długością wypustek – 9 (45%). W przypadku jednego chorego (5%) odnotowano 5 centymetrowy maksymalny zasięg metaplazji. W grupie kontrolnej – chorych leczonych jedynie blokerem pompy protonowej – średnia wartość cechy M wyniosła 3cm (tabela 3). Nie odnotowano 5-centymetrowych wypustek metaplazji gruczołowej w tej grupie chorych. U 4 (40%) chorych długość metaplastycznych wypustek wyniosła 3cm (tabela 3).

Tabela 3. Maksymalny zasięg metaplazji gruczołowej (cecha M) w poszczególnych grupach chorych

GRUPA	n	maksymalny zasięg metaplazji (cm) - cecha M								p
		2cm	3cm	4cm	5cm	średnia	SD	Min	Max	
<b>A</b>	30	12	11	5	2	2,90	0,92	2	5	NS
		40,0%	36,7%	16,7%	6,6%					
<b>B</b>	20	3	9	7	1	3,30	0,80	2	5	
		15,0%	45,0%	35,0%	5,0%					
<b>K</b>	10	3	4	3	0	3,00	0,82	2	4	
		30,0%	40,0%	30,0%	0,0%					

U większości chorych w analizowanych grupach obszar metaplastycznego nabłonka stwierdzany był w więcej niż jednym kwadrancie przełyku. W tabeli 4 ujęto charakterystykę wszystkich grup chorych w oparciu o liczbę zajętych przez metaplazję

kwadrantów przełyku. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W grupie chorych leczonych blokerami pompy protonowej po ablacji metaplastycznej błony śluzowej plazmą argonową (grupa A) dominowali chorzy z zajęciem dwóch lub jednego kwadrantu. Średnio wśród chorych w tej grupie metaplazja gruczołowa stwierdzana była w 2,13 kwadrantu przełyku.

Wśród chorych, u których po skutecznej ablacji argonem (APC) wykonywano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B) dominowało zajęcie dwóch kwadrantów – 14 (70%) chorych. Nie stwierdzono zajęcia 4-ech kwadrantów w grupie B. Średnio wśród chorych kwalifikowanych do leczenia ablacją plazmą argonową (APC) skojarzonego z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena (LNF) odnotowano zajęcie 2,2 kwadrantu (tabela 4).

W grupie chorych leczonych jedynie za pomocą blokera pompy protonowej (grupa K) u 5 (50%) chorych występowało zajęcie 2 kwadrantów. Wśród chorych tej grupy metaplazja gruczołowa stwierdzana była średnio w 2,3 kwadrantu przełyku (tabela 4).

Tabela 4. Liczba zajętych przez metaplazję kwadrantów przełyku w poszczególnych grupach chorych

GRUPA	n	liczba zajętych przez metaplazję kwadrantów przełyku								p
		1	2	3	4	średnia	SD	min	max	
<b>A</b>	30	10	12	2	6	2,13	1,11	1	4	NS
		33,3%	40,0%	6,7%	20,0%					
<b>B</b>	20	1	14	5	0	2,20	0,52	1	3	
		5,0%	70,0%	25,0%	0,0%					
<b>K</b>	10	2	5	1	2	2,30	1,06	1	4	
		20,0%	50,0%	10,0%	20,0%					

Tabela 5 przedstawia charakterystykę zajęcia poszczególnych kwadrantów przełyku przez metaplazję gruczołową w analizowanych grupach chorych. We wszystkich grupach chorych poddanych analizie metaplazję Barretta stwierdzano najczęściej w kwadrantach I i II. Wśród chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową (APC) z terapią blokerem pompy protonowej (grupa A) dominowało zajęcie kwadrantu II stwierdzane u 21 (70%) chorych. Kwadranty I i III zajęte były

odpowiednio u 17 (56,7%) i 15 (50%) chorych tej grupy. W grupie chorych leczonych endoskopową ablacją argonową oraz laparoskopową fundoplikacją Nissena (grupa B) dominowało zajęcie kwadrantu I – 15 (75%) chorych (tabela 5). Metaplazję Barretta w kwadrancie II stwierdzano u 12 (60%) chorych. Wśród chorych leczonych jedynie farmakologicznie (grupa K) u 6 (60%) chorych stwierdzano zajęcie kwadrantów I i III (tabela 5). Wśród chorych tej grupy dominowało zajęcie kwadrantu II stwierdzane u 7 (70%) chorych w czasie badań wyjściowych.

Tabela 5. Zajęcie poszczególnych kwadrantów przełyku przez metaplazję gruczołową w analizowanych grupach chorych

GRUPA	N	poszczególne kwadranty przełyku			
		I	II	III	IV
<b>A</b>	30	17 (56,7%)	21 (70%)	15 (50%)	11 (36,7%)
<b>B</b>	20	15 (75%)	12 (60%)	9 (45%)	8 (40%)
<b>K</b>	10	6 (60%)	7 (70%)	6 (60%)	4 (40%)

Tabela 6 przedstawia charakterystykę występowania poszczególnych typów metaplazji w wycinkach błony śluzowej przełyku pobieranych w czasie wyjściowych badań endoskopowych. Wyróżniono 5 typów metaplazji gruczołowej we wszystkich grupach chorych. Dominowali chorzy z cechami metaplazji jelitowej dokonanej bez obecności dysplazji (MJ+). W grupie chorych leczonych skojarzeniem APC z 80mg pantoprazolu na dobę (grupa A) ten typ przebudowy stwierdzono u 21 (70%) chorych.

U 4 (13,3%) chorych stwierdzano metaplazję jelitową niedokonaną bez cech dysplazji (MJ-), a u 5 (16,7%) dokonaną z dysplazją małego lub średniego stopnia (MJ+D). W grupie chorych leczonych skojarzeniem APC z fundoplikacją laparoskopową sposobem Nissena (grupa B) metaplazję jelitową dokonaną bez cech dysplazji (MJ+) stwierdzano u 25 (75%) chorych. U pojedynczych chorych stwierdzano metaplazję żołądkową (MŻ), metaplazję jelitową dokonaną z dysplazją małego lub średniego stopnia (MJ+D) (tabela 5). U 3 (15%) chorych wystąpiła metaplazja jelitowa niedokonana z dysplazją małego lub średniego stopnia (MJ-D). W grupie B nie obserwowano chorych z obecnością metaplazji jelitowej niedokonej bez dysplazji. W grupie kontrolnej (K), tj. wśród chorych leczonych jedynie farmakologicznie, metaplazję jelitową dokonaną bez cech dysplazji (MJ+) stwierdzono wyjściowo u 6 (60%) chorych. Poza wymienionym typem przebudowy w dwóch przypadkach stwierdzano metaplazję jelitową niedokonaną (MJ-) (20%). U dwóch chorych tej grupy odnotowano cechy dysplazji odpowiednio małego i średniego stopnia, towarzyszące dokonanej metaplazji jelitowej (MJ+D) (tabela 6).

Tabela 6. Poszczególne typy metaplazji gruczołowej w badanych w grupach chorych

GRUPA	n	MŻ	MJ(+)	MJ(-)	MJ(+D)	MJ(-D)
<b>A</b>	30	0	21	4	5	0
		0,0%	70,0%	13,3%	16,7%	0,0%
<b>B</b>	20	1	15	0	1	3
		5,0%	75,0%	0,00%	5,0%	15,0%
<b>K</b>	10	0	6	2	2	0
		0,0%	60,0%	20,0%	20,0%	0,0%

U większości chorych stwierdzano cechy nadekspresji COX-2. W tabeli 7 przedstawiono występowanie ekspresji cyklooksyzgenazy 2 w wycinkach błony śluzowej przełyku przed rozpoczęciem leczenia w analizowanych grupach chorych. W grupie chorych leczonych połączeniem ablacji plazmą argonową (APC) i blokera pompy protonowej (pantoprazolu 80mg/dobę) – grupa A – wyjściowo wzmoczoną ekspresję COX-2 odnotowano u 21 spośród 30 chorych (tabela 7). Wysoką ekspresję COX-2 (+++) wykazano u 5 (23,8%) chorych z dokonaną metaplazją jelitową oraz dysplazją małego i średniego stopnia (tabela 7). Wśród pozostałych 13 (61,9%)

chorych dominował niski (+) poziom nadekspresji – 13 (61,9%) chorych. U 3 (14,3%) chorych stwierdzono pośredni (++) poziom ekspresji cyklooksygenazy. W przypadku pozostałych 9 chorych nie odnotowano cech wzmożonej ekspresji COX-2 w wycinkach z metaplastycznej błony śluzowej przełyku (tabela 7).

W grupie chorych leczonych skojarzeniem APC z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena (grupa B) nadekspresję COX-2 odnotowano u 13 spośród 20 chorych (tabela 7). Dominował niski (+) poziom nadekspresji stwierdzany u 8 (61,5%) chorych. U 4 (30,8%) chorych odnotowano pośredni (++) poziom ekspresji cyklooksygenazy. Wysoką ekspresję COX-2 (+++) wykazano u 1 (7,7%) chorego z dokonaną metaplastazją jelitową oraz dysplazją małego stopnia.

Wśród chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie (grupa K) w badaniach wyjściowych nadekspresję COX-2 stwierdzano u 7 spośród 10 chorych (tabela 7). Najwyższą ekspresję COX-2 (+++) potwierdzono u jednego chorego (14,2%) z obecną dysplazją średniego stopnia towarzyszącą dokonaną metaplastazją jelitową (tabela 7). U 3 (42,9%) chorych stwierdzono niski (+) poziom ekspresji cyklooksygenazy. U 3 (42,9%) chorych grupy kontrolnej nie odnotowano cech nadekspresji COX-2. W przypadku pozostałych 3 chorych stwierdzono pośredni (++) poziom ekspresji cyklooksygenazy (tabela 7).

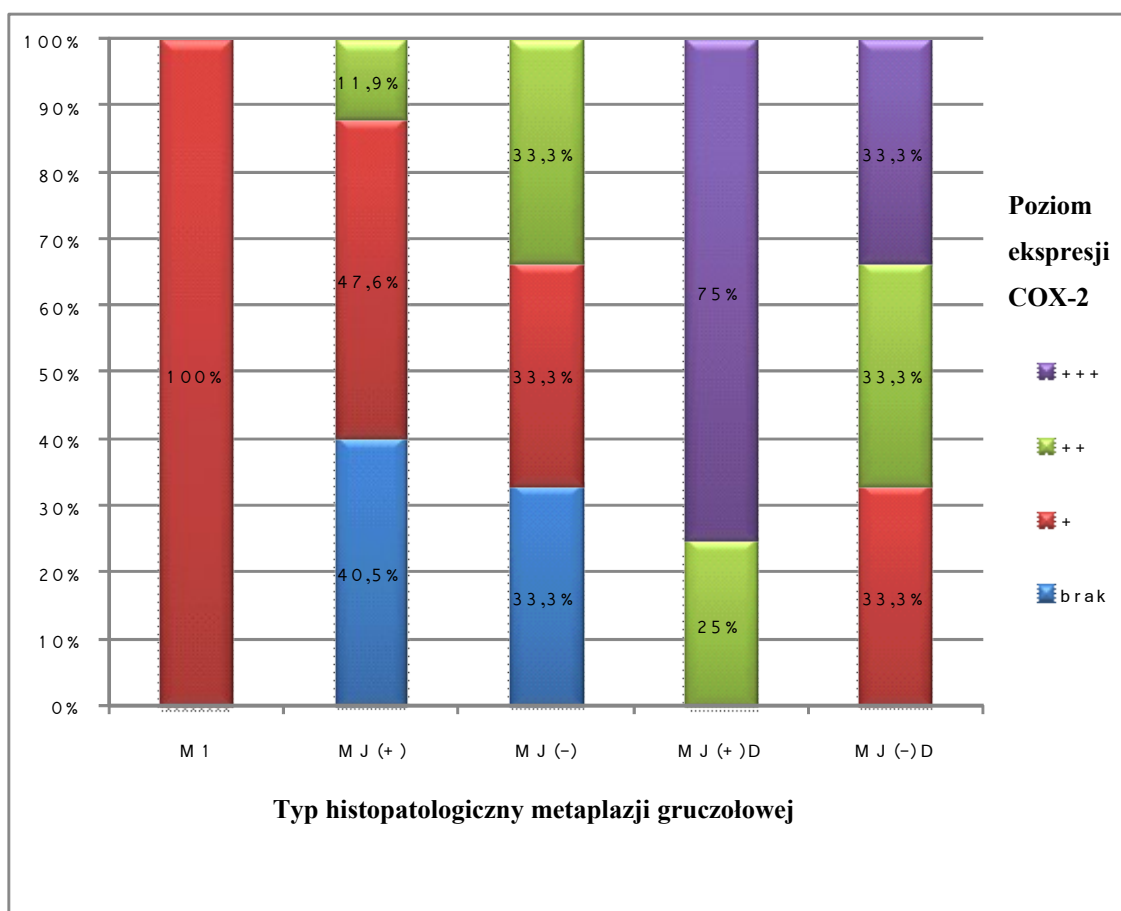
Tabela 7. Poziom ekspresji COX-2 w poszczególnych grupach chorych

GRUPA	N	brak cech nadekspresji (- lub +/-)	poziom nadekspresji COX-2							p
			+	++	+++	średni a	SD	min	max	
<b>A</b>	30	9	13	3	5	1,62	0,86	1	3	NS
			61,9 %	14,3%	23,8%					
<b>B</b>	20	7	8	4	1	1,46	0,66	1	3	
			61,5 %	30,8%	7,7%					
<b>K</b>	10	3	3	3	1	1,71	0,76	1	3	
			42,9 %	42,9%	14,2%					

W analizowanych grupach chorych stwierdzono zależność poziomu nadekspresji COX-2 od typu histopatologicznego metaplastazji gruczołowej. U jedyne chorego

z metaplastją żołądkową (MŻ) stwierdzono niski (+) poziom nadekspresji cyklooksygenazy (wykres 1). W najliczniej reprezentowanej grupie 42 chorych z dokonaną metaplastją jelitową bez cech dysplazji (MJ+) dominował niski (+) poziom nadekspresji COX-2 (47,6%). Równocześnie wśród 40,5% chorych w tej grupie nie odnotowano zwiększonej ekspresji cyklooksygenazy. U blisko 12% chorych opisywanej grupy stwierdzano średnią (++) nadekspresję COX-2 (wykres 1). Wśród 2 (33,3%) spośród 6 chorych z niedokonaną metaplastją jelitową bez dysplazji (MJ-) nie odnotowano wzmożonej ekspresji COX-2. U pozostałych 4 chorych tej grupy stwierdzono niski (+) (33,3%) i średni (++) (33,3%) poziom nadekspresji w równych proporcjach (wykres 1). Wśród chorych z obecną dysplazją towarzyszącą metaplastji jelitowej stwierdzano cechy najwyższego (+++) poziomu nadekspresji cyklooksygenazy. W grupie 8 chorych z dokonaną metaplastją jelitową oraz małego lub średniego stopnia dysplazją stwierdzono wysoki poziom (+++) nadekspresji COX-2 w 75% (wykres 1). U pozostałych 2 chorych tej grupy stwierdzano średnią nadekspresję cyklooksygenazy 2 (25%). W grupie 3 chorych z niedokonaną metaplastją jelitową z małą lub średnią dysplazją stwierdzono wszystkie trzy poziomy nadekspresji COX-2 w równych proporcjach częstości występowania (wykres 1).

Wykres 1. Poziom nadekspresji COX-2 w zależności od typu histopatologicznego metaplastji gruczołowej (MŻ – metaplastja żołądkowa, MJ (+) – metaplastja jelitowa dokonana, MJ (-) – metaplastja jelitowa niedokonana, MJ (+) D – metaplastja jelitowa dokonana z dysplazją małego lub średniego stopnia, MJ (-) D – metaplastja jelitowa niedokonana z dysplazją małego lub średniego stopnia)



Nie odnotowano istotnych powikłań po zastosowaniu leczenia plazmą argonową. Liczba koniecznych do wykonania sesji ablacji plazmą argonową była zmienna i mieściła się w zakresie od 1 do 4. Liczbę sesji APC w grupach przedstawia tabela 8. W grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową z przewlekłą terapią blokerem pompy protonowej (grupa A) efekt reepitelializacji osiągnano najczęściej po jednej lub dwóch sesjach APC (tabela 8). Średnio liczba sesji APC w tej grupie wynosiła 1,67 w przeliczeniu na chorego. W grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena (grupa B) średnio w celu uzyskania efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej wykonywano średnio 1,95 sesji APC na jednego chorego. Najczęściej, bo u 8 (40%) chorych analizowanej grupy, przeprowadzono po dwie sesje argonizacji. Zarówno w grupie A, jak i wśród chorych leczonych skojarzeniem techniki APC z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena (grupa B), konieczność zastosowania czterech sesji ablacji argonem wystąpiła w przypadku pojedynczych chorych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie zastosowanych sesji beamerym argonowym w obu grupach (tabela 8).

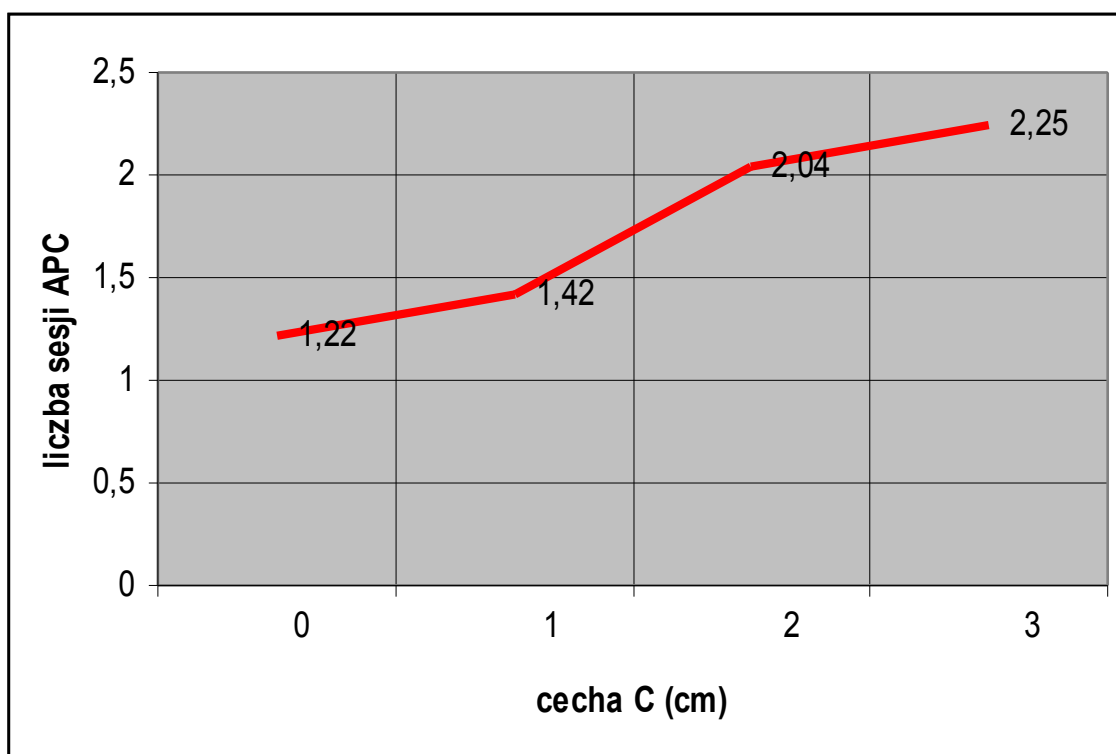


Tabela 8. Liczba sesji ablacji plazmą argonową (APC) w grupie A i B

GRUPA	n	liczba APC w grupach								p
		1	2	3	4	średnia	SD	min	max	
<b>A</b>	30	15	11	3	1	1,67	0,80	1	4	NS
		50,0%	36,7%	10,0%	3,3%					
<b>B</b>	20	7	8	4	1	1,95	0,89	1	4	
		35,0%	40,0%	20,0%	5,0%					

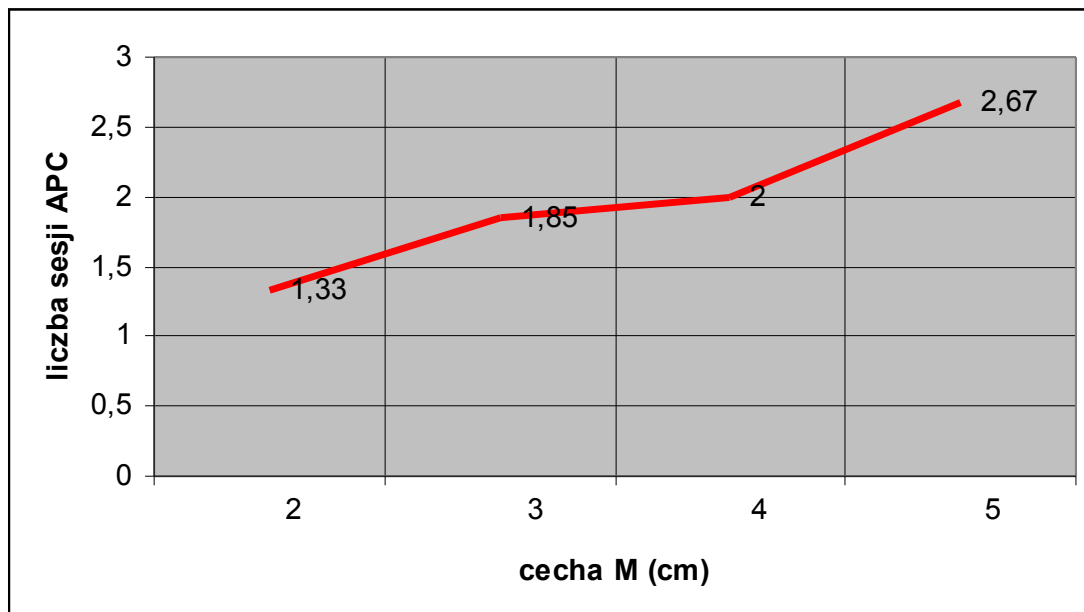
W analizowanych grupach chorych z przełykiem Barretta uzyskano znaczną redukcję występowania metaplazji gruczołowej po leczeniu z użyciem beamera argonowego. Efektywność endoskopowych zabiegów ablacyjnych uzależniona była od rozległości zmian w błonie śluzowej oraz wyjściowego typu metaplazji gruczołowej. Średnia liczba sesji ablacji argonowych koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej była uzależniona od długości segmentu okrężnego metaplazji – cecha C w klasyfikacji praskiej (wykres 2). W przypadku chorych z obecnością przełyku Barretta pod postacią jedynie wypustek metaplastycznego nabłonka (tzn. C=0 w klasyfikacji praskiej) średnia liczba sesji argonizacji na pacjenta wyniosła 1,22. W przypadku segmentu okrężnego wysokości 3cm w celu uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej należało wykonać średnio 2,25 ablacji na pacjenta (wykres 2).

Wykres 2. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej w zależności od długości (cm) segmentu okrężnego metaplazji (cecha C w klasyfikacji praskiej)



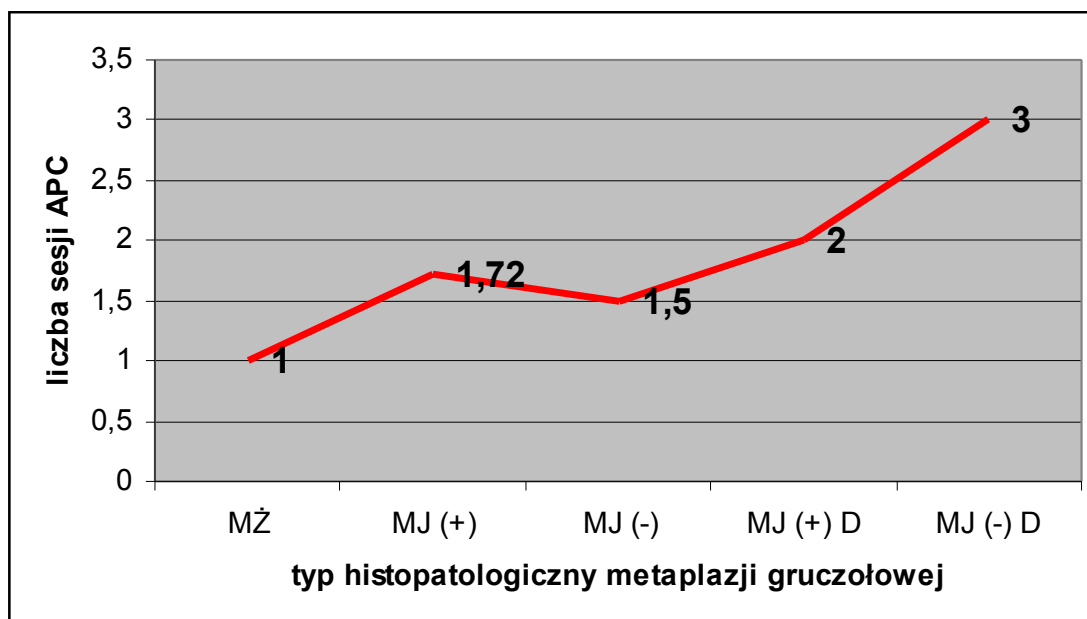
Podobna zależność wystąpiła w odniesieniu do maksymalnego zasięgu (wyrażonego w centymetrach) nabłonka Barretta (cecha M w klasyfikacji praskiej), w stosunku do liczby koniecznych do wykonania sesji ablacji argonem (wykres 3). W analizowanej grupie chorych z najmniejszym tj. 2-centymetrowym zasięgiem metaplazji wymagali średnio 1,33 argonizacji w celu uzyskania efektu reepitelizacji płaskonabłonkowej. W przypadku chorych z maksymalnym zanotowanym w analizowanej grupie zasięgiem metaplazji gruczołowej wynoszącym 5cm liczba koniecznych do wykonania sesji APC wzrastała ponad dwukrotnie (wykres 3).

Wykres 3. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową (koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej) w zależności od maksymalnej długości (cm) segmentu metaplazji (cecha M w klasyfikacji praskiej)



W analizowanych grupach chorych poddanych terapii beamerem argonowym odnotowano również zależność pomiędzy liczbą sesji ablacji plazmą argonową koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej, a wyjściowym typem metaplasty gruczołowej (wykres 4). W przypadku jednego chorego z obecnością metaplasty żołądkowej wystarczyło przeprowadzenie jednego zabiegu ablacyjnego. U chorych, u których stwierdzano obecność metaplasty jelitowej niedokonanej, średnio na pacjenta przypadało 1,5 sesji argonizacji. W przypadkach z towarzyszącą dysplazją średnia liczba przeprowadzonych zabiegów wzrastała do 2 na chorego w przypadku dokonanej metaplasty jelitowej i 3 na chorego w przypadku metaplasty niedokonanej. W najliczniej reprezentowanej grupie chorych z dokonaną metaplastą jelitową średnia liczba koniecznych do wykonania argonizacji wyniosła 1,72 na chorego (wykres 4).

Wykres 4. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową (koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej) w zależności od typu metaplasty gruczołowej



### 5.1 Zmiany histopatologiczne w poszczególnych grupach

Po rocznej obserwacji zarówno w grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową (grupa A), jak i wśród chorych, u których po terapii argonem wykonywano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B) stwierdzono wyraźne zmniejszenie występowania metaplazji gruczołowej po zastosowanym leczeniu. W tabeli 9 przedstawiono wyniki leczenia we wszystkich trzech grupach chorych. W grupie A cechy metaplazji w badaniach kontrolnych wycinków błony śluzowej przełyku wystąpiły u 8 (na 30) poddanych terapii. W grupie B spośród 20 chorych poddanych leczeniu, u 4 stwierdzano cechy przełyku Barretta. W obu grupach wyniki zastosowanego postępowania były znamienne statystycznie (tabela 9). Wśród chorych grupy kontrolnej metaplazja gruczołowa utrzymywała się u 9, spośród 10 chorych.

Tabela 9. Występowanie metaplazji Barretta przed i po leczeniu

GRUPA	n	Badanie	metaplazja Barretta		p
			brak	są cechy	
A	30	Przed	0	30	<0,001
		Po	22	8	
B	20	Przed	0	20	<0,001
		Po	16	4	
K	10	Przed	0	10	NS
		Po	1	9	

W tabeli 10 ujęto zmiany rozległości metaplazji gruczołowej przełyku w wyniku zastosowanego leczenia w poszczególnych grupach w odniesieniu do stanu wyjściowego. W grupie chorych leczonych za pomocą ablacji plazmą argonową w połączeniu z blokerem pompy protonowej (grupa A), pomimo zastosowanego leczenia, cechy metaplazji Barretta wykazano u 8 (26,7%) chorych po 12 miesiącach leczenia. Spośród nich u 4 chorych stwierdzano zajęcie jednego, a u 3 – dwóch kwadrantów. Zajęcie czterech kwadrantów wystąpiło u jednego chorego tej grupy w badaniach kontrolnych. Średnia skuteczność ablacji plazmą argonową w połączeniu z terapią 80mg pantoprazolu (grupa A) w odniesieniu do rozległości zmian chorobowych pozwoliła na osiągnięcie i utrzymanie reepitelializacji płaskonabłonkowej w ponad 73% przypadków w czasie trwania obserwacji (tabela 10).

W grupie chorych leczonych techniką APC, a następnie operowanych laparoskopowo techniką Nissena (grupa B) w wyniku zastosowanego postępowania skojarzonego prawidłowy obraz histopatologiczny błony śluzowej dystalnego odcinka przełyku stwierdzano u 16 (80%) chorych. W przypadku chorych z obecnością metaplazji w wycinach kontrolnych stwierdzano zajęcie jednego (u 2 chorych) i dwóch kwadrantów (u kolejnych 2 chorych) (tabela 10). Średnia skuteczność zastosowanego leczenia w odniesieniu do rozległości – liczby kwadrantów przełyku zajętych metaplazją Barretta – w tej grupie chorych wyniosła 80% (tabela 10).

W przypadku grupy kontrolnej (K) – chorych leczonych wyłącznie blokerem pompy protonowej – w czasie rocznej obserwacji cechy reepitelializacji

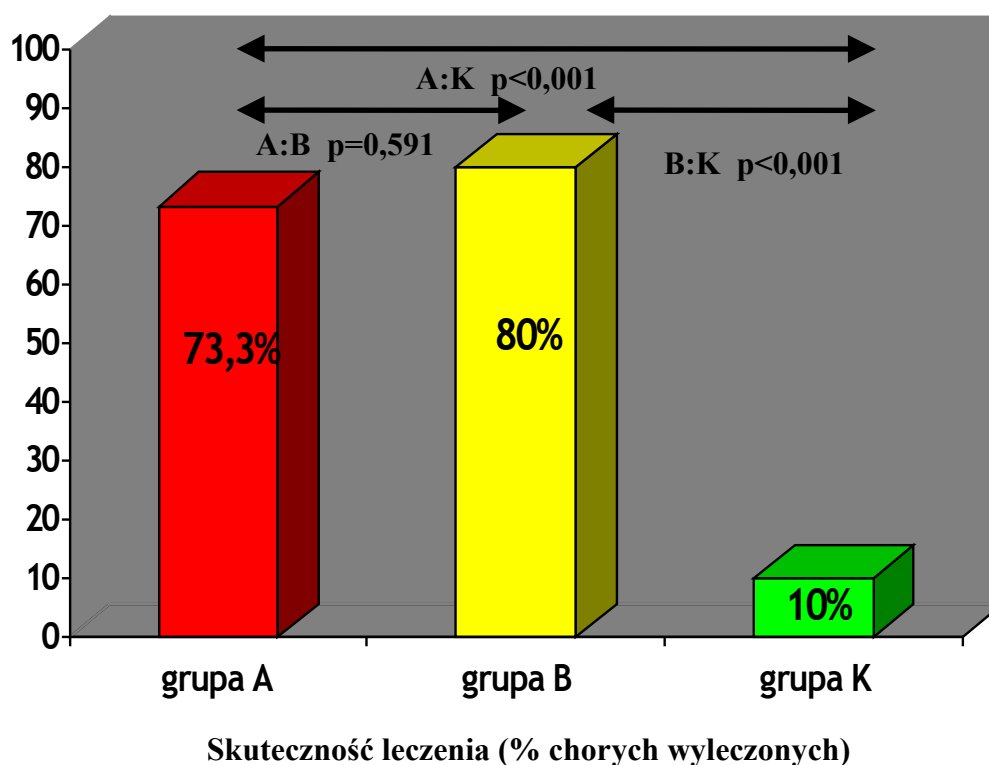
plaskonablonkowej wystąpiły jedynie u jednego chorego. Zastosowanie samodzielnej farmakoterapii blokerem pompy protonowej dało skuteczność likwidacji metaplazji na poziomie 10% (tabela 10). W badaniach kontrolnych wśród chorych grupy K cechy zajęcia jednego i czterech kwadrantów stwierdzano u pojedynczych chorych. Cechy obecności zmian metaplastycznych w 2 kwadrantach stwierdzano u 4, a w 3 kwadrantach u 3 chorych (tabela 10).

Tabela 10. Zmiany rozległości metaplazji gruczołowej (liczby zajętych kwadrantów przełyku) w toku leczenia we wszystkich grupach chorych

	N			Liczba zajętych kwadrantów przełyku									
				0	1	2	3	4	średnia	SD	min	max	p
A	30	przed leczeniem	0	0	10	12	2	6	2,13	1,11	1	4	<0,001
		po leczeniu	<b>22 (73,3%)</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>4</b>	
B	20	przed leczeniem	0	0	1	14	5	0	2,20	0,52	1	3	<0,001
		po leczeniu	<b>16 (80%)</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			<b>1</b>	<b>2</b>	
K	10	przed leczeniem	0	0	2	5	1	2	2,30	1,06	1	4	=0,596
		po leczeniu	<b>1 (10%)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>4</b>	

Różnice pomiędzy grupami chorych poddanych ablacji beamermem argonowym (grupa A i B) w skuteczności leczenia nie były istotne statystycznie (wykres 5). W przypadku chorych grupy kontrolnej osiągnięto wyraźnie mniejszą skuteczność leczenia, co znalazło statystyczne odzwierciedlenie w odniesieniu do pozostałych grup (wykres 5).

Wykres 5. Porównanie skuteczności leczenia pomiędzy grupami chorych (% chorych bez cech metaplazji gruczołowej w wycinkach kontrolnych)



### 5.1.1 Charakterystyka zmian morfologicznych błony śluzowej przełyku u chorych z utrzymującą się metaplazją gruczołową

W wyniku zastosowanego leczenia we wszystkich analizowanych grupach chorych zanotowano zmiany histopatologicznie błony śluzowej dystalnej części przełyku. W tabeli 11 przedstawiono zmiany typów metaplazji gruczołowej w czasie leczenia w poszczególnych grupach. Wśród chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową z blokerem pompy protonowej (grupa A), u których zaobserwowano nawrót cech przełyku Barretta, po leczeniu dominowała metaplazja żołądkowa – 6 chorych (tabela 11). U pozostałych dwóch stwierdzono dokonaną metaplazję jelitową bez cech dysplazji. W grupie chorych, u których po ablacji wykonywano laparoskopowy zabieg antyrefluksowy (grupa B), nawrót metaplazji gruczołowej odnotowano u 4 (20%) chorych w czasie obserwacji. W wycinkach kontrolnych dominowała dokonana metaplazja jelitowa bez cech dysplazji stwierdzona u 3 chorych (tabela 11). U jednego chorego wystąpiły cechy niedokonanej metaplazji jelitowej, bez cech dysplazji. W żadnym przypadku nie stwierdzono obecności dysplazji

w wycinkach kontrolnych wśród chorych obu grup leczonych za pośrednictwem ablacji plazmą argonową.

W grupie kontrolnej (K) – chorych leczonych jedynie farmakologicznie – po rocznym leczeniu cechy metaplazji gruczołowej przełyku utrzymywały się u 9 (90%) chorych. W przypadku 6 z nich stwierdzono obecność zmian o typie dokonanej metaplazji jelitowej. U jednego chorego w wycinach kontrolnych obecna była metaplazja jelitowa niedokonana. W 2 przypadkach odnotowano cechy dokonanej metaplazji jelitowej z dysplazją małego lub średniego stopnia (tabela 11).

Tabela 11. Zmiany histopatologiczne po leczeniu

GRUPA	n		wynik badań histopatologicznych przed i po leczeniu				
			MŻ	MJ (+)	MJ (-)	MJ (+) D	MJ (-) D
A	przed	30	0	21	4	5	0
	po	8	6	2	0	0	0
B	przed	20	1	15	0	1	3
	po	4	0	3	1	0	0
K	przed	10	0	6	2	2	0
	po	9	0	6	1	2	0

Zmiany obrazu histopatologicznego u chorych z utrzymującą się metaplazją w grupie A po leczeniu APC i 12-miesięcznej obserwacji przedstawia tabela 12. Wśród chorych tej grupy, u których po leczeniu utrzymywała się obecność metaplastycznego nabłonka, w żadnym przypadku nie odnotowano obecności dysplazji. Ogółem cechy przełyku Barretta w kontroli po roku od zakończenia leczenia ablacyjnego były obecne u 8 chorych w grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową (APC) z blokerem pompy protonowej (grupa A). U 7 spośród wymienionych chorych odnotowano regresję typu metaplazji gruczołowej w kierunku mniej zagrażającej przemianie nowotworowej. U jednego chorego (chory f) po leczeniu uzyskano jedynie zmniejszenie rozległości obszaru metaplazji z 3 do 1 kwadratu.

Tabela 12. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy A z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu



typ histologiczny								
MŻ	2	2		4	1		1	1
MJ (+)		4	2	4		3 1	3	1
MJ (-)								
MJ (+) D	4		2		2			
MJ (-) D								
poszczególni chorzy	a	b	c	d	e	f	g	h

Legenda (do tabeli):

MŻ – metaplazja żołądkowa

MJ (+) – metaplazja jelitowa dokonana

MJ (-) – metaplazja jelitowa niedokonana

MJ (+) D – metaplazja jelitowa dokonana z dysplazją małego lub średniego stopnia

MJ (-) D – metaplazja jelitowa niedokonana z dysplazją małego lub średniego stopnia

**Kolor czerwony** – wynik wyjściowy

**Kolor zielony** – wynik po leczeniu i 12-miesięcznej obserwacji

**Wartość liczbowa otoczona kolorem** – liczba zajętych kwadrantów przełyku

W grupie chorych, u których po ablacji plazmą argonową (APC) przeprowadzono laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B), po leczeniu cechy metaplazji gruczołowej stwierdzano u 4 (20%) chorych. Wśród chorych, u których utrzymywała się obecność metaplastycznego nabłonka w żadnym przypadku nie zaobserwowano cech dysplazji. U zdecydowanej większości spośród wymienionych chorych odnotowano ograniczenie obszaru i/lub zmianę typu metaplazji. U jednego chorego (chory A) po leczeniu uzyskano jedynie zmniejszenie rozległości metaplazji z 2 do 1 kwadrantu w obrębie tego samego typu histologicznego. Zmiany zachodzące u chorych z w/w grupy ujmuje tabela 13.

Tabela 13. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy B z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu

typ histologiczny				
MJ (+)	2 1		1	2

MJ (-)		2		
MJ (+) D			3	
MJ (-) D		3		2
poszczególni chorzy	A	B	C	D

W grupie chorych leczonych wyłącznie blokerem pompy protonowej (grupa K) po 12 miesięcznej terapii blokerem pompy protonowej efekt pełnej reepitelializacji płaskonabłonkowej odnotowano u jednego chorego z przełykiem Barretta typu „krótki segment”. Wyjściowo w badaniu histopatologicznym stwierdzano u niego metaplazję jelitową, bez cech dysplazji ograniczoną do pojedynczego kwadrantu. W przypadku kolejnych dwóch chorych (nr 4 i 5) odnotowano ograniczony efekt leczenia. U chorego nr 4 w kontrolnych wycinkach stwierdzono cofnięcie się dysplazji w wyniku leczenia, przy utrzymującej się metaplazji jelitowej dokonanej. W przypadku chorego nr 5 z jednej strony odnotowano ograniczenie obszaru metaplazji o jeden kwadrant, z drugiej w jednym z pozostałych pojawiło się ognisko dysplazji małego stopnia. U chorego nr 2 w wyniku rocznego leczenia 80 mg pantoprazolem stwierdzono zwiększenie obszaru metaplazji gruczołowej o dodatkowy kwadrant. U pozostałych 6 chorych nie stwierdzono istotnych zmian w obrazie gastrokopowym oraz w wynikach badań mikroskopowych wycinków błony śluzowej przełyku po 12 miesiącach leczenia. Analizę skuteczności leczenia pantoprazolem w odniesieniu do rozległości metaplazji u chorych z przełykiem Barretta w grupie kontrolnej przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy K z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu

typ histologiczny									
MŻ									
MJ (+)	2 2	2 3	2 2	1			2 2		3 3
MJ (-)					4			4 4	
MJ (+) D				1	3	2 2			
MJ (-) D									
poszczególni chorzy (nr)	1	2	3	4	5	7	8	7	8

### 5.1.2 Analiza statystyczna skuteczności postępowania terapeutycznego

W oparciu o niezależne parametry, takie jak przynależność chorego do poszczególnych grup (A, B i K), wysokość segmentu okrężnego (cech C), maksymalny zasięg metaplazji (cecha M) oraz liczba zajętych kwadrantów przełyku (rozległość metaplazji Barretta) stworzono statystycznie istotny ( $p < 0,001$ ) model regresji logistycznej (tabela 15). Dwupozycyjna ocena końcowego wyniku leczenia, określona na podstawie badania histopatologicznego (0-pozytywny efekt końcowy, 1-niepowodzenie terapii), pozwoliła na zastosowanie wielowymiarowej analizy wpływu wybranych czynników na efekt terapii. Skuteczność terapii oznaczała całkowite usunięcie metaplazji gruczołowej przełyku. Na podstawie tego modelu wykazano, że największy wpływ na prawdopodobieństwo niepowodzenia postępowania terapeutycznego miała przynależność chorego do grupy kontrolnej (tabela 15). Leczenie przełyku Barretta jedynie za pośrednictwem farmakoterapii antysekrecyjnej blokerem pompy protonowej przyczyniło się do blisko 10-krotnego zwiększenia szansy niepowodzenia likwidacji ognisk metaplazji gruczołowej przełyku. Rozległość metaplazji przełyku również negatywnie wpływała na szansę wyleczenia. Wraz ze wzrostem liczby zajętych kwadrantów szanse na utrzymywanie się zmian w błonie śluzowej rosły ponad 3-krotnie. Schemat leczenia przyjęty w obu grupach, w których przeprowadzano ablację plazmą argonową (grupy A i B), istotnie zwiększał szansę uzyskania oczekiwanego efektu terapeutycznego. Połączenie ablacji plazmą argonową z przewlekłą terapią wysokimi dawkami blokera pompy protonowej lub

laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena w analizowanym materiale chorych z przełykiem Barretta znamienne przyczyniało się do skutecznej likwidacji ognisk metaplazji. W przypadku wysokości okrężnego segmentu metaplazji (cecha C), jak i maksymalnego zasięgu wypustek (cecha M) nie odnotowano istotnego wpływu na przewidywany efekt leczenia w analizowanych grupach (tabela 15).

Tabela 15. Model regresji logistycznej ( $p < 0,001$ )

Parametr	współczynnik regresji B	P	OR	95% CI
Constant	-1,195	0,280		
grupa A	-1,586	p = 0,0192	0,205	0,054349 to 0,771947
grupa B	-1,906	p = 0,0056	0,149	0,038636 to 0,572316
grupa K	2,296	p = 0,0167	<b>9,937</b>	1,515897 to 65,144246
cecha C	0,353	p = 0,6047	1,423	0,374356 to 5,407507
cecha M	-0,520	p = 0,3327	0,595	0,207688 to 1,702412
Rozległość	1,196	p = 0,0128	<b>3,308</b>	1,289369 to 8,485098

## 5.2 Ewolucja ekspresji COX-2 w błonie śluzowej u chorych w toku leczenia

W wyniku zastosowanego leczenia u chorych leczonych za pomocą beamera argonowego – grupy A i B – stwierdzono redukcję obecności nadekspresji COX-2 w błonie śluzowej dystalnego odcinka przełyku (tabela 16). Zmiany ekspresji cyklooksygenazy w błonie śluzowej dystalnej części przełyku były istotne statystycznie w porównaniu do badań wyjściowych. W grupie leczonych za pomocą ablacji plazmą argonową w połączeniu z blokerem pompy protonowej (grupa A) po 12 miesiącach cechy nadekspresji cyklooksygenazy odnotowano u 6 chorych. Wśród chorych leczonych skojarzeniem APC i laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (grupa B) w badaniach kontrolnych nadekspresję COX-2 stwierdzano u 3 chorych. Różnice pomiędzy grupami A i B nie były istotne statystycznie (tabela 16).

W przypadku chorych grupy kontrolnej nie odnotowano zmian w poziomie ekspresji COX-2 w czasie 12-miesięcznej terapii (tabela 16). Różnice pomiędzy grupami chorych leczonych z użyciem ablacji plazmą argonową, w porównaniu do grupy kontrolnej,

w której zastosowano jedynie farmakoterapię blokerem pompy protonowej nosiły znamiona istotności statystycznej.

Tabela 16. Zmiany ekspresji COX-2 w toku leczenia

GRUPA	N	KIEDY	ekspresja COX-2		p
			brak	są cechy	
<b>A</b>	30	przed	9	<b>21</b>	<0,001
		po	24	<b>6</b>	
<b>B</b>	20	przed	7	<b>13</b>	<0,001
		po	17	<b>3</b>	
<b>K</b>	10	przed	3	<b>7</b>	NS
		po	<b>3</b>	<b>7</b>	
istotność A:B	NS				
istotność A:K	p<0,001				
istotność B:K	p<0,001				

U 4 (13,3%) chorych grupy A – chorych leczonych skojarzeniem APC z blokerem pompy protonowej (grupa A) – w badaniach kontrolnych odnotowano niski (+) poziom nadekspresji. Wyższą ekspresję (++) COX-2 stwierdzono u dwóch chorych (6,7%) z dokonaną metaplastazją jelitową bez cech dysplazji (tabela 17). W badaniach przeprowadzonych po 12 miesiącach leczenia nie odnotowano przypadków najwyższego (+++) poziomu nadekspresji cyklooksyzgenazy (tabela 17).

U 24 (80%) chorych tej grupy nie stwierdzano nadekspresji COX-2 w czasie analizy wycinków kontrolnych.

W grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu za pomocą ablacji plazmą argonową oraz laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (grupa B) po 12-miesięcznej obserwacji wzmożoną ekspresję COX-2 odnotowano u 3 (15%) chorych. U 2 chorych (10%) wystąpiła niska (+) nadekspresja cyklooksyzgenazy-2. Średni poziom nadekspresji stwierdzono u chorego (5%) z niedokonaną metaplastazją jelitową oraz dysplazją małego stopnia. W grupie B po leczeniu nie odnotowano przypadków wysokiego (+++) poziomu nadekspresji cyklooksyzgenazy (tabela 17).

W grupie kontrolnej (K) – chorych leczonych jedynie farmakologicznie blokerem pompy protonowej – wzmożoną ekspresję COX-2 odnotowano u 7 (70%)

chorych po 12 miesiącach leczenia (tabela 17). Wysoki poziom ekspresji COX-2 (++++) wykazano, podobnie jak w badaniu wyjściowym, u jednego chorego (tabela 17). W przypadku 3 chorych w wycinkach pobieranych zarówno na początku, jak i na końcu obserwacji nie stwierdzono cech nadekspresji COX-2. W badaniu kontrolnym cechy nadekspresji cyklooksygenazy o małym nasileniu odnotowano u 4, a o pośrednim u 2 chorych.

Tabela 17. Poziom ekspresji COX-2 po leczeniu

GRUPA	N	brak cech nadekspresji - lub +/-	poziom nadekspresji COX-2		
			+	++	+++
<b>A</b>	30	24 (80%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0
<b>B</b>	20	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)	0
<b>K</b>	10	3 (30%)	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)

### 5.3 Podsumowanie wyników

Wśród chorych analizowanych grup nie odnotowano istotnych powikłań w wyniku zastosowanego leczenia. U wszystkich chorych, w obu grupach poddanych ablacji plazmą argonową (A i B), w czasie rocznej obserwacji stwierdzono wyraźne zmniejszenie obecności metaplazji gruczołowej w wyniku zastosowanego leczenia. Redukcja występowania metaplazji Barretta określała skuteczność postępowania. Liczba koniecznych do wykonania sesji APC uzależniona była od rozległości (cechy C i M) oraz wyjściowego typu metaplazji gruczołowej (wykres 4). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie koniecznych do wykonania sesji beamerem argonowym pomiędzy grupami (tabela 8). Ablacja endoskopowa w połączeniu z 80mg pantoprazolu na dobę (grupa A) pozwoliła na osiągnięcie i utrzymanie reepitelializacji płaskonabłonkowej w ponad 73% przypadków w okresie trwania badania. W grupie B natomiast zastosowane leczenie, polegające na skojarzeniu ablacji endoskopowej z laparoskopową fundoplikacją Nissena, pozwoliło na nieco wyższą redukcję występowania cech przełyku Barretta (tabela 10). Różnice w skuteczności leczenia pomiędzy grupami A i B nie były jednak istotne statystycznie (tabela 10). W grupie kontrolnej (K) zastosowanie wyłącznie 80mg pantoprazolu na dobę pozwoliło na usunięcie metaplastycznej błony śluzowej przełyku u jednego (10%) chorego. Skuteczność postępowania w grupie K była wyraźnie mniejsza, co znalazło statystyczne odzwierciedlenie w odniesieniu do pozostałych dwu grup (tabela 10).

U większości analizowanych chorych w badaniach wyjściowych wykazano cechy wzmożonej ekspresji COX-2. Poziom nadekspresji u poszczególnych chorych uzależniony był od stopnia zaawansowania zmian metaplastycznych (wykres 1). W wyniku zastosowanego leczenia wśród chorych grup A i B odnotowano znamienne statystycznie redukcję nadekspresji COX-2 w błonie śluzowej przełyku (tabela 16). W grupie kontrolnej nie stwierdzono zmian ekspresji tego enzymu w toku wdrożonego leczenia samym blokerem pompy protonowej (tabela 16).

Wielowymiarowa analiza wpływu wybranych czynników na efekt terapii wykazała, że przynależność chorego do grupy kontrolnej stanowiła najważniejszy negatywny czynnik prognostyczny. Leczenie przełyku Barretta jedynie za pośrednictwem terapii antysekrecyjnej blokerem pompy protonowej przyczyniać się miało do blisko 10-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa niepowodzenia likwidacji metaplazji (tabela 15). Rozległość metaplazji, określona liczbą zajmowanych

kwadrantów przełyku, ograniczała również skuteczność prowadzonego postępowania. Zarówno skojarzenie ablacji plazmą argonową z przewlekłą terapią blokerem pompy protonowej w grupie A, jak i z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena w grupie B przyczyniało się znamiennie do wyleczenia tych chorych, a różnice pomiędzy tymi grupami nie miały cech istotności statystycznej.



## 6. Omówienie

Od wielu lat przedmiotem badań pozostaje ustalenie czynników prowadzących do rozwoju przełyku Barretta, a w konsekwencji gruczolaka. Rola przewlekłego drażnienia błony śluzowej dystalnego odcinka przełyku treścią reflukсовą wydaje się być bezdyskusyjna, jednak nadal nie jest do końca jasne z jakiego powodu u części chorych rozwijają się jedynie zmiany zapalne błony śluzowej przełyku, a w pozostałych przypadkach metaplazja Barretta.

Ważnym aspektem na drodze do postawienia prawidłowego rozpoznania pozostaje ocena endoskopowa dalszej części przełyku oraz okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego w czasie rutynowego badania endoskopowego. Warto zauważyć, że metaplazja Barretta przyjmuje często charakter dyskretnych, łatwych do przeoczenia zmian zwłaszcza w klasycznej endoskopii. Dodatkowe utrudnienie w ocenie tej okolicy stanowi obecność szczególnie dużej przepukliny rozworu przełykowego.

Inny problem, istotnie wikłający postawienie rozpoznania i monitorowanie chorych z przełykiem Barretta, stanowi ocena histopatologiczna pobranych wycinków. Duże problemy interpretacyjne istnieją w przypadku oceny zaawansowania dysplazji, szczególnie w obliczu współwystępowania znacznego stopnia zmian zapalnych towarzyszących większości chorych z zaawansowaną chorobą reflukсовą. Oznaczenie obecności metaplazji gruczołowej nie nastrocza najczęściej takich problemów.

Wobec rozbieżności dotyczących możliwego obrazu klinicznego, stale modyfikowanych definicji choroby oraz słabo poznanych mechanizmów dotyczących patogenezы przełyku Barretta, jak dotąd, nie powstał jednolity algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych [104]. Uważa się powszechnie, że podstawowym celem leczenia pozostaje opanowanie objawów choroby reflukсовej przełyku [105]. W celu osiągnięcia zaplanowanego efektu terapeutycznego konieczna jest normalizacja pH w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej za pośrednictwem blokerów pompy protonowej. Przytaczane leczenie ogranicza objawy poprzez redukcję nasilenia zmian zapalnych w dalszej części przełyku.

Wielu autorów w drugiej kolejności wymienia również konieczność stworzenia trwałej bariery antyreflukсовej ograniczającej ekspozycję przełyku na treść reflukсовą. Na trzecim, ale nie mniej ważnym miejscu, pozostaje redukcja obszaru metaplazji gruczołowej.

W grupie chorych z przełykiem Barretta dominują przypadki z nasilonymi objawami typowymi dla GERD, choć grupa bezobjawowa może stanowić, wg różnych autorów, nawet 30% [10]. Wśród chorych z klasycznym tj. minimum 3-centymetrowym segmentem metaplastycznego nabłonka przełyku częściej spotykamy objawy ciężkiego refluksu przełykowego [68]. Czas i nasilenie ekspozycji błony śluzowej na treść refluksową uznawane są powszechnie za czynnik ryzyka rozwoju przełyku Barretta i raka gruczołowego powstającego na jego podłożu [106, 107]. Analiza własnego materiału wskazuje również, że u chorych z długim wywiadem dolegliwości refluksowych rozwijały się najczęściej bardziej zaawansowane postaci BE.

Biorąc pod uwagę przytoczone fakty istnieje konieczność przewlekłego stosowania farmakoterapii antysekrecyjnej w grupie chorych z przełykiem Barretta. Obecnie zdecydowana większość autorów opiera leczenie o grupę blokerów pompy protonowej (PPI), choć dotychczas, jak wyżej sygnalizowano brak jest jednolitego algorytmu takiego postępowania. Najczęściej lansowany jest schemat stosowania ponadstandardowych dawek PPI, co wiąże się z udokumentowanym, cięższym i dłuższym przebiegiem choroby refluksowej wśród chorych z przełykiem Barretta, w porównaniu do grupy z niepowikłaną chorobą refluksową. W prezentowanym materiale własnym w grupie chorych leczonych skojarzeniem APC i blokera pompy protonowej (grupa A) oraz grupie kontrolnej stosowano pantoprazol w dawce 80mg na dobę w czasie 12-miesięcznej obserwacji. W związku z udokumentowaną zdecydowanie niższą skutecznością H2 blokerów w porównaniu do PPI, leki z tej grupy stosowane są obecnie coraz rzadziej. W badaniach Sontag'a porównywano skuteczność działania 30 mg lanzoprazolu w odniesieniu do 300mg ranitydyny u chorych z przełykiem Barretta. W czasie 4-tygodniowej obserwacji, w grupie chorych leczonych blokerem pompy protonowej zmiany zapalne wygojono w 86% przypadków. U chorych leczonych ranitydyną zmiany zapalne utrzymywały się w 52% [108].

W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można prace wskazujące na możliwość całkowitej regresji metaplazji gruczołowej w grupie chorych leczonych jedynie blokerami pompy protonowej. Autorzy w różny sposób oceniają wartość takiego postępowania. W randomizowanej pracy, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, Peters wykazał całkowitą regresję metaplazji Barretta u 8% chorych po 24 miesiącach ciągłej terapii 80mg omeprazolu [70]. W grupie chorych leczonych ranitydyną w tym samym czasie nie zaobserwowano ani jednego przypadku pełnej regresji zmian

metaplastycznych. Według większości autorów przewlekłe stosowanie blokerów pompy protonowej prowadzić może jedynie do redukcji obszaru metaplazji oraz ewentualnie pojawiania się wysp prawidłowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego [109, 110]. Nie brakuje jednak opinii, że rezydualne ogniska metaplastycznego nabłonka mogą lokalizować się głębiej w stosunku do powstałych wysp, co stawia pod znakiem zapytania słuszność takiego postępowania. W prezentowanym materiale własnym wśród 10 chorych grupy kontrolnej po 12-miesięcznej terapii 80mg pantoprazolu na dobę, efekt pełnej reepitelializacji uzyskano jedynie w przypadku jednego chorego, co stanowi wynik zbliżony do otrzymywanych przez wielu autorów [70]. Poprawa dotyczyła chorego z krótkim segmentem przełyku Barretta oraz dokonaną metaplazją jelitową bez cech dysplazji. Obszar patologii ograniczony był wyłącznie do jednego kwadrantu. Można zatem uznać, że zmiany chorobowe w tym przypadku cechowały się niewielką rozległością i nasileniem. U chorych z obecną dysplazją w żadnym przypadku nie uzyskano efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej. W przypadku obydwu chorych, pomimo zastosowanego leczenia, utrzymywały się również cechy dysplazji.

Przytaczane powyżej argumenty wskazują, że postępowanie wyłącznie farmakologiczne jest mało wydajne i w zdecydowanej większości chorych z przełykiem Barretta nie przynosi efektu regresji metaplazji gruczołowej i nie pozwala na reepitelializację płaskonabłonkową. Coraz częściej podkreśla się konieczność zastosowania jednej z technik ablacyjnych na wstępnym etapie leczenia w celu usunięcia ognisk metaplazji, niejednokrotnie z towarzyszącą dysplazją. Skojarzenie technik endoskopowych z leczeniem antysekrecyjnym przyczyniać ma się do utrwalenia reepitelializacji płaskonabłonkowej [111]. Jednocześnie w dostępnym piśmiennictwie brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na protekcyjny wpływ takiego postępowania w odniesieniu do rozwoju raka gruczołowego przełyku, co wymusza konieczność prowadzenia dalszych badań w tym kierunku [112, 113]. Przytoczone wnioski dały podstawę do zaprojektowania badań własnych, w których posłużono się skojarzeniem techniki ablacji plazmą argonową (APC) z pantoprazolem w ponadstandardowej dawce 80mg na dobę (grupa A).

Technika APC pozostaje najszerzej zbadaną oraz powszechnie akceptowaną metodą służącą endoskopowej ablacji metaplastycznej błony śluzowej przełyku u chorych bez cech dysplazji [78]. Rozpowszechnienie tej metody wynika w dużej mierze z łatwości zastosowania. Nie do przecenienia pozostaje kwestia niskich kosztów terapii APC. W warunkach oddziału, w którym przeprowadzane były badania,

aparatu generującego koagulację w osłonie argonu poza leczeniem chorych z przełykiem Barretta znajdował szereg innych zastosowań terapeutycznych.

W grupie 50 naszych chorych (grupa A i B) przeprowadzono zabiegi z użyciem beamera argonowego. W prezentowanym materiale uzyskano reepitelializację płaskonabłonkową, utrzymującą się przez okres 12 miesięcy u 38 (76%) chorych (por. tabela 9). Uzyskane wyniki są porównywalne do publikowanych w literaturze światowej, gdzie wg różnych autorów powyższy efekt występuje w 68-100% przypadków po ablacji plazmą argonową [85]. Podobnie jak w pracach Morris'a czy Madisch'a, obejmujących odpowiednio 173 i 280 chorych, również w badaniach własnych w czasie rocznej obserwacji nie odnotowano rozwoju dysplazji czy gruczolakoraka przełyku po zabiegu ablacji plazmą argonową [82].

W materiale 30 chorych leczonych skojarzeniem APC z blokerem pompy protonowej (grupa A) maksymalna długość obszaru zajętego przez metaplazję wyniosła 5cm, a średnia 2,9cm. W badaniach Dulai'a 24 chorych z przełykiem Barretta, o średniej długości segmentu metaplazji wynoszącym 4cm, bez cech dysplazji wysokiego stopnia lub ognisk raka gruczołowego, poddano ablacji plazmą argonową uzupełnioną terapią antysekrecyjną 80mg/dobę pantoprazolu [84]. Wśród badanych chorych w 35% przypadków stwierdzono obecność rezydualnych obszarów metaplazji Barretta, co stanowi wynik nieznacznie odbiegający od uzyskanego w badaniach własnych (tabela 10). Przytoczona analiza potwierdza zaobserwowaną wśród własnych chorych wysoką wartość terapeutyczną ablacji plazmą argonową uzupełnioną stosowaniem blokera pompy protonowej.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można informacje o konieczności stosowania najczęściej więcej niż jednej sesji argonizacji w celu uzyskania pełnej eradykacji metaplazji gruczołowej z następową reepitelializacją płaskonabłonkową przełyku [79, 113]. W materiale własnym średnio na chorego przypadało 1,67 sesji APC w grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową z blokerem pompy protonowej (grupa A) oraz 1,95 sesji w grupie chorych leczonych ablacją w osłonie argonu, a następnie operowanych laparoskopowo sposobem Nissena (grupa B) – tabela 8. Liczba sesji zależała między innymi od rozległości obszaru metaplazji. Chorzy z 2-centymetrowym zasięgiem wypustek nabłonka Barretta (cecha M w klasyfikacji praskiej) wymagali przeprowadzenia średnio 1,33 zabiegów ablacji argonowej, podczas gdy chorzy z najdłuższym – 5-centymetrowym zasięgiem metaplazji przechodzili średnio dwukrotnie więcej sesji APC (wykres 3). Niemniej

ważny okazał się zasięg okrężnego segmentu metaplazji – cecha C w klasyfikacji praskiej. U chorych, u których zmiany miały charakter jedynie wypustek (C=0), średnia liczba sesji APC wyniosła 1,22. W grupie z największym, odnotowanym w analizowanym materiale – 3-centymetrowym segmentem okrężnym, średnio wykonywano 2,25 ablacje metaplastycznej błony śluzowej przełyku w przeliczeniu na chorego (wykres 2).

W analizowanych grupach chorych wykazano zależność pomiędzy liczbą koniecznych do wykonania sesji APC, a typem metaplazji gruczołowej (wykres 4). W przypadku chorego z metaplazją żołądkową pojedyncza sesja ablacji plazmą argonową wystarczyła do uzyskania efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej. Warto podkreślić jednak, że przypadek pojedynczego chorego nie uprawnia do postawienia jednoznacznego wniosku. W najliczniej reprezentowanej grupie chorych z dokonaną metaplazją gruczołową bez cech dysplazji liczba sesji wyniosła średnio 1,72, co stanowi wynik dość typowy w odniesieniu do uzyskiwanych przez innych autorów [79]. W grupie chorych z metaplazją jelitową niedokonaną przytoczony parametr wyniósł średnio 1,5 sesji na chorego (wykres 4). U chorych z dysplazją małego lub średniego stopnia liczba koniecznych do wykonania sesji APC wzrastała odpowiednio do średnio 2 w grupie z metaplazją jelitową dokonaną i 3 w grupie z metaplazją jelitową niedokonaną. Uzyskane wyniki wskazują na kluczową rolę wyjściowego zaawansowania histopatologicznego zmian o charakterze przełyku Barretta (typu metaplazji oraz obecności zmian dysplastycznych) w oczekiwanym postępie leczenia ablacyjnego, choć zależność ta nie ma w pełni charakteru liniowego (wykres 4).

Uważa się, że efektywność termoablacji argonowej można poprawić zwiększając moc wysyłanego z urządzenia prądu [79]. Takie postępowanie w skojarzeniu z wysokimi dawkami blokera pompy protonowej przynosić ma wyższą wydolność metody, jednocześnie niosąc ze sobą ryzyko zdecydowanie częstszych poważnych powikłań, zwłaszcza perforacji ściany przełyku. W badaniach własnych zastosowano ablację argonową ze stałą mocą urządzenia na poziomie 60W, nie odnotowując w 12-miesięcznej obserwacji jakichkolwiek poważnych powikłań. W badaniach Schultz'a zastosowano ablację argonową o mocy 90W w skojarzeniu ze 120mg omeprazolu na dobę. Po średnio 12-miesięcznej obserwacji nie odnotowano cech metaplazji Barretta w grupie 69 (98,6%) spośród 70 chorych [113]. U chorych wykonano średnio 2 sesje APC (zakres 1-5). W przytaczanej analizie u 3 chorych po leczeniu stwierdzono zwężenia dalszej części przełyku leczone

z powodzeniem pojedynczym zabiegiem endoskopowej dylatacji balonowej, co stanowi zachęcający wynik.

W dłuższej obserwacji zastosowanie wysokiej mocy ablacji przynosi, wg wielu autorów, równie dobre wyniki, a najnowsze opracowania coraz częściej wskazują na zmniejszające się ryzyko stosowania metody, co wiązać należy z rosnącym doświadczeniem ośrodków [114]. Wydaje się tym samym, że w wybranych, opornych na typowe leczenie, przypadkach metaplazji Barretta można rozważyć zastosowanie wysokiej mocy ablacji, nie zapominając jednak mimo wszystko o większym ryzyku powikłań.

Po zabiegach ablacji plazmą argonową, w badaniach kontrolnych u części chorych stwierdza się obecność komórek gruczolowych. W badaniach własnych, w grupach poddanych ablacji APC, taki stan rzeczy miał miejsce odpowiednio w grupie A (APC +PPI) u 8, a w grupie B (APC + LNF) u 4 chorych (tabela 9). W żadnym przypadku nie odnotowano obecności dysplazji, a tym bardziej komórek raka gruczolowego. Warto podkreślić, że w dostępnym piśmiennictwie znane są pojedyncze przypadki rozwoju gruczolakoraka przełyku na podłożu metaplazji Barretta rozwijającej się poniżej warstwy objętej reepitelializacją płaskonabłonkową po ablacji argonowej [80, 81]. Obecność rezydualnych komórek metaplastycznych stanowiących podłoże karcinogenezy tłumaczy się obecnie w oparciu o dwie teorie. Pierwsza z nich wskazuje na zbyt płytką penetrację energii ablacyjnej w obrębie ściany przełyku. Według drugiej rozmieszczenie ognisk metaplazji w postaci łatek (*patchy disease*) przyczynia się do błędnej oceny rozległości i identyfikacji nabłonka Barretta, co skutkuje pominięciem tego obszaru w czasie pobierania wycinków i leczenia ablacyjnego. Nie bez znaczenia pozostaje fakt ograniczonej możliwości oceny makroskopowej metaplazji okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego na drodze klasycznej endoskopii. W tym miejscu podkreśla się często rolę nowych technik wspomagających ocenę endoskopową, takich jak obrazowanie w wąskim zakresie widma świetlnego – *narrow band imaging* (NBI), endoskopia wysokiej rozdzielczości (HRE), autofluorescencja (AFI) w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych z BE [47, 48, 115]. W dostępnej literaturze spotkać można propozycje klasyfikacji zmian w przełyku Barretta opartych o ocenę błony śluzowej z zastosowaniem obrazowania NBI z powiększeniem [116]. Przytaczany podział korespondował z oceną histopatologiczną w blisko 90% przypadków. Endoskopia wykorzystująca mikroskopię konfokalną pozwala na ocenę obszarów podejrzanych o neoangiogenezę w przebiegu dysplazji i raka gruczolowego w przebiegu

przełyku Barretta w oparciu o analizę gęstości naczyń mikrokrążenia [117]. Niewykluczone, że w przyszłości udoskonalenie którejś z opisywanych metod umożliwi bardziej szczegółową ocenę rozległości metaplazji gruczołowej w trakcie badania endoskopowego, zmniejszając prawdopodobieństwo pozostawiania ognisk chorobowych w trakcie leczenia ablacyjnego.

Biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia wydaje się, że w najbliższej przyszłości alternatywą leczenia ablacyjnego techniką APC może stać się system HALO. W przytaczanej metodzie metaplazję przełyku usuwa się wykorzystując prąd o częstotliwości radiowej wysyłany przez odpowiednie sondy 360 i 90 przeprowadzane przez gastroskop. W wieloośrodkowych badaniach Ganz'a skuteczność metody w odniesieniu do chorych z BE, również z dysplazją dużego stopnia, w czasie rocznej obserwacji wyniosła ponad 90% [118]. W innej randomizowanej i kontrolowanej analizie skuteczność systemu HALO w likwidacji dysplazji w przełyku Barretta w czasie rocznej obserwacji wyniosła 85% [119]. Warty podkreślenia jest fakt, że jak dotychczas w dostępnej literaturze nie opublikowano doniesień wskazujących na wystąpienie poważnych powikłań po zastosowaniu tej metody, co wskazuje, że może ona stać się skutecznym i bezpiecznym uzupełnieniem leczenia chorych z przełykiem Barretta [120].

Przełyk Barretta stanowi późne powikłanie choroby refluksowej. Leczenie farmakologiczne daje możliwość czasowej normalizacji pH w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego, pozostając bez wpływu na wydolność fizjologicznej bariery antyrefluksowej. U chorych poddanych ablacji argonowej metaplastycznej błony śluzowej pojawia się konieczność długotrwałego ograniczenia wpływu treści wstecznie zarzucanej z żołądka do przełyku w celu utrzymania efektu terapeutycznego. Spośród stosowanych metod leczenia choroby refluksowej za najbardziej wydajne uważa się obecnie operacje antyrefluksowe, a wśród nich fundoplikację sposobem Nissena. Powyższy zabieg z dostępu laparoskopowego uważany jest przez wielu autorów za złoty standard leczenia GERD. Wydaje się, że wskazanie do leczenia operacyjnego staje się szczególnie zasadne w grupie chorych z BE bez objawów refluksu.

Brak jest dziś jakichkolwiek danych wskazujących na gorsze wyniki operacji laparoskopowych w porównaniu z klasycznymi, choć część autorów podkreśla relatywnie krótki czas obserwacji chorych po zabiegach małoinwazyjnych ze względu na zaledwie kilkunastoletnią historię stosowania tej metody [100].

Wg Sharmy rozwiązanie operacyjne odgrywa ważną rolę w leczeniu chorych z przełykiem Barretta i prewencji rozwoju gruczolakoraka na jego podłożu [9]. Pod kątem redukcji objawów choroby refluksowej, a więc jednego z głównych celów leczenia chorych z metapłazją gruczołową przełyku, wg opinii wielu autorów laparoskopowe zabiegi antyrefluksowe przynoszą znakomite efekty. W pracy Parilla w grupie operowanych kontrolę objawów GERD uzyskano u 91% chorych [121]. W analizie Eubanks'a 95% redukcję zaburzeń refluksowych odnotowano w czasie średnio 43-miesięcznej obserwacji po zabiegu [122].

Wg wielu autorów u chorych z przełykiem Barretta dominuje komponenta zasadowa refluksu [123, 124]. W przytoczonych opracowaniach zwraca się uwagę, że nasilenie ekspozycji błony śluzowej przełyku na treść żółciową u chorych z BE jest zbliżone do spotykanego u chorych po częściowej resekcji żołądka. Przytoczone fakty wskazują na ograniczoną możliwość skutecznego zastosowania postępowania farmakologicznego w tej grupie chorych. Operacyjna naprawa bariery antyrefluksowej powinna być tym samym zdecydowanie bardziej skuteczna w normalizacji tego typu refluksu. W badaniach Parilla ograniczenie ekspozycji na treść żółciową wystąpiło u 92% chorych po zabiegu antyrefluksowym w porównaniu do 25% skuteczności w grupie leczonej blokerami pompy protonowej [121]. Należałoby się w tym miejscu spodziewać, że w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem technik ablacyjnych i farmakoterapii antysekrecyjnej, w grupie leczonych operacyjnie uzyskane zostaną zdecydowanie lepsze wyniki dotyczące redukcji obszarów metapłazji i prewencji rozwoju dysplazji i raka. W materiale własnym w grupie chorych leczonych skojarzeniem ablacji plazmą argonową z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena (grupa B) wdrożone postępowanie pozwoliło na osiągnięcie i utrzymanie reepitelializacji płaskonabłonkowej u 80% chorych (tabela 10). Efektywność leczenia w tej grupie dała w rezultacie wynik o blisko 7% lepszy w odniesieniu do redukcji obszaru metapłazji w porównaniu do grupy A – chorych leczonych połączeniem ablacji plazmą z terapią blokerem pompy protonowej – choć statystycznie różnice skuteczności nie były istotne. Uzyskany rezultat koresponduje z wynikami publikowanymi w dostępnym piśmiennictwie, choć krótki czas obserwacji nie pozwala na postawienie jednoznacznych wniosków. W pracach wielu autorów podkreśla się, że samo ograniczenie ekspozycji na treść refluksową (zarówno kwaśną, jak i zasadową) nie przekłada się liniowo na wyniki leczenia metapłazji Barretta.



W dostępnym piśmiennictwie pojawiają się badania wskazujące na możliwość całkowitej regresji metaplazji po operacyjnej korekcji niewydolnej bariery antyrefluksowej. W opublikowanych w 1980 roku badaniach Brand'a przytoczone zjawisko wystąpiło u 4 spośród 10 leczonych operacyjnie chorych [125]. W doniesieniu Oelschlagera na 106 operowanych laparoskopowo chorych z krótkim przełykiem Barretta całkowita regresja metaplazji wystąpiła w 33% przypadków w czasie średnio 40 miesięcznej obserwacji. W przypadku chorych z klasyczną odmianą przełyku Barretta wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na maksymalnie 20% szanse powodzenia takiego postępowania. W literaturze dostępne są również opracowania wskazujące na możliwą regresję dysplazji w obrębie przełyku Barretta [97, 99, 102]. Przytoczone badania wskazują na możliwość całkowitej likwidacji ognisk dysplazji małego stopnia u nawet 70% chorych. Biorąc jednak pod uwagę, że powyższe analizy prowadzone były na niewielkich, zwykle kilkunastoosobowych grupach chorych, wydaje się, że należy wstrzymać się z wyciąganiem jednoznacznych wniosków.

Cytowane dane pokazują, że efekt leczenia operacyjnego choć znamienne lepszy od farmakoterapii blokerami pompy, nie przynosi wystarczających wyników w odniesieniu do likwidacji metaplazji gruczołowej, jak i dysplazji błony śluzowej przełyku. Skojarzenie ablacji endoskopowej z laparoskopową fundoplikacją pozwala na uzyskanie i utrzymanie efektu reepitelizacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta w blisko 90% przypadków [126]. Analiza własnego materiału przynosi nieznacznie odbiegające rezultaty (wykres 5).

W dostępnym piśmiennictwie nie brak również opinii poddających krytyce proponowane powyżej postępowanie. Główne zastrzeżenia dotyczą faktu, iż żaden z dotychczas opracowanych schematów postępowania terapeutycznego nie zmniejsza znamienne ryzyka rozwoju gruczolaka przełyku [127]. Chorzy po wdrożonym leczeniu skojarzonym pozostają nadal w grupie wymagającej kontroli i nadzoru endoskopowego. W literaturze znane są również przypadki rozwoju gruczolaka w grupie chorych z przełykiem Barretta po operacjach antyrefluksowych [128]. W badaniach Csendes'a rak gruczołowy przełyku w czasie obserwacji rozwinął się u 4,1% chorych. Proces onkogenezy skorelowany był z nawrotem dolegliwości, co wskazuje na wtórne upośledzenie korygowanej operacyjnie bariery antyrefluksowej, choć przeprowadzone badania manometryczne nie przyniosły jednoznacznych wyników. Uważa się, że jednym z kluczy do sukcesu

wydaje się być perfekcja wykonania laparoskopowej fundoplikacji, na co wskazują w swoich badaniach Lal i Oelschalger [129]. Z drugiej strony, krótki czas obserwacji wymusza konieczność prowadzenia dalszych analiz na jak największych grupach chorych.

Wśród większości autorów dominuje pogląd, że ze względu na wysoką skuteczność technika laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena stanowi metodę z wyboru w leczeniu chorych z przełykiem Barretta kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Jednocześnie brak jest zgodności co do szczegółów modyfikacji przytaczanego zabiegu. W początkowym okresie doświadczeń z techniką laparoskopową w trakcie zabiegu Nissena ograniczano się do uwalniania przełyku jedynie na wysokości samego rozworu. Obecnie, zgodnie z zaleceniami największych autorytetów w tej dziedzinie, granica powinna się przesunąć znacznie wyżej. Nie ma jednak pełnej zgodności poglądów na temat tego, jak wysoko należy uruchomić przełyk w śródpiersiu. Dallemagne uważa, że poziomem tym powinno być miejsce 5-7cm powyżej rozworu przełykowego [130]. Z kolei Swanstrom podaje jako granicę poziom żył płucnych dolnych [131]. Manewr ten pozwala na odtworzenie odpowiednio długiego brzuszego odcinka przełyku, który wydaje się być jednym z najistotniejszych elementów bariery antyrefluksowej. Ponadto wysokie uruchomienie przełyku, wraz z ciśniejszym niż jak dawniej uważano zsyciem odnóg przepony, ma zapobiegać przemieszczaniu się mufki fundoplikacji do śródpiersia. Z doniesienia Huntera wynika, że powikłanie to jest najczęściej opisywaną przyczyną reoperacji w tej grupie chorych [132].

Wielu chirurgów nadal uważa, że odnogi przepony należy zszywać tylko w przypadku ewidentnych cech przepukliny rozworu przełykowego. Obecnie coraz częściej dominuje jednak pogląd, że ciasne ich zbliżenie u wszystkich chorych w trakcie fundoplikacji stanowi jeden z głównych warunków powodzenia leczenia. Według najnowszych opinii takie postępowanie nie zwiększa ryzyka powstania objawów dysfagii. Większość z tych dolegliwości mija bowiem samoistnie, w wyjątkowych przypadkach wymagając interwencji, która najczęściej sprowadza się do zabiegu endoskopowego poszerzania za pomocą specjalnego balonu.

Bez wątplenia badania nad molekularnym podłożem sekwencji metaplazja–dysplazja–rak stanowią klucz do poznania szczegółów patogenezy przełyku Barretta. Zaburzenia apoptozy wydają się być szczególnie istotne na drodze do rozwoju dysplazji i gruczolaka w tej grupie chorych. Jednym z proponowanych

mechanizmów blokowania szlaków programowanej śmierci komórek jest wzmożona synteza czynników fizjologicznie ograniczających ten proces. Cyklooksygenaza-2 hamuje proces apoptozy w warunkach *in vitro* [133]. Na obecnym etapie wiedzy wiadomo, że nadekspresja COX-2 poprzez białko Bcl-2 powoduje hamowanie procesu apoptozy i nasilenie angiogenezy, co toruje drogę do rozrostu nowotworowego [134]. W przebudowanej metaplastycznie błonie śluzowej pod wpływem działania kwasu dochodzi do aktywacji kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK), powodującej zwiększony dopływ sygnałów proliferacyjnych do jądra komórkowego [61]. Nadmierną ekspresję tego enzymu spotykamy w przypadkach szeregu nowotworów przewodu pokarmowego, w tym w raku gruczołowym przełyku [135]. W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można również szereg badań wskazujących na występowanie wzmożonej ekspresji COX-2 w metaplastycznym nabłonku u chorych z przełykiem Barretta. Uważa się, że nadekspresja tego enzymu pozostaje w ścisłej korelacji z utrzymywaniem się przewlekłego stanu zapalnego promującego procesy karcinogenezy [136]. W badaniach własnych zauważono cechy nadekspresji cyklooksygenazy 2 u większości chorych (tabela 7). W analizie zgromadzonego materiału stwierdzono, że nasilenie ekspresji COX-2 było zależne od obecności i poziomu dysplazji (wykres 1). Potwierdzenie takiej zależności odnaleźć można w pracy Schirvani'ego [34]. W przytoczonej analizie podkreślono synergistyczną rolę, wchodzących w skład treści reflaksowej, kwasu i żółci w podnoszeniu poziomu ekspresji COX-2. W pracy Majki podkreślono wagę metabolitów kwasu arachidonowego wytwarzanych w reakcjach zależnych od COX-2 w modulowaniu adhezji komórkowej, odpowiedzi immunologicznej, litogenezy, proliferacji, apoptozy i angiogenezy [137].

W opinii niektórych autorów skuteczna supresja wydzielania żołądkowego może prowadzić nie tylko do uzyskania efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej, ale również zmniejszenia ekspresji niektórych biomarkerów charakterystycznych dla procesu proliferacji [138]. Analiza własnego materiału grupy kontrolnej nie przynosi podobnych obserwacji w odniesieniu do cyklooksygenazy 2.

W przypadku jedynej chorego grupy kontrolnej (K), u którego w wyniku leczenia blokerem pompy uzyskano całkowite usunięcie metaplazji zarówno przed jak i po leczeniu nie obserwowano cech nadekspresji cyklooksygenazy. Najwyższą w tej grupie ekspresję odnotowano u chorego z dysplazją średniego stopnia towarzyszącą dokonanej metaplazji jelitowej. W tym przypadku zarówno wyjściowo, jak

i po 12-miesięcznej terapii 80mg pantoprazolu na dobę poziom ekspresji COX-2 nie zmienił się (tabela 16). Wydaje się tym samym, że samodzielne zastosowanie blokera pompy protonowej nie wpływa znacząco na poziom ekspresji COX-2 u chorych z przełykiem Barretta, choć ze względu na małą liczebność grupy oraz krótki czas obserwacji trudno formułować jednoznaczne wnioski. Wskazane są dalsze badania w tym kierunku. Możliwe, że dopiero połączenie tej grupy leków z inhibitorami cyklooksygenazy przyniesie wymierne efekty chemoprewencji rozwoju gruczolaka przełyku.

W licznych doniesieniach odnaleźć można sugestie wskazujące na istotną rolę inhibitorów cyklooksygenazy 2 w prewencji procesów karcinogenezy w przewodzie pokarmowym. W badaniach Farrow'a wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka rozwoju zarówno raka gruczołowego, jak i płaskonabłonkowego przełyku u chorych stosujących przewlekle aspirynę [139]. Analizą tych danych w odniesieniu do przełyku Barretta i raka powstającego na jego podłożu zajmuje się prowadzony obecnie wielośrodkowy program ASPECT [140].

W grupie chorych poddanych ablacji plazmą argonową ekspresja COX-2 uległa wyraźnemu obniżeniu po potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, skutecznym usunięciu ognisk metaplastji. Wyjściowo cechy nadekspresji COX-2 stwierdzano u 21 (70%) chorych leczonych skojarzeniem APC i blokera pompy protonowej (grupa A) i 13 (65%) chorych, u których po skutecznej ablacji metaplastycznej błony śluzowej wykonywano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena (grupa B). Po 12 miesiącach obserwacji wzmożoną ekspresję tego enzymu stwierdzano już tylko w przypadku 6 chorych grupy A oraz 3 grupy B (tabela 16). Efekt terapii ablacyjnej uzupełnionej stosowaniem pantoprazolu lub laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena był znamienne lepszy w porównaniu do grupy kontrolnej w odniesieniu do poziomu ekspresji COX-2 (tabela 16).

Biorąc pod uwagę, udokumentowaną rolę komórkowego szlaku sygnałowego z udziałem COX-2 w procesie karcinogenezy należy uznać, że uzyskane wyniki wskazują na istotną rolę ablacji plazmą argonową w zapobieganiu progresji metaplastji Barretta w odniesieniu do samodzielnej terapii antysekrecyjnej. Jednocześnie brak jest przesłanek do stwierdzenia przewagi laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena, nad terapią wysokimi dawkami pantoprazolu w odniesieniu do chorych po ablacji argonowej. Szczegółowe określenie roli ekspresji COX-2 jako czynnika rokowniczego w rozwoju bardziej zaawansowanych postaci przełyku Barretta i gruczolaka

wymaga jeszcze dalszych badań. Jednocześnie na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że poziom ekspresji COX-2 nie koresponduje wystarczająco ze stopniem zaawansowania zmian histopatologicznych w przebiegu przełyku Barretta. Takie wnioski nasuwają się, gdy weźmiemy pod uwagę fakt, że w badaniach wyjściowych cechy nadekspresji COX-2 stwierdzano jedynie wśród 41 (68%) chorych z udokumentowaną metaplazją gruczołową (por. tabela 7). Poza tym w przypadku poszczególnych typów metaplazji stwierdzano różne poziomy nadekspresji cyklooksygenazy. Należy jednak podkreślić, że słaba korelacja poziomu ekspresji COX-2 z wynikami badań histopatologicznych poddaje w wątpliwość możliwość stosowania tego oznaczenia w monitorowaniu leczenia i prognozowaniu przebiegu sekwencji metaplazja–dysplazja –rak u chorych z przełykiem Barretta.

## 7. Wnioski:

- Technika APC pozwala na bezpieczne usuwanie metaplastycznego nabłonka przełyku z wysoką skutecznością.
- Skojarzenie ablacji plazmą argonową z wysokimi dawkami blokerów pompy protonowej pozwala na utrwalenie reepitelializacji płaskonabłonkowej u ponad 73% chorych.
- Technika ablacji plazmą argonową przy znormalizowanym pH w dalszej części przełyku jest metodą bezpieczną i wysoce efektywną w leczeniu chorych z przełykiem Barretta (BE).
- Laparoskopowa fundoplikacja sposobem Nissena (LNF) jest skuteczniejszą metodą utrwalania reepitelializacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta po ablacji plazmą argonową metaplastycznego nabłonka, niż przewlekłe stosowanie blokerów pompy protonowej w wysokich dawkach.
- Nadekspresja COX-2 pojawia się u większości chorych z BE, szczególnie u tych z towarzyszącą dysplazją.

## 8. STRESZCZENIE

### WSTĘP

Przełyk Barretta (BE – *Barrett's esophagus*) to stan, w którym na skutek naprawczej przebudowy dystalna część błony śluzowej przełyku zostaje wysłana metaplastycznym nabłonkiem walcowatym. Wiadomo, że zmiany o tym charakterze powstają na skutek długotrwałego drażnienia treścią żołądkową i/lub dwunastniczą powodując, że linia Z nie pokrywa się z górną granicą fałdów żołądkowych. Mimo, że powszechnie akceptowany jest pogląd wskazujący na ścisły związek pomiędzy metaplazją Barretta, a ryzykiem rozwoju raka gruczołowego przełyku dokładne mechanizmy tych zależności nie są do końca poznane. Ustalenie wzajemnych korelacji tych zjawisk konieczne jest w celu wyodrębnienia grupy chorych szczególnie zagrożonych rozwojem gruczolaka przełyku.

W ostatnich kilku dekadach obserwuje się wzrost zachorowania na chorobę refluksową (GERD) i raka przełyku. Zjawisko to ze szczególnym nasileniem występuje w krajach wysoko rozwiniętych Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, gdzie blisko 1/5 populacji podaje występowanie objawów refluksu przełykowego przynajmniej raz w tygodniu. Przełyk Barretta pojawia się u około 10% chorych z objawami GERD. Rozwój przełyku Barretta zależy od czasu ekspozycji śluzówki połączenia przełykowo-żołądkowego na treść refluksową, co powoduje, że częstość występowania tego schorzenia wzrasta wraz z wiekiem chorych.

Obecność żołądkowo-dwunastniczej treści refluksowej powoduje aktywację stanu zapalnego stojącego u podstaw sekwencji metaplazja–dysplazja–gruczolaka przełyku. Do typowych zaburzeń towarzyszących rozwojowi BE należy dysfunkcja dolnego zwieracza przełyku (LES). Obniżenie ciśnienia w tej strefie jest wyraźnie większe w grupie chorych z BE w porównaniu z chorymi z niepowikłaną chorobą refluksową. Treść refluksowa trafiająca w wyniku niewydolności mechanizmów fizjologicznych do przełyku jest bardzo heterogeniczna. Dla rozwoju metaplazji walcowatokomórkowej przełyku podstawowe znaczenie mają dwa składniki – sok żołądkowy oraz żółć.

Leczenie przełyku Barretta ma na celu długotrwałe ograniczenie wpływu treści refluksowej na błonę śluzową dystalnej części przełyku. Efektem leczenia chorych

z metaplazją gruczołową przełyku ma być ograniczenie objawów choroby refluksowej oraz usunięcie tkanek stanowiących podłoże do rozwoju gruczolaka. Leczenie obejmuje zarówno metody stosowane typowo w terapii niepowikłanego GERD, jak i techniki swoiste. Bazową część leczenia stanowi farmakoterapia antysekrecyjna, głównie pod postacią blokerów pompy protonowej. W uzupełnieniu stosuje się techniki ablacji endoskopowej. Metody te, a wśród nich ablacja plazmą argonową, umożliwiają reepitelializację w obszarze połączenia przełykowo-żołądkowego. Operacyjne techniki antyrefluksowe dają możliwość wytworzenia dodatkowego zabezpieczenia przed działaniem drażniącej treści żołądkowo-dwunastniczej w dystalnym odcinku przełyku.

## ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Obecnie brak jest jednolitego modelu postępowania u chorych z przełykiem Barretta. W ustaleniu optymalnego szlaku diagnostycznego coraz częściej podkreśla się rolę odkrywanych biomarkerów w tym cyklooksygenazy-2. Nadekspresja COX-2 poprzez białko Bcl-2 powoduje hamowanie procesu apoptozy, nasilając procesy angiogenezy, co toruje drogę do rozrostu nowotworowego. Wydaje się tym samym, że wzmożoną ekspresję COX-2 możemy traktować jako czynnik predysponujący do rozwoju raka na podłożu metaplazji Barretta, co może służyć jako marker procesu karcynogenezy na wczesnym etapie. W świetle przedstawionych faktów podjęto badania, których celem była próba oceny:

- przydatności metody ablacji plazmą argonową (APC) w usuwaniu metaplastycznej błony śluzowej dystalnego odcinka przełyku i uzyskiwaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej,
- skuteczności laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF) w utrzymaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej po ablacji endoskopowej metodą APC, w porównaniu do leczenia blokerem pompy protonowej,
- monoterapii blokerem pompy protonowej (pantoprazol 80mg/dobę) w uzyskiwaniu efektu reepitelializacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta (BE),
- przydatności oznaczeń ekspresji COX-2 w monitorowaniu chorych z BE w aspekcie określania ryzyka rozwoju gruczolaka.



Badaniami objęto 60 chorych z potwierdzonym w badaniach histopatologicznych przełykiem Barretta leczonych w II Katedrze Chirurgii Ogólnej UJCM. 30 chorych leczonych było ablacją beamerem argonowym w połączeniu z terapią antysekrecyjną blokerem pompy protonowej – 80mg pantoprazolu na dobę (grupa A). Grupa B to 20 chorych, u których po ablacji metaplastycznej śluzówki plazmą argonową wykonano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena. Grupę kontrolną (K) stanowiło 10 chorych, którzy wyrazili zgodę jedynie na postępowanie farmakologiczne (80mg pantoprazolu na dobę). Wśród chorych grupy A było 19 (63,3%) mężczyzn i 11 (36,7%) kobiet. Średnia wieku wyniosła 54,9 lat. Grupa B objęła 16 (80%) mężczyzn i 4 (20%) kobiety. Średnia wieku wyniosła 47,3 lat. Grupa kontrolna to 7 (70%) mężczyzn i 3 (30%) kobiety. Średnia wieku to 50,1 lat. Różnice rozkładu płci i wieku pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie.

## METODYKA

U wszystkich chorych wykonywano wyjściową gastroskopię w celu makroskopowej oceny zmian w błonie śluzowej dalszej części przełyku oraz pobrania wycinków do badania histopatologicznego i testu ureazowego na obecność *H. Pylori*. W badaniu oceniano również błonę śluzową przełyku, żołądka i dwunastnicy w celu wykluczenia innych zmian chorobowych. Chorzy z potwierdzoną metaplazją Barretta, którzy nie wyrazili zgody na zastosowanie jakiegokolwiek postępowania inwazyjnego zostali włączeni do grupy kontrolnej (K) i leczeni przez okres 12 miesięcy jedynie pantoprazolem w dawce 80mg na dobę. U pozostałych 50 chorych wykonywano ablację plazmą argonową w zakresie kwadrantów dotkniętych patologią. Bezpośrednio przed wykonaniem zabiegu u chorych pobierano wycinki w celu oceny ekspresji COX-2. W czasie jednej sesji zabieg ablacji plazmą argonową wykonywano w 1-2 kwadrantach przełyku. W przypadku rozciągania się obszaru metaplazji na 3 lub 4 segmenty, u chorych wykonywano zabieg powtórnie w odstępach 4-6-tygodniowych. Pierwsza kontrola endoskopowa z pobraniem wycinków odbywała się po 6 tygodniach od ostatniego zabiegu ablacyjnego. W przypadku, gdy w ocenie histopatologicznej wycinków z błony śluzowej przełyku utrzymywała się obecność komórek walcowatych, cała powyższa procedura była powtarzana do uzyskania pożądanego efektu. Na tym

etapie badania chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – A i B. W grupie A chorzy przez 12 miesięcy poddawani byli jedynie leczeniu farmakologicznemu. Chorzy ci nie wyrażali zgody na proponowane leczenie operacyjne i pozostawali w leczeniu pantoprazolem w dawce 80mg na dobę. W grupie B znaleźli się chorzy, którzy po skutecznej ablacji plazmą argonową przechodzili laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena. U wszystkich chorych (grup A, B i K) kontrola endoskopowa odbywała się po roku od zakończenia leczenia. W czasie badania pobierano wycinki z 4-ech kwadrantów przełyku co 1cm wysokości metaplastycznego segmentu jak w wyjściowym badaniu, tj. do oceny histopatologicznej oraz ekspresji COX-2.

## WYNIKI

Wśród chorych analizowanych grup nie odnotowano istotnych powikłań w wyniku zastosowanego leczenia. U wszystkich chorych grup A i B w czasie rocznej obserwacji chorych stwierdzono wyraźne zmniejszenie występowania metaplazji gruczołowej po ablacji plazmą argonową. Redukcja występowania metaplazji Barretta określała skuteczność postępowania. Liczba koniecznych do wykonania sesji APC uzależniona była od rozległości (cechy C i M w klasyfikacji praskiej) oraz wyjściowego typu metaplazji gruczołowej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie koniecznych do wykonania sesji beamerem argonowym pomiędzy grupami. Ablacja endoskopowa w połączeniu z 80mg pantoprazolu na dobę (grupa A) pozwoliła na osiągnięcie i utrzymanie reepitelializacji płaskonabłonkowej w ponad 73% przypadków w okresie trwania badania. W grupie B natomiast zastosowane leczenie polegające na skojarzeniu ablacji endoskopowej z laparoskopową fundoplikacją Nissena pozwoliło na nieco wyższą redukcję występowania cech przełyku Barretta. Różnice w skuteczności leczenia pomiędzy grupami A i B nie były jednak istotne statystycznie. W grupie kontrolnej zastosowanie 80mg pantoprazolu na dobę pozwoliło na usunięcie metaplastycznej błony śluzowej przełyku u jednego (10%) chorego. Skuteczność postępowania w grupie K była wyraźnie mniejsza, co znalazło statystyczne odzwierciedlenie w odniesieniu do pozostałych dwu grup.

U większości analizowanych chorych w badaniach wyjściowych wykazano cechy wzmożonej ekspresji COX-2. Poziom nadekspresji u poszczególnych chorych uzależniony był od stopnia zaawansowania zmian metaplastycznych. W wyniku zastosowanego leczenia wśród chorych grup A i B odnotowano znamienne

statystycznie redukcję nadekspresji COX-2 w błonie śluzowej przełyku. W grupie kontrolnej nie stwierdzono zmian ekspresji tego enzymu w toku leczenia samym blokerem pompy protonowej.

Wielowymiarowa analiza wpływu wybranych czynników na efekt terapii wykazała, że przynależność chorego do grupy kontrolnej stanowiła najważniejszy negatywny czynnik prognostyczny. Leczenie przełyku Barretta jedynie za pośrednictwem terapii antysekrecyjnej blokerem pompy protonowej przyczyniać się miało do blisko 10-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa niepowodzenia likwidacji metaplazji. Rozległość metaplazji, określona liczbą zajmowanych kwadrantów przełyku, ograniczała również skuteczność prowadzonego postępowania. Zarówno skojarzenie ablacji plazmą argonową z przewlekłą terapią blokerem pompy protonowej w grupie A, jak i z laparoskopową fundoplikacją sposobem Nissena w grupie B przyczyniało się znamienne do wyleczenia tych chorych, a różnice pomiędzy tymi grupami nie miały cech istotności statystycznej.

## OMÓWIENIE

Technika ablacji plazmą argonową (APC) wśród analizowanych chorych pozwoliła na bezpieczne usuwanie metaplastycznego nabłonka przełyku z wysoką skutecznością. Skojarzenie ablacji plazmą argonową z wysokimi dawkami blokerów pompy protonowej umożliwiło utrwalenie reepitelializacji płaskonabłonkowej u ponad 73% chorych grupy A. Zastosowanie laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF) okazało się skuteczniejszą metodą utrwalania reepitelializacji płaskonabłonkowej u chorych z przełykiem Barretta po ablacji plazmą argonową metaplastycznego nabłonka niż przewlekłe stosowanie blokerów pompy protonowej w wysokich dawkach, choć różnice pomiędzy analizowanymi grupami chorych nie były statystycznie znamienne. W grupie kontrolnej (K) efekt reepitelializacji płaskonabłonkowej uzyskano jedynie u jednego (10%) chorego. Różnice pomiędzy grupami chorych leczonych z użyciem plazmy argonowej (A i B) w porównaniu do chorych leczonych jedynie za pomocą blokera pompy protonowej (grupa K) były istotne statystycznie.

Nadekspresja COX-2 występowała u większości chorych z BE, szczególnie w przypadku towarzyszącej dysplazji. Zarówno w grupie chorych leczonych skojarzeniem APC z 80mg pantoprazolu (grupa A), jak i wśród chorych u których

wykonano laparoskopową fundoplikację sposobem Nissena po ablacji plazmą argonową (grupa B), odnotowano znamiennej redukcję poziomu białka cyklooksygenazy w wyniku leczenia. Wśród chorych grupy kontrolnej nie stwierdzono redukcji nadekspresji COX-2. Korelacja pomiędzy poziomem ekspresji cyklooksygenazy, a wynikiem histopatologicznym nie pozwoliła na równoważne wnioskowanie skali ryzyka rozwoju raka na podłożu metaplazji Barretta na podstawie tych dwóch parametrów.

## **9. SUMMARY**

## BACKGROUND

Barrett's esophagus is a condition in which the tissue lining the esophagus is replaced by columnar-lined epithelium with first of all specialized intestinal metaplasia. This disease is a complication of chronic gastroesophageal reflux (GERD). Prolonged bile and acid exposure of the esophageal epithelium may lead to this premalignant condition. Chronic reflux irritation of esophageal epithelium leads to overexpression of cyclooxygenase-2 (COX-2) - protein involved in gastrointestinal tumor development by inhibiting apoptosis and regulating angiogenesis. A small number of people with Barrett's esophagus develop a rare but often deadly type of cancer - adenocarcinoma of the esophagus. Progression to this cancer may be avoided by antireflux surgery or prolonged proton pump inhibitors (PPI's) therapy, whereas regeneration of esophageal mucosa could be achieved by endoscopic ablative therapy such as argon plasma coagulation (APC).

## AIMS

At present a uniform model of dealing at persons with the BE is missing. In establishing the optimum diagnostic trail a role of discovered biomarkers such as COX-2 it is more and more often emphasized. Overexpression of Cox- 2 through the Bcl- 2 causes hindering the process apoptosis, increasing processes angiogenesis what is clearing the way to the cancerous development. It seems in the process, that increased expression Cox- 2 we can treat the factor predisposing the crayfish to the development on the base of the Barrett's metaplasia what can serve as the marker of the process carcinogenesis on the early stage. In the light of described facts examinations were undertaken, of which an attempt of the evaluation was a purpose:

- usefulnesses of the method of ablation with argon plasma beam (APC) in removing metaplastic mucosa of the distal segment of the esophagus and getting the effect of squamous re-epithelialization

- of laparoscopic Nissen fundoplication effectiveness (LNF) in holding the effect re-epithelialization after endoscopic ablation with APC, in the comparison for treating with the treatment with proton pump inhibitors (PPI's)

- monotherapy with proton pump inhibitor's (pantoprazole 80 mg/day) in getting the effect of re-epithelialization in patients with Barrett's

- usefulnesses of markings of the expression Cox- 2 in monitoring Barrett's patient's in the aspect of determining the risk of the development of the adenocarcinoma.

## MATERIALS AND METHODS

Sixty patients with histological proven BE were treated between January 2005 and December 2008. This patients were divided into three groups (A, B & K). All 50 patients from group's A & B were treated by APC until the histological confirmation of complete ablation was obtained. 30 patients of group A after APC therapy were receiving a double dose of proton pump inhibitors per 12 months. All 20 patients of group B after complete ablation of metaplastic epithelium underwent 360 degrees Nissen fundoplication as an antireflux procedure. All patients of group K were treated only by proton pump inhibitors per 12 months without any form of ablation. The response to treatment was assessed at follow up with endoscopy and four quadrant biopsies of the esophagus after 12 months. Histological and COX-2 expression changes in the biopsy samples were noted in the results.

## RESULTS

There was no operative mortality and no major complications of any form of therapy. Recurrence of Barrett's epithelium without dysplasia was present in eight (27%) patients of group A, a four (20%) of group B. Adequate response for pharmacological treatment with only double dose PPI's was observed in only one patient of group K. Over-expression of the COX-2 in esophageal epithelium was usually normalized following APC & antireflux surgery. There was no significant association between COX-2 expression and histological changes caused by any form of treatment. The multidimensional analysis of the effect of chosen factors to the effect of therapy showed that the membership of the sick person in the control group had constituted the most important prognostic minus. Treating the Barrett's esophagus only behind the mediation of antisecretive therapy with PPI's was to nearly 10 -times of increasing the chance of the failure of the liquidation of the metaplasia. The extensiveness of the

metaplasia, specific by the number of filled quadrants of the esophagus also limited the effectiveness of conducted proceedings. Both associating ablation with APC with chronic therapy with the blocking agent of the proton pump at the group when and with laparoscopic Nissen fundoplication in the B group it contributed characteristically for healing these sick persons, and differences among these groups didn't have features of the statistical gravity.

## CONCLUSIONS

Our results show that the combination of APC and laparoscopic Nissen fundoplication is a safe and effective treatment option for most patients with BE without high degree dysplasia. Simple PPI's therapy without ablation of Barrett's epithelium give inadequate results. Long-term follow-up of therapy is necessary to evaluate its effect on cancer risk reduction in Barrett's esophagus.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bremner C.G., Lynch V.P., Ellis H.F.: Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68:209–216.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P.I. et al.: Global Consensus Group., The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus., *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug; 101(8):1900-20
3. Sharma P., Morales T.G., Sampliner R.E., Short segment Barrett's esophagus-the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria., *Am J Gastroenterol.* 1998 Jul;93(7):1033-6.
4. Caygill C.P., Watson A., Reed P.I. et al.: UK National Barrett's Oesophagus Registry (UKBOR) and the 27 Participating Centres., Characteristics and regional variations of patients with Barrett's oesophagus in the UK. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Nov;15(11):1217-22.
5. Cameron A.J., Lomboy C.T., Pera M. et al.: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus., *Gastroenterology.* 1995 Nov;109(5):1541-6.
6. Johnston M.H., Hammond A.S., Laskin W. et al.: The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy., *Am J Gastroenterol.* 1996 Aug;91(8):1507-11
7. Weston A.P., Krmpotich P., Makdisi W.F. et al.: Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia., *Am J Gastroenterol.* 1996 May;91(5):981-6.
8. Hirota W.K., Loughney T.M., Lazas DJ et al.: Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data., *Gastroenterology.* 1999 Feb;116(2):277-85.
9. Sharma P., Sampliner R. (ed.): Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma, Blackwell Publishing 2006.
10. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M. et al.: Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn., *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1670-7.
11. Cameron A.J., Lomboy C.T., Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of



- columnar epithelium., *Gastroenterology*. 1992 Oct;103(4):1241-5.
12. El-Serag H.B., Bailey N.R., Gilger M. et al.: Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits., *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1583-6.
  13. Isolauri J., Laippala P., Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population., *Ann Med*. 1995 Feb;27(1):67-70.
  14. Hongo M., Review article: Barrett's oesophagus and carcinoma in Japan., *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Dec; 20 Suppl 8:50-4.
  15. Ford A.C., Forman D., Reynolds P.D. et al.: Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status as Risk Factors for Esophagitis and Barrett's Esophagus, *Am J Epidemiol* 2005;162:454-460.
  16. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al: Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus., *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):34-41.
  17. Whiteman D.C., Sadeghi S., Pandeya N. et al.: Australian Cancer Study., Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus, *Gut*. 2008 Feb;57(2):173-80.
  18. Trudgill N.J., Kapur K.C., Riley S.A., Familial clustering of reflux symptoms., *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1172-8.
  19. Salo J.A., Kivilaakso E.O., Kiviluoto T.A. et al.: Cytokeratin profile suggests metaplastic epithelial transformation in Barrett's oesophagus., *Ann Med*. 1996 Aug;28(4):305-9.
  20. Singh P., Taylor R.H., Colin-Jones D.G., Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present., *Am J Gastroenterol*. 1994 Mar;89(3):349-56.
  21. Coenraad M., Masclee A.A., Straathof J.W., Ganesh S., Griffioen G., Lamers C.B., Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis?, *Am J Gastroenterol*. 1998 Jul;93(7):1068-72.
  22. Cameron A.J., Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia., *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2054-9.
  23. Mann N.S., Tsai M.F., Nair P.K., Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis., *Am J Gastroenterol*. 1989 Dec;84(12):1494-6.
  24. Seto Y., Kobori O., Role of reflux oesophagitis and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus., *Br J Surg*. 1993 Apr;80(4):467-70.
  25. Abdalla S.I., Lao-Sirieix P., Novelli M.R. et al.: Gastrin-induced cyclooxygenase-2

- expression in Barrett's carcinogenesis., *Clin Cancer Res.* 2004 Jul 15;10(14):4784-92.
26. Parrilla P., Ortiz A., Martinez de Haro L.F. et al.: Evaluation of the magnitude of gastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus., *Gut.* 1990 Sep;31(9):964-7.
  27. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G. et al.: Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma., *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):1930-6.
  28. Iacone C., DeMeester T.R., Little A.G. et al.: Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy., *Arch Surg.* 1983 May;118(5):543-9.
  29. Falk G.W., Barrett's esophagus., *Gastroenterology.* 2002 May;122(6):1569-91.
  30. Fass R., Hell R.W., Garewal H.S. et al.: Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length., *Gut.* 2001 Mar;48(3):310-3.
  31. Tuynman J.B., C., Buskens C. J., Kemper K. et al.: Neoadjuvant Selective COX-2 Inhibition Down-Regulates Important Oncogenic Pathways in Patients With Esophageal Adenocarcinoma, *Annals of Surgery*, Volume 242, Number 6, December 2005.
  32. Abdalla S.I., Sanderson I.R., Fitzgerald R.C.: Effect of inflammation on cyclooxygenase (COX)-2 expression in benign and malignant oesophageal cells, *Carcinogenesis.* 2005 Sep;26(9):1627-33.
  33. Buskens C.J., Sivula A., van Rees B.P. et al.: Comparison of cyclooxygenase-2 expression in adenocarcinomas of the gastric cardia and distal oesophagus, *Gut* 2003;52;1678-1683.
  34. Shirvani V.N., Ouatu-Lascar R., Kaur B.S. et al.: Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure, *Gastroenterology.* 2000 Mar;118(3):487-96.
  35. Zhang F., Altorki N.K., Wu Y.C., et al.: Duodenal reflux induces cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: evidence for involvement of bile acids, *Gastroenterology.* 2001 Dec;121(6):1391-9.
  36. Sharma P., Vakil N., Review article: Helicobacter pylori and reflux disease., *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17(3):297-305.
  37. Hamada H., Haruma K., Mihara M., et al.: High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis., *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Jun;14(6):729-35.

38. Obonyo M., Guiney D.G., Fierer J. et al.: Interactions between inducible nitric oxide and other inflammatory mediators during *Helicobacter pylori* infection., *Helicobacter*. 2003;8(5):495-502.
39. Sharma P., Weston A.P., Morales T. et al.: Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46(1):9–13.
40. Rudolph R.E., Vaughan T.L., Storer B.E. et al.: Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132(8):612–20.
41. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al.: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria., *Gastroenterology* 2006 Nov;131(5):1392-9.
42. Kim S.L., Waring J.P., Spechler S.J. et al.: Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterology* 1994;107(4):945–9.
43. Jones T.F., Sharma P., Daaboul B. et al.: Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):2108–11.
44. Oberg S., Johansson J., Wenner J. et al.: Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001;234(5):619–26.
45. Kara M., DaCosta R.S., Wilson B.C. et al: Autofluorescence-based detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus., *Dig Dis*. 2004;22(2):134-41.
46. 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 Aug;4(8):979-87.
47. Hamamoto Y., Endo T., Noshō K. et al.: Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus, *J Gastroenterol*. 2004 Jan;39(1):14-20.
48. Kara M.A., Ennahachi M., Fockens P. et al.: Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging., *Gastrointest Endosc*. 2006 Aug;64(2):155-66.
49. Srivastava A.K., Vanagunas A., Kamel P. et al.: Endoscopic ultrasound in the evaluation of Barrett's esophagus: a preliminary report., *Am J Gastroenterol*. 1994

Dec;89(12):2192-5.

50. Scotinotis I.A., Kochman M.L., Lewis J.D. et al.: Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma., *Gastrointest Endosc.* 2001 Dec;54(6):689-96.
51. Reid B.J.: Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20(4):817-34.
52. Paull A., Trier J.S., Dalton M.D. et al.: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295(9):476-80.
53. Duchatelle V., Potet F., Bara J. et al.: Mucin immunohistochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus (Barrett's oesophagus), *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(4):359-63.
54. Offner F.A., Lewin K.J., Weinstein W.M., Metaplastic columnar cells in Barrett's esophagus: a common and neglected cell type, *Hum Pathol.* 1996 Sep;27(9):885-9.
55. Wallner B., Sylvan A., Janunger K.G. et al.: Immunohistochemical markers for Barrett's esophagus and associations to esophageal Z-line appearance., *Scand J Gastroenterol.* 2001 Sep;36(9):910-5.
56. Mohammed I.A., Streutker C.J., Riddell R.H., Utilization of cytokeratins 7 and 20 does not differentiate between Barrett's esophagus and gastric cardiac intestinal metaplasia., *Mod Pathol.* 2002 Jun;15(6):611-6.
57. Polkowski W., Przelyk Barretta : molekularne, diagnostyczne i prognostyczne zagadnienia przemiany nowotworowej, Lublin, AM 1998, rozprawa habilitacyjna
58. Eastwood G.L., A review of gastrointestinal epithelial renewal and its relevance to the development of adenocarcinomas of the gastrointestinal tract, *J Clin Gastroenterol.* 1995;21 Suppl 1:S1-11.
59. Wesdorp I.C.E., Bartelsman J., Schipper M.E.I. et al.: Malignancy and premalignancy in Barrett's esophagus: a clinical - endoscopical - and histological study. *Acta Endosc* II:317-326, 1981.
60. Reid B.J., Blount P.L., Rabinovitch P.S., Biomarkers in Barrett's esophagus., *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2003 Apr;13(2):369-97.
61. Souza R.F., Shewmake K., Terada L.S. et al.: Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus., *Gastroenterology.* 2002 Feb;122(2):299-307.
62. Buttar N.S., Wang K.K., Anderson M.A. et al.: The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition in Barrett's esophagus epithelium: an in vitro study.,

J Natl Cancer Inst. 2002 Mar 20;94(6):422-9.

63. Kaur B.S., Khamnehei N., Irvani M. et al.: Rofecoxib inhibits cyclooxygenase-2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus., *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):60-7.
64. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al.: Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial, *N Engl J Med* 2006;355(2):221.
65. Wilson K.T., Fu S., Ramanujam K.S. et al.: Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas., *Cancer Res*. 1998 Jul 15;58(14):2929-34.
66. Morris C.D., Armstrong G.R., Bigley G. et al.: Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence., *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):990-6.
67. Buskens C.J., Van Rees B.P., Sivula A. et al.: Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus., *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1800-7.
68. Brandt M.G., Darling G.E., Miller L., Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus., *Can J Surg*. 2004 Feb;47(1):47-51.
69. Shepherd N.A., Barrett's oesophagus and proton pump inhibitors: a pathological perspective., *Gut*. 2000 Feb;46(2):147-9.
70. Peters F.T., Ganesh S., Kuipers E.J. et al.: Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study., *Gut*. 1999 Oct;45(4):489-94.
71. El-Serag H.B., Aguirre T.V., Davis S. et al.: Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus., *Am J Gastroenterol*. 2004 Oct;99(10):1877-83.
72. Ackroyd R., Kelty C.J., Brown N.J. et al.: Eradication of dysplastic Barrett's oesophagus using photodynamic therapy: long-term follow-up., *Endoscopy*. 2003 Jun;35(6):496-501.
73. Nijhawan P.K., Wang K.K., Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus., *Gastrointest Endosc*. 2000 Sep;52(3):328-32.
74. Ell C., May A., Gossner L. et al.: Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus, *Gastroenterology*. 2000 Apr; 118(4):

670-7.

75. Yoshinaga S., Gotoda T., Kusano C. et al.: Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction., *Gastrointest Endosc.* 2008 Feb;67(2):202-9.
76. Sharma V.K., Wang K.K., Overholt B.F. et al.: Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients., *Gastrointest Endosc.* 2007 Feb;65(2):185-95.
77. Byrne J.P., Armstrong G.R., Attwood S.E.A. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol*, 1998;93:1810-15.
78. Ginsberg G.G., Barkun A.N., Bosco J.J. et al.: The argon plasma coagulator: February 2002., *Gastrointest Endosc.* 2002 Jun;55(7):807-10.
79. Pereira-Lima J.C., Busnello J.V., Saul C. et al.: High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus., *Am J Gastroenterol.* 2000 Jul;95(7):1661-8.
80. Shand A., Dallal H., Palmer K. et al.: Adenocarcinoma arising in columnar lined oesophagus following treatment with argon plasma coagulation., *Gut.* 2001 Apr;48(4):580-1.
81. Van Laethem J.L., Peny M.O., Salmon I. et al.: Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus., *Gut.* 2000 Apr;46(4):574-7.
82. Morris C.D., Byrne J.P., Armstrong G.R. et al.: Prevention of the neoplastic progression of Barrett's oesophagus by endoscopic argon beam plasma ablation. *Br J Surg.* 2001 Oct;88(10):1357-62.
83. Madisch A., Miehke S., Bayerdorffer E. et al.: Long-term follow-up after complete ablation of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation., *World J Gastroenterol.* 2005 Feb 28;11(8):1182-6.
84. Dulai G.S., Jensen D.M., Cortina G. et al.: Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus., *Gastrointest Endosc.* 2005 Feb;61(2):232-40.
85. Basu K.K., Pick B., Bale R. et al.: Efficacy and one year follow up of argon plasma coagulation therapy for ablation of Barrett's oesophagus: factors determining persistence and recurrence of Barrett's epithelium., *Gut.* 2002 Dec;51(6):776-80.
86. Morino M., Rebecchi F., Giaccone C. et al.: Endoscopic ablation of Barrett's

- esophagus using argon plasma coagulation (APC) following surgical laparoscopic fundoplication., *Surg Endosc.* 2003 Apr;17(4):539-42.
87. Sampliner R.E., Faigel D., Fennerty M.B. et al.: Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study., *Gastrointest Endosc.* 2001 May;53(6):554-8.
  88. Rembiasz K., Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka. Model diagnostyczny i możliwości leczenia, rozprawa habilitacyjna, Kraków, CMUJ 2003.
  89. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Carmagnola S. et al.: Double-peaked high-pressure zone at the esophagogastric junction in controls and in patients with a hiatal hernia: a study using high-resolution manometry., *Dig Dis Sci.* 2004 Aug;49(7-8):1128-35.
  90. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R. et al.: Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux., *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):334-40.
  91. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al.: Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux?, *Gut.* 2001 Sep;49(3):359-63.
  92. Vaezi M.F., Richter J.E., Double reflux: double trouble, *Gut.* 1999 May;44(5):590-2.
  93. Marshall R.E., Anggiansah A., Owen W.A. et al.: The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease., *Gut.* 1997 Feb;40(2):182-7.
  94. Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C. et al.: Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report., *Surg Laparosc Endosc.* 1991 Sep;1(3):138-43.
  95. Braghetto I. , Csendes A., Burdiles P. et al.: Results of surgical treatment for recurrent postoperative gastroesophageal reflux, *Diseases of the Esophagus* 2002, 15, 315–322.
  96. Leeder P.C, Watson D.I, Jamieson G.G. et al.: Laparoscopic fundoplication for patients with symptoms but no objective evidence of gastroesophageal reflux, *Diseases of the Esophagus* (2002) 15, 309–314.
  97. Farrell T.M., Smith C.D., Metreveli R.E. et al.: Fundoplication Provides Effective and Durable Symptom Relief in Patients with Barrett's Esophagus, *Am J Surg.* 1999 Jul;178(1):18-21.
  98. Polkowski W., Polkowska G., Melko J., Przełyk Barretta i gruczołakorak przełyku:

postępy diagnostyki i leczenia pod koniec XX wieku, *Gastroenterologia Polska* 2001, 8 (4): 341-353.

99. Low D.E., Levine D.S., Dail D.H. et al.: Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery, *Am J Gastroenterol.* 1999 Jan; 94(1): 80-5.
100. Ackroyd R., Watson D.I., Majeed A.W. et al.: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease, *British Journal of Surgery* 2004, 91:975-982.
101. Mahon D., Rhodes M., Decadt B, et al.- Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux., *British Journal of Surgery* 2005;92:695-9.
102. DeMeester S.R., Campos G.M., DeMeester T.R. et al.: The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia., *Ann Surg.* 1998 Oct;228(4):547-56.
103. Marshall B.J., Warren J.R., Francis G.J. et al.: Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol.* 1987 Mar;82(3):200–210.
104. Wang K.K., Sampliner R.E., Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus, *Am J Gastroenterol* 2008;103:788–797.
105. Sampliner R.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology., Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus., *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):1888-95.
106. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. et al.: Symptomatic gastro-esophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl. J Med.* 1999;340:825–31.
107. Eisen G.M., Sandler R.S., Murray S. et al.: The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus, *Am J Gastroenterol.* 1997 Jan;92(1):27-31.
108. Sontag S.J., Schnell T.G., Chejfec G. Lansoprazole heals erosive reflux oesophagitis in patients with Barrett's oesophagus, *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Feb;11(1):147-56.
109. Chaves P., Pereira A.D., Cruz C. et al.: Recurrent columnar-lined esophageal segments--study of the phenotypic characteristics using intestinal markers, *Dis*



- Esophagus. 2002;15(4):282-6.
110. Ertan A., Younes M., Barrett's esophagus, *Dig Dis Sci.* 2000 Aug;45(8):1670-3.
  111. Kahaleh M., Van Laethem J.L., Nagy N. et al.: Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett's esophagus treated by argon plasma coagulation and acid suppression, *Endoscopy.* 2002 Dec;34(12):950-5.
  112. Wang K.K., Sampliner R.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus, *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar; 103(3):788-97.
  113. Schulz H., Miehke S., Antos D. et al.: Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole., *Gastrointest Endosc.* 2000 Jun;51(6):659-63.
  114. Pedrazzani C., Catalano F., Festini M. et al.: Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using high power setting argon plasma coagulation: a prospective study., *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 28;11(12):1872-5.
  115. Kara M.A., Peters F.P., Fockens P. et al.: Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus., *Gastrointest Endosc.* 2006 Aug;64(2):176-85.
  116. Singh R., Anagnostopoulos G.K., Yao K. et al.: Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology., *Endoscopy.* 2008 Jun;40(6):457-63.
  117. Becker V., Vieth M., Bajbouj M. et al.: Confocal laser scanning fluorescence microscopy for in vivo determination of microvessel density in Barrett's esophagus., *Endoscopy.* 2008 Nov;40(11):888-91.
  118. Ganz R.A., Overholt B.F., Sharma V.K. et al.: Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry, *Gastrointest Endosc.* 2008 Jul;68(1):35-40.
  119. Shaheen N.J., Sharma P., Overholt B.F. et al.: A randomized multicenter, sham-controlled trial of radiofrequency ablation (RFA) for subjects with Barrett's esophagus (BE) containing dysplasia: interim results of the aim dysplasia trial. *Gastroenterology* 2008;134(4).
  120. Fleischer D.E., Overholt B.F., Sharma V.K. et al.: Endoscopic ablation of Barrett's

- esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up., *Gastrointest Endosc.* 2008 Nov;68(5):867-76.
121. Parrilla P., Martínez de Haro L.F., Ortiz A. et al.: Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus., *Ann Surg.* 2003 Mar;237(3):291-8.
  122. Eubanks T.R., Omelanczuk P., Richards C. et al: Outcomes of laparoscopic antireflux procedures., *Am J Surg.* 2000 May;179(5):391-5.
  123. Stein H.J., Kauer W.K., Feussner H. et al.: Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication., *J Gastrointest Surg.* 1998 Jul-Aug;2(4):333-41.
  124. Champion G., Richter J.E., Vaezi M.F. et al.: Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus., *Gastroenterology.* 1994 Sep;107(3):747-54.
  125. Brand D.L., Ylvisaker J.T., Gelfand M. et al.: Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after anti-reflux surgery., *N Engl J Med.* 1980 Apr 10;302(15):844-8.
  126. Lord R.V., Antireflux surgery for Barrett's oesophagus., *ANZ J Surg.* 2003 Apr;73(4):234-6.
  127. Jamieson G.G., France M., Watson D.I., Results of laparoscopic antireflux operations in patients who have Barrett's esophagus., *Chest Surg Clin N Am.* 2002 Feb;12(1):149-55.
  128. Csendes A., Burdiles P., Braghetto I. et al.: Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term follow-up, review of the literature, and addition of six patients., *J Gastrointest Surg.* 2004 May-Jun;8(4):434-41.
  129. Lal D.R., Oelschlager B.K., Surgical therapy of Barrett's esophagus and cancer (in:) Sharma P., Sampliner R. (ed.), *Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma*, Blackwell Publishing 2006:222.
  130. Dallemagne B., Weerts J., Markiewicz S. et al.: Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery., *Surg Endosc.* 2006 Jan;20(1):159-65.
  131. Swanstrom L.L., Management of patients with gastroesophageal reflux disease and esophageal or gastric dysmotility., *J Gastrointest Surg.* 2001 Sep-Oct;5(5):448-50.
  132. Hunter J.G., Smith C.D., Branum G.D. et al.: Laparoscopic fundoplication

- failures: patterns of failure and response to fundoplication revision., *Ann Surg.* 1999 Oct;230(4):595-604.
133. Tsujii M., DuBois R.N., Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2., *Cell.* 1995 Nov 3;83(3):493-501.
  134. Jenkins G.J., Doak S.H., Parry J.M. et al.: Genetic pathways involved in the progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma, *Br J Surg.* 2002 Jul;89(7):824-37.
  135. Konturek P.C., Kania J., Burnat G. et al.: Prostaglandins as mediators of COX-2 derived carcinogenesis in gastrointestinal tract., *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep;56 Suppl 5:57-73.
  136. Cheong E., Igali L., Harvey I. et al.: Cyclo-oxygenase-2 expression in Barrett's oesophageal carcinogenesis: an immunohistochemical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(3): 379-386.
  137. Majka J., Szlachcic A., Brzozowski T. et al.: Funkcjonalne znaczenie wzajemnej interakcji aktywności cyklooksygenazy-2, nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) i jego receptora w patogenezie przewlekłego zapalenia przełyku w świetle badań klinicznych i doświadczalnych, *Gastroenterologia Polska* 2009, 16 (1); 45-49.
  138. Ouatu-Lascar R., Fitzgerald R.C., Triadafilopoulos G., Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression., *Gastroenterology.* 1999 Aug;117(2):327-35.
  139. Zagorowicz E., Jankowski J., Molecular changes in the progression of Barrett's oesophagus, *Postgraduate Medical Journal* 2007;83:529-535.
  140. Lopes C.V., Pereira-Lima J., Hartmann A.A., p53 immunohistochemical expression in Barrett's esophagus before and after endoscopic ablation by argon plasma coagulation., *Scand J Gastroenterol.* 2005 Mar;40(3):259-63.

## **WYKAZ UŻYTYCH SKRÓTÓW**

*AFE - autofluorescence endoscopy* (endoskopia z zastosowaniem autofluorescencji)

*AFI – autofluorescence imaging* (obrazowanie z zastosowaniem autofluorescencji)

*APC – argon plasma coagulation* (ablacja plazmą argonową)

*APPROVe - Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*

*BE – Barrett’s esophagus* (przełyk Barretta)

*CI – confocal imaging* (obrazowanie konfokalne)

*CIM – cardia intestinal metaplasia* (metaplazja jelitowa wpustu żołądka)

*COX-2 – cyklooksygenaza 2*

DGER – *duodeno-gastro-esophageal reflux disease* (refluks dwunastniczo-żołądkowo-przelykowy)

DEPC – *diethylene pyrocarbonate* (dwyetylopirowęglan)

EMR – *endoscopic mucosal resection* (endoskopowa resekcja śluzówki)

ESD – *endoscopic submucosal dissection* (endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa)

ESEM - *endoscopically suspected esophageal metaplasia* (obszar endoskopowego podejrzenia metaplazji gruczołowej)

EUS – *endoscopic ultrasound* (ultrasonografia endoskopowa)

GERD - *gastro-esophageal reflux disease* (choroba refluksowa przełyku)

HRE – *high resolution endoscopy* (endoskopia wysokiej rozdzielczości)

IPCL - *intrapapillary capillary loop* (śródbrodawkowa pętla włósczkowa)

KTP – *potassium titanyl phosphate laser* (laser potasowo-tantalowo-fosforowy = laser holmowy)

LES – *lower esophageal sphincter* (dolny zwieracz przełyku)

LNF – *laparoscopic Nissen fundoplication* (laparoskopowa fundoplikacja sposobem Nissena)

MAPK – [\*mitogen-activated protein kinase\*](#) (kinaza białkowa aktywowana mitogenami)

MPEC – *multipolar electrocoagulation* (wielobiegunowa elektrokoagulacja)

NBI - *Narrow Band Imaging* (obrazowanie wąskopasmowe)

Nd:YAG – *neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser* (laser neodymowy)

NERD – *non erosive gastro-esophageal reflux disease* (nienadżerkowa postać choroby refluksowej przełyku)

NO – tlenek azotu

NS – poziom nieistotny statystycznie

PAS - *peroidic acid-Schiff* (reakcja z kwasem nadjodowym; reakcja Schiffa)

PCR – *polymerase chain reaction* (łańcuchowa reakcja polimerazy)

PDT – *photodynamic therapy* (terapia fotodynamiczna)

PPI – *proton pump inhibitor* (bloker pompy protonowej)

RT-PCR – *reverse transcription polymerase chain reaction* (reakcja odwrotnej transkrypcji)

S – poziom istotny statystycznie

SD – odchylenie standardowe

TLESR - *transient lower esophageal sphincter relaxation* (przemijające relaksacje dolnego zwieracza przełyku)

## **SPIS TABEL**

Tabela 1. Dane demograficzne badanych chorych.....	30
Tabela 2. Długość segmentu okrężnego metaplazji (cecha C) w poszczególnych grupach chorych.....	41
Tabela 3. Maksymalny zasięg metaplazji gruczołowej (cecha M) w poszczególnych grupach chorych.....	42
Tabela 4. Liczba zajętych przez metaplazję kwadrantów przełyku w poszczególnych grupach chorych.....	43
Tabela 5. Zajęcie poszczególnych kwadrantów przełyku przez metaplazję	

gruczołową w analizowanych grupach chorych.....	44
Tabela 6. Poszczególne typy metaplazji gruczołowej w badanych grupach chorych.....	45
Tabela 7. Poziom ekspresji COX-2 w poszczególnych grupach chorych.....	46
Tabela 8. Liczba sesji ablacji plazmą argonową (APC) w grupie A i B.....	48
Tabela 9. Występowanie metaplazji Barretta przed i po leczeniu.....	52
Tabela 10. Zmiany rozległości metaplazji gruczołowej (liczby zajętych kwadrantów przełyku) w toku leczenia we wszystkich grupach chorych.....	53
Tabela 11. Zmiany histopatologiczne po leczeniu.....	55
Tabela 12. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy A z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu.....	56
Tabela 13. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy B z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu.....	57
Tabela 14. Zmiany histopatologiczne u chorych grupy K z obecnością metaplazji gruczołowej po leczeniu.....	58
Tabela 15. Model regresji logistycznej ( $p < 0,001$ ).....	59
Tabela 16. Zmiany ekspresji COX-2 w toku leczenia.....	60
Tabela 17. Poziom ekspresji COX-2 po leczeniu.....	61

## **SPIS WYKRESÓW**

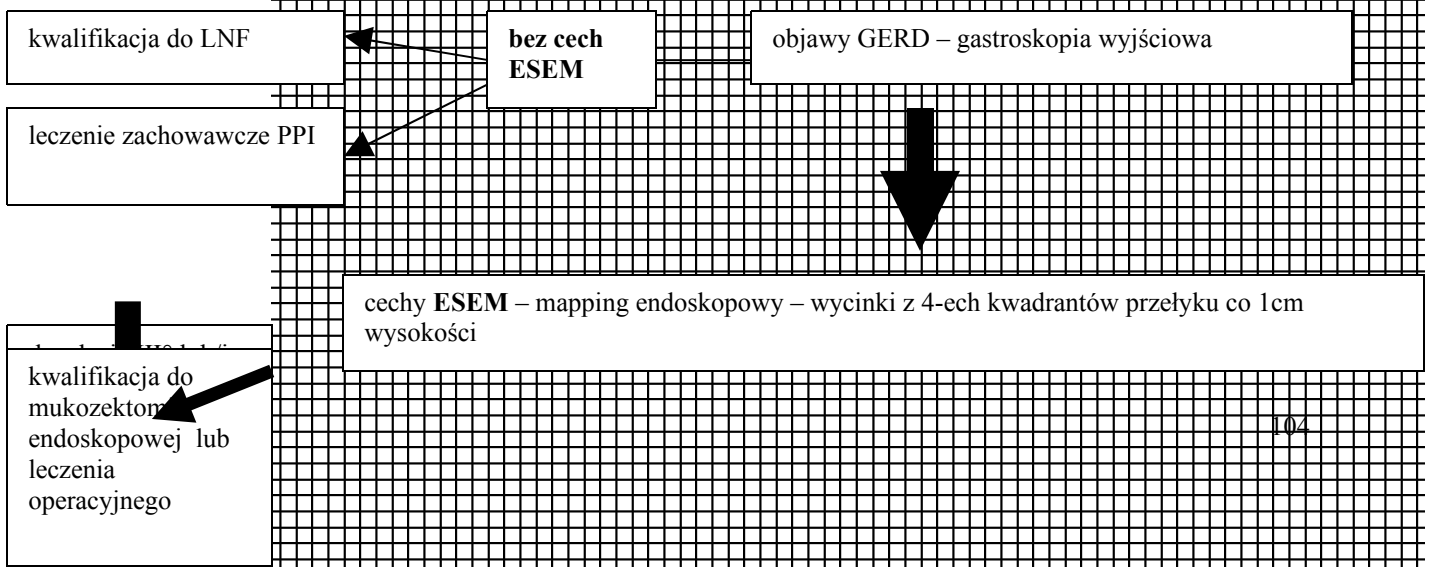
Wykres 1. Poziom nadekspresji COX-2 w zależności od typu histopatologicznego metaplazji gruczołowej przełyku.....	47
Wykres 2. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej w zależności od długości (cm) segmentu okrężnego metaplazji (cecha C w klasyfikacji praskiej).....	49
Wykres 3. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową (koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej) w zależności od maksymalnej długości (cm) segmentu metaplazji (cecha M w klasyfikacji praskiej).....	50

Wykres 4. Średnia liczba sesji ablacji plazmą argonową (koniecznych do uzyskania reepitelializacji płaskonabłonkowej) w zależności od typu metaplastji gruczołowej.....51

Wykres 5. Porównanie skuteczności leczenia pomiędzy grupami chorych (% chorych bez cech metaplastji gruczołowej w wycinkach kontrolnych).....54

ANEKS

Schemat projektu badawczego.





Imię i Nazwisko, pesel

metaplaszja gruczołowa = BE, +/- dysplazja I°/II°

**grupa K**

ablacja plazmą argonową (APC) + wycinki mrożone w ciekłym azocie do oznaczeń COX-2

leczenie zachowawcze – pantoprazol 80 mg/24h

kontrolna gastroscopia z wycinkami

6 tygodni

12 miesięcy

utrzymuje się metaplaszja gruczołowa = kolejna sesja APC – do skutku

bez cech metaplaszji gruczołowej

**grupa A**

**grupa B**

leczenie zachowawcze – pantoprazol 80 mg/24h

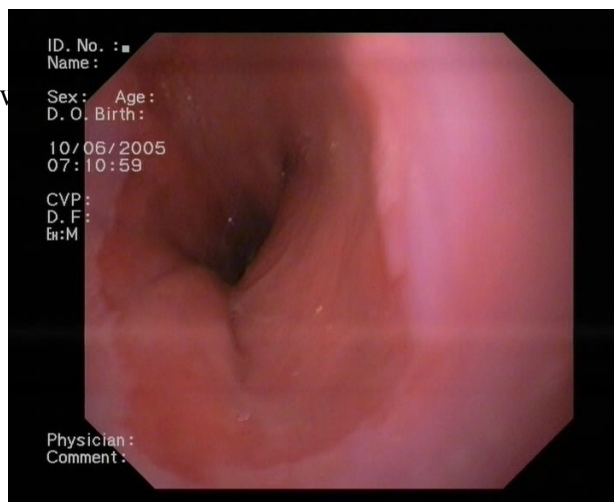
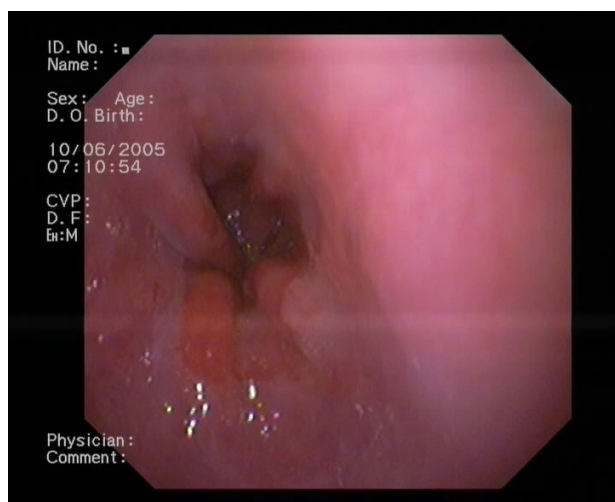
laparoskopowa fundoplikacja sposobem Nissena

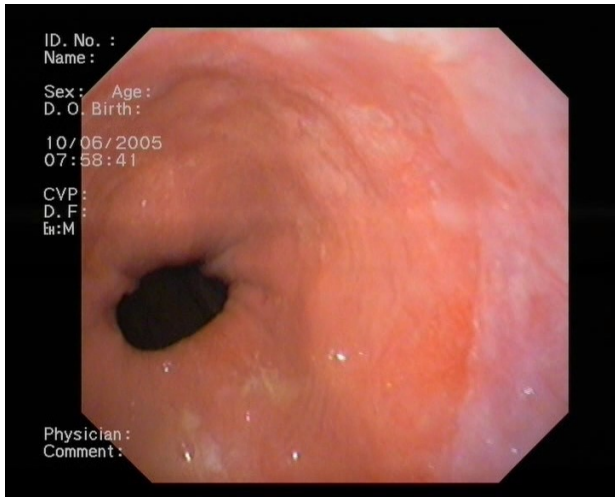
12 miesięcy

INDYWIDUALNA KARTA PACJENTA

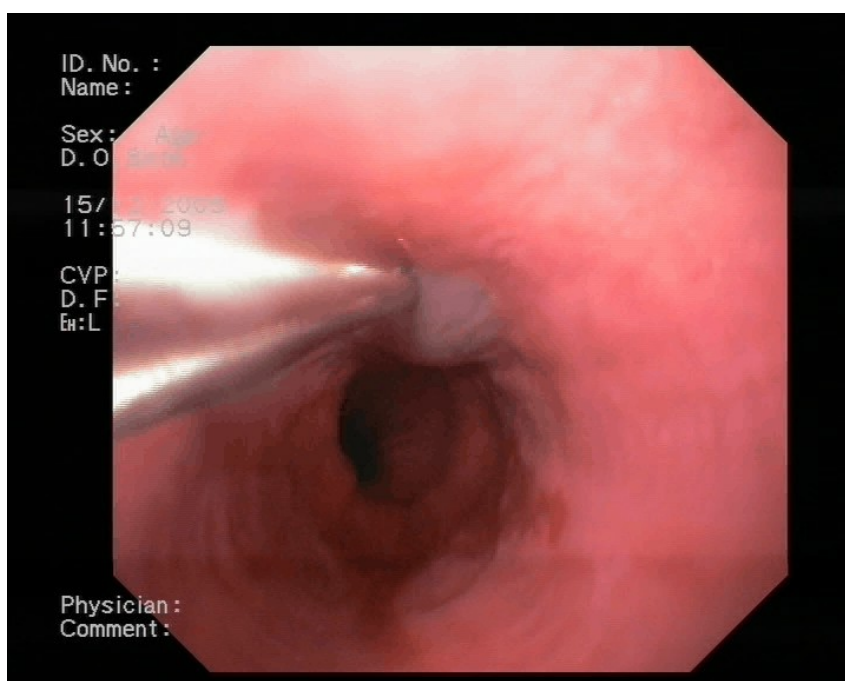
kontrolna gastroscopia z wycinkami – histopatologia + COX-2

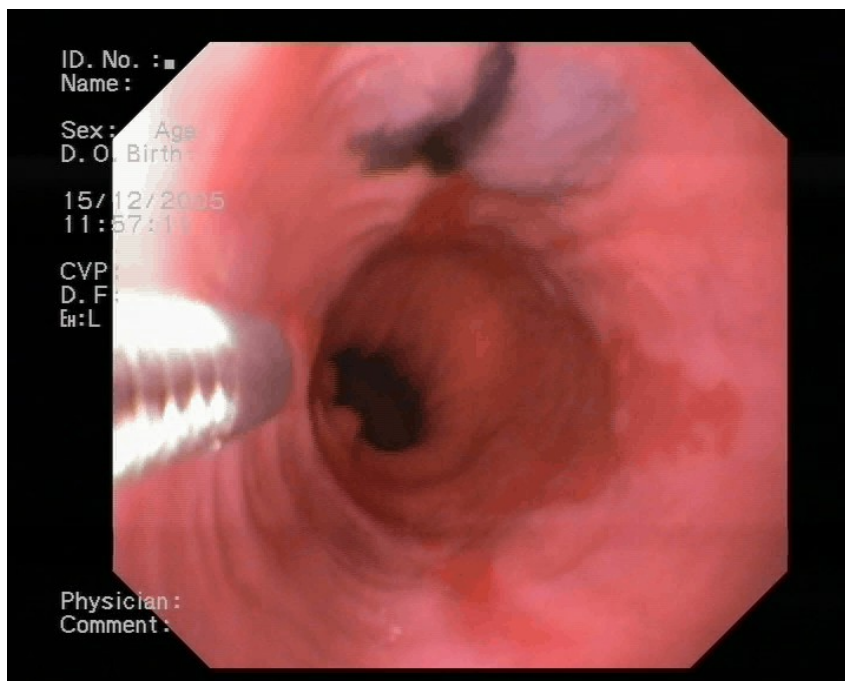
data	mapowanie	wynik his-pat	argonizacja	wycinki kontrolne – his-pat	COX-2	COX-2 kontrolne	Fundoplikacja	powikłania



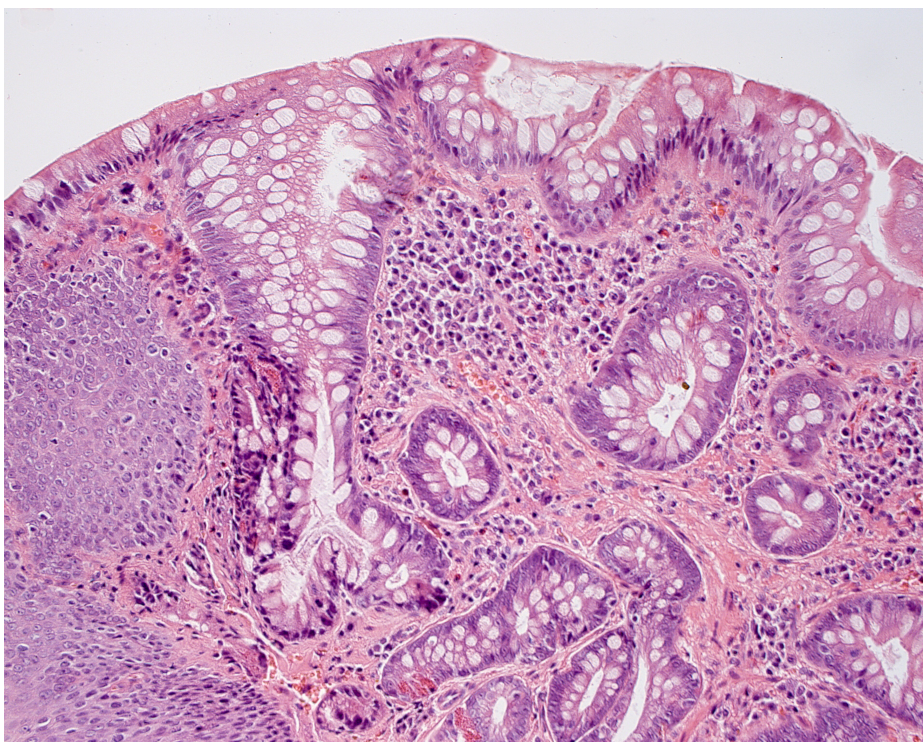


Fot. 2 Znakowanie kwadrantu I przelyku za pomocą tatuażu endoskopowego (tuszu indyjskiego)

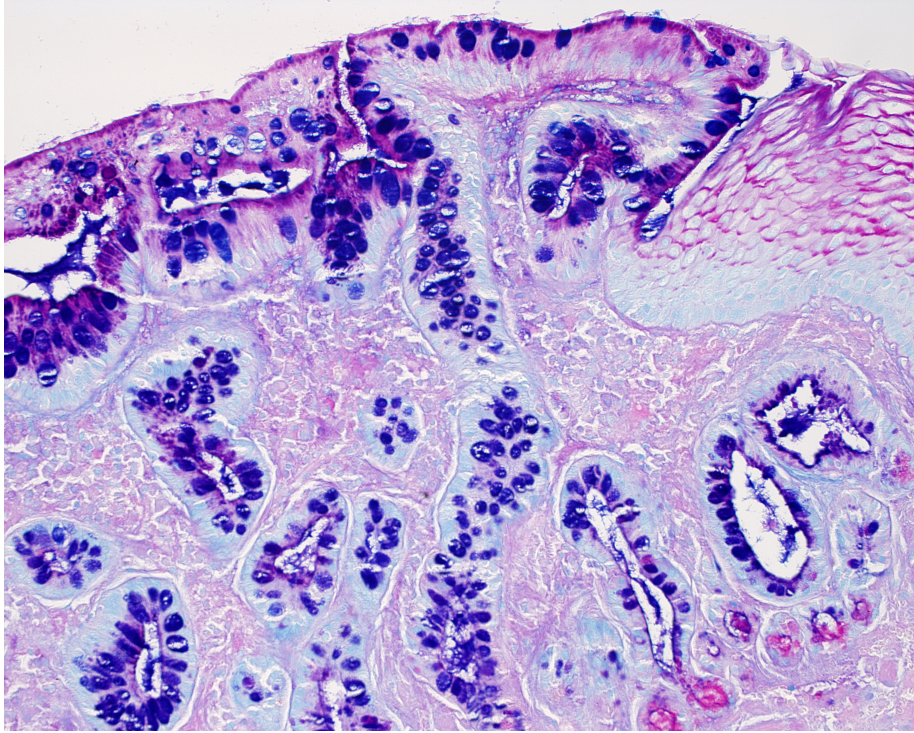




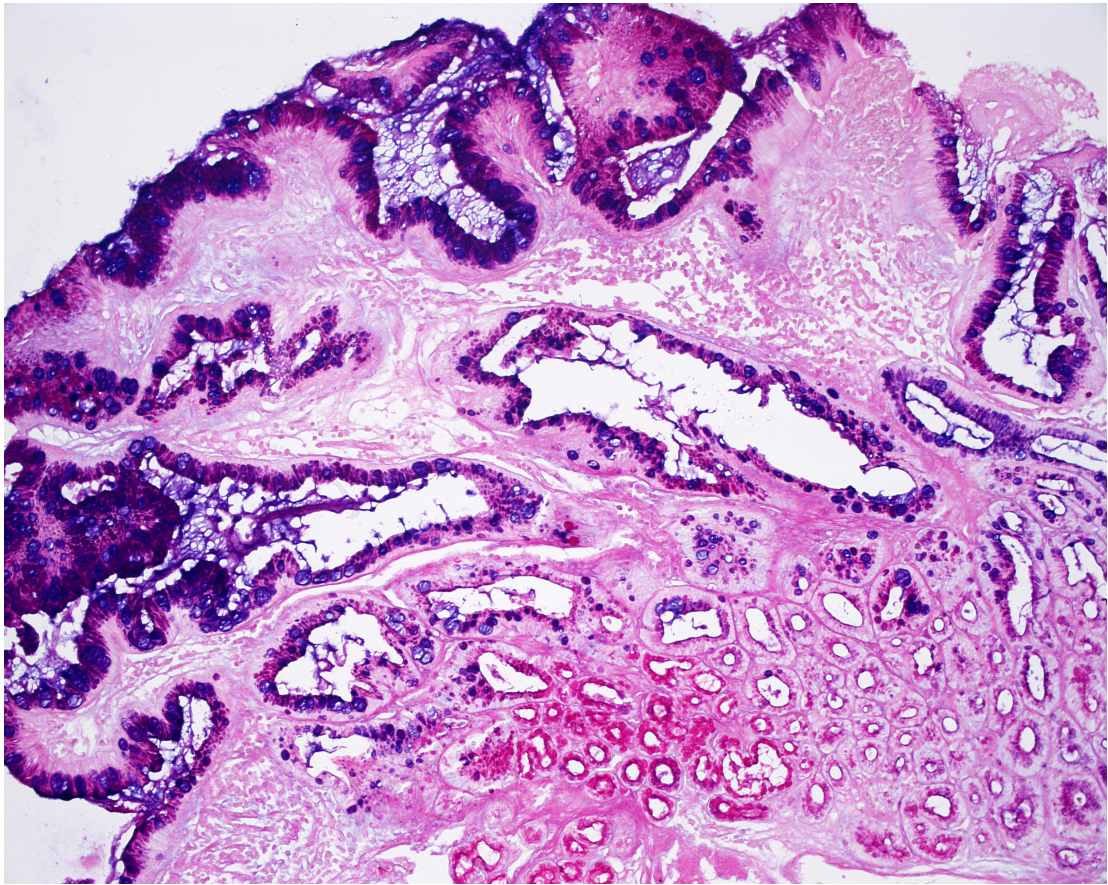
Fot. 3 Metaplazja Barretta - widoczne obszary pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim (na brzegach) oraz nabłonek gruczołowy z intestinalizacją, bez dysplazji. W podścielisku niewielki, przewlekły naciek zapalny. Barwienie HE (hematoksyliną i eozyną), obiektyw 20x (dzięki uprzejmości dr K. Urbańczyk).



Fot. 3a Metaplazja Barretta – nabłonek gruczołowy z intestinalizacją, bez dysplazji. Barwienie histochemiczne alcian blue + PAS (pH 2,5) - śluz kwaśny zabarwiony na niebiesko, obojętny na czerwono-różowo, obiektyw 20x (dzięki uprzejmości dr K. Urbańczyk).

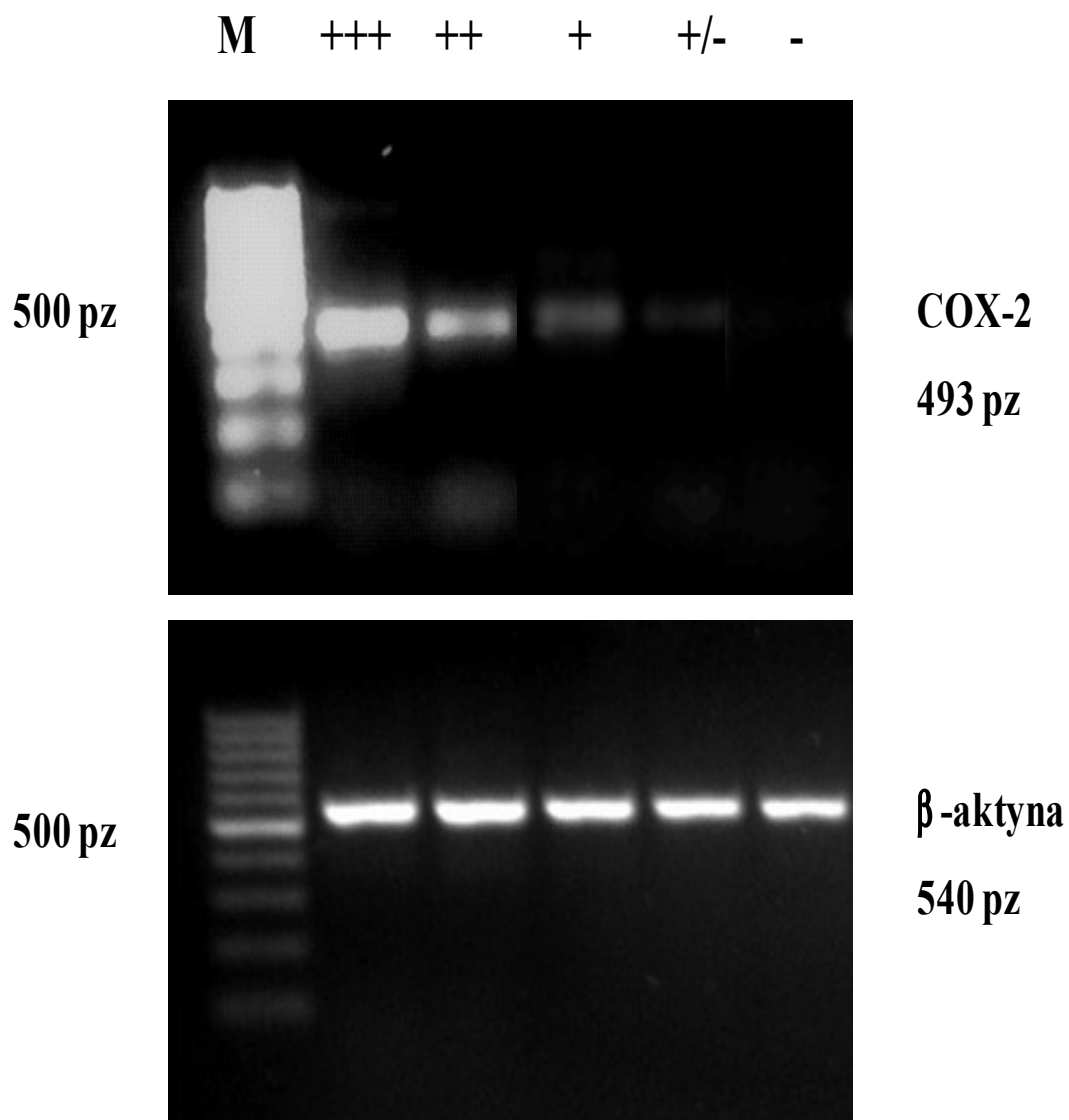


Fot. 4 Metaplazja Barretta – nabłonek gruczołowy z intestinalizacją i cechami dysplazji średniego stopnia. Barwienie histochemiczne alcian blue + PAS (pH 2,5) - śluz kwaśny zabarwiony na niebiesko, obojętny na czerwono-różowo, obiektyw 5-10x (dzięki uprzejmości dr K. Urbańczyk).





Fot. 5 Wyniki elektroforezy produktów reakcji PCR dla COX-2 - wszystkie typy uzyskiwanych wyników w analizowanej grupie (M - marker, +++, ++ itp. - poziomy ekspresji COX-2).

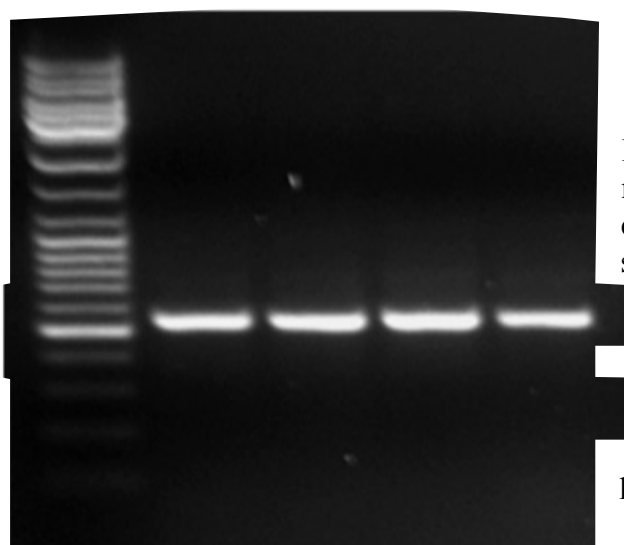


00 pZ

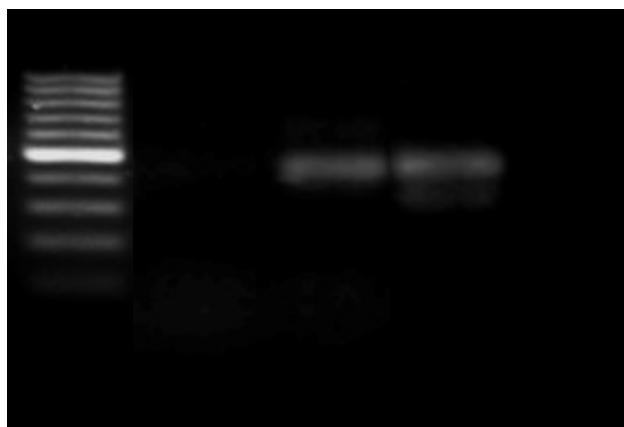
CO2

120

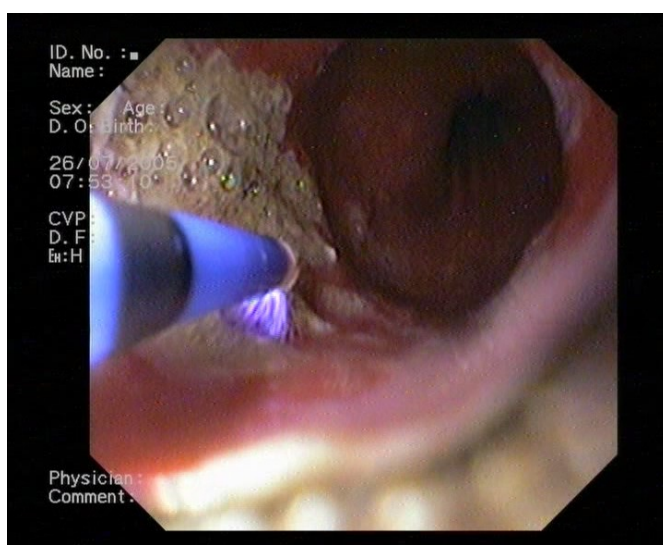
00 pZ

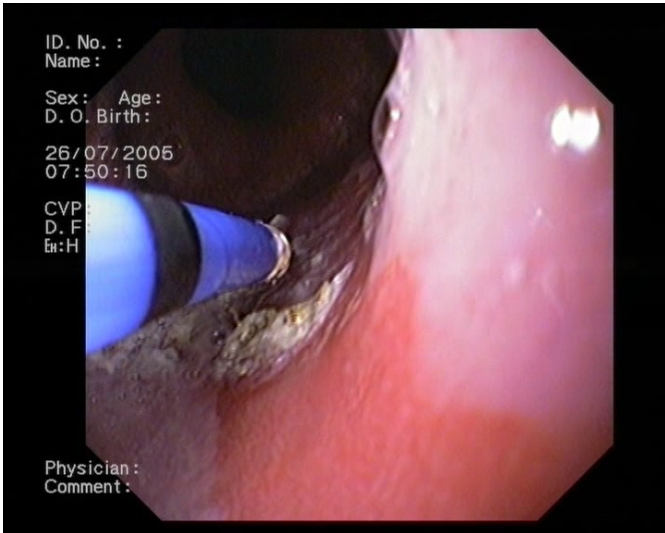


Fot. 6. Wyniki elektroforezy produktów reakcji PCR dla COX-2 u przykładowego chorego z cechami nadekspresji małego stopnia (+) w kwadrantach 2,3, w wyniku  $\beta$ -akty his-pat. metaplazja jelitowa dokonana bez dysplazji w kwadrancie 2 i 3 (M – marker, 1,2,3,4 – poszczególne kwadranty przelyku).



Fot. 7. Ablacja plazmą argonową (APC) metaplastycznej błony śluzowej przełyku – etapy zabiegu

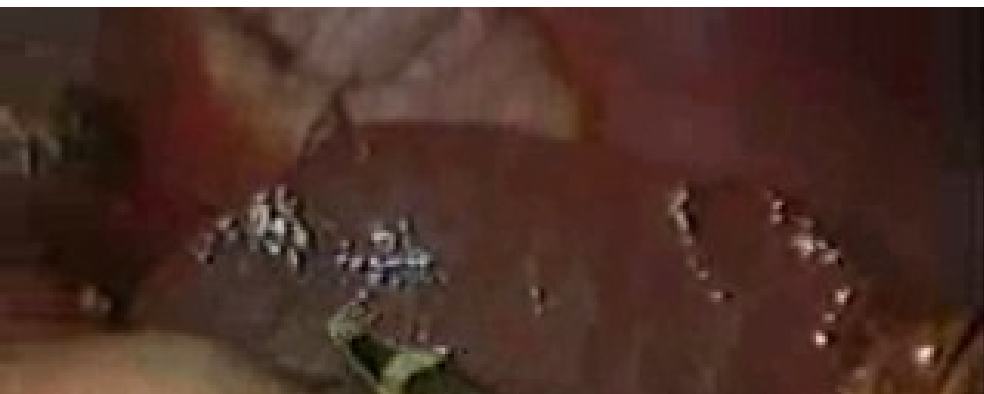




Fot. 8 Preparowanie brzusznego odcinka przełyku w trakcie laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (przełyk zaznaczono strzałką).



Fot. 9 Uruchamianie dna żołądka (LNF)



Fot. 10 Zszywanie odnóg przepony podczas laparoskopowej fundoplikacji sposobem Nissena (LNF)



Fot. 11 Układanie mankietu z wypreparowanego dna żołądka.

Fot. 12. Zszywanie mankietu fundoplikacji.





