

Rizikové faktory a prediktory progresu Barrettova jícnu do adenokarcinomu

Pavel Svoboda^{1,2}, Petr Dítě^{1,2}, Pavel Klvaňa^{1,2}, Tomáš Kupka², Martina Bojková², Jana Žmolíková^{3,4,5}, Irena Urbanovská^{3,4,6}, Magdalena Uvírová^{3,4,6}, Petr Buzrla^{7,8}, Jana Dvořáčková^{5,7,8}

¹ Katedra interních oborů LF OU Ostrava, vedoucí katedry MUDr. Ivo Valkovský, Ph.D.

² Interní klinika LF OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

³ Vědecký a výzkumný institut Agel, pobočka Ostrava-Vítkovice, CGB laboratoř, ředitelka společnosti RNDr. Magdalena Uvírová

⁴ Katedra biomedicínských oborů LF OU Ostrava, vedoucí katedry doc. RNDr. Kristian Šafář, Ph.D.

⁵ Ústav biologie LF UP Olomouc, přednosta ústavu doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.

⁶ Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc, ředitel doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.

⁷ Ústav patologie LF OU, vedoucí ústavu doc. MUDr. Jaroslav Horáček, CSc.

⁸ Ústav patologie FN Ostrava, vedoucí ústavu doc. MUDr. Jana Dvořáčková, Ph.D.

Souhrn

Refluxní choroba jícnu je poměrně časté onemocnění, refluxními potížemi trádá během života až 40 % populace. Naštěstí asi polovina nemocných, kteří jsou vyšetřeni pro jasné obtíže, nevykazuje makroskopické poškození sliznice jícnu a jen poměrně malé procento pacientů má závažný endoskopický nález – Barrettův jícen (10 %). Jedná se o závažnou komplikaci – prekancerózu s 30krát vyšším rizikem vzniku adenokarcinomu než u pacientů bez Barrettova jícnu. Článek pojednává o rizikových faktorech a prediktorech progresu Barrettova jícnu do adenokarcinomu. Mužské pohlaví, bílá rasa, refluxní choroba jícnu, Barrettův jícen a obezita jsou rizikovými faktory pro adenokarcinom jícnu. Dostatečný příjem ovoce a zeleniny a užívání nesteroidních protizánětlivých léků a aspirinu představují protektivní faktory. Znalost těchto faktorů se může uplatnit v prevenci vzniku adenokarcinomu jícnu, protože právě selekci pacientů na základě rizik a prediktorů progresu Barrettova jícnu do dysplazie a adenokarcinomu lze vytvořit účelnější a cost-efektivnější dispenzární programy.

Klíčová slova: adenokarcinom jícnu – Barrettův jícen – etiologie reflux

Risk factors and progression predictors of Barrett's oesophagus to adenocarcinoma

Summary

Gastroesophageal reflux disease is a quite common disorder, and the condition affects some 40 per cent of population in the course of their lifetime. Fortunately, about half of the patients examined due to clear symptoms do not manifest macroscopic damage of the oesophageal mucosa, and serious endoscopic findings (Barrett's oesophagus) are observed in only a small percentage of patients (10%). Barrett's oesophagus is a serious complication – precancerous condition with a 30-fold higher risk of development of oesophageal adenocarcinoma when compared with patients without this condition. The article presents risk factors and predictors of progression of the Barrett's oesophagus into the stage of adenocarcinoma. The main risk factors associated with oesophageal adenocarcinoma are male sex, white race, gastroesophageal reflux.

Key words: aetiology – Barrett's oesophagus – oesophageal adenocarcinoma – reflux

Úvod

Barrettův jícen nese jméno britského chirurga Normana Barretta, který jej popsal poprvé v roce 1950 [1]. O 3 roky později byla zjištěna jeho souvislost s gastroezofageálním refluxem [2] a v roce 1975 s adenokarcinomem jícnu [3].

Vzhledem k tomu, že za posledních 40 let vzrostla incidence adenokarcinomu jícnu 4násobně [4] a jeho prognóza je stále nedobrá, roste i zájem o problematiku Barrettova jícnu. Nové techniky endoskopického zobrazení navíc umožňují sledovat časnější slizniční změny, a tím zlepšují a zpřesňují jeho diagnostiku. Na Barrettově jícnu lze také modelově sledovat kancerogenezi: akutní zánět – chronický zánět – intestinální metaplazie – lehká a těžká dysplazie – adenokarcinom.

Vzhledem k tomu, že časný adenokarcinom jícnu má lepší prognózu než pokročilý symptomatický adenokarcinom, je snaha vytvářet dispenzární endoskopické programy za účelem detekce progresu Barrettova jícnu do dysplazie a časného adenokarcinomu jícnu. Odhadované riziko progresu Barrettova jícnu do časného adenokarcinomu jícnu je 0,12–0,5 % za rok u pacientů bez dysplazie [5,6]. Abychom při tak relativně nízkém riziku vytvořili efektivní endoskopické dispenzární programy, měli bychom umět selektovat pacienty s vysokým rizikem, tedy mít praktické nástroje ke stratifikaci rizika pacientů s Barrettovým jícnem.

Definice Barrettova jícnu

V současné době existují 2 definice Barrettova jícnu (BJ): v USA a některých evropských státech, včetně ČR (doporučený postup České gastroenterologické společnosti), se používá **guideline American Gastroenterology Association**, který vyžaduje k verifikaci BJ výskyt intestinální metaplazie v povrchovém epitelu a žlázkách sliznice dolního segmentu jícnu. Na rozdíl od toho **britský guideline navržený British Society of Gastroenterology** považuje za Barrettův jícen jen přítomnost kolumnárního epitelu, který vystylá sliznici dolního segmentu i bez intestinální metaplazie [7–9]. Montrealský konsenzus z roku 2006, který je nejaktuálnějším akceptovaným klasifikačním systémem, jej definuje jako makroskopicky patrnou část jícnu, která je namísto běžného vrstevnatého nerohovějícího dlaždicového epitelu kryta epitelem cylindrickým. Podle dřívějších definic byl pro stanovení diagnózy nezbytný průkaz tzv. specializované intestinální metaplazie (SIM). Nová montrealská definice toto pravidlo mění a za Barrettův jícen se nyní považuje jakýkoli typ cylindrického epitelu v jícnu, tedy i tzv. žaludeční metaplazie (gastric metaplasia – GM). Nově se tedy rozlišují 2 základní histologické typy Barrettova jícnu, a to se specializovanou intestinální metaplazií (BJ SIM+) nebo s gastrickou metaplazií (BJ GM+) [10]. Gastroenterologové, resp. patologové v ČR se drží většinou definice České gastroenterologické společnosti, resp. American Gastroenterology Association. Intestinální metaplazii se rozumí přítomnost pohárkových buněk v metaplastickém epitelu sliznice. Co se týká obou výše popsaných doporučení, dosud panují mezi patology

kontroverzní názory, jestli by měla být přítomnost pohárkových buněk kritériem k potvrzení Barrettova jícnu nebo nikoliv. Důvodem je skutečnost, že v malé biopsii z endoskopického odběru jsou pohárkové buňky ve sliznici roztroušeny individuálně, asymetricky a počet žlázek s pohárkovými buňkami je velmi nízký, což může uniknout pozornosti diagnostikujícího patologa při mikroskopickém vyšetření. Tato situace může vést k mylnému stanovení falešně negativní diagnózy. Pravděpodobnost zachytu pohárkových buněk, resp. intestinální metaplazie je závislá na délce segmentu Barrettova jícnu, počtu odebraných vzorků z dolního segmentu jícnu a počtu gastroscopických vyšetření prováděných za určitou dobu u jednoho pacienta [9].

Dysplazie a adenokarcinom a jejich diferenciální diagnóza

Histologické vyšetření je zásadní nejen pro potvrzení diagnózy Barrettova jícnu, ale též pro stanovení léčby a eventuální dispenzarizace, přičemž rozhodujícím kritériem je přítomnost a stupeň dysplazie. V současnosti je vhodnější pro pojem dysplazie používat pojem intraepiteliální neoplazie (IN). Komplikací Barrettova jícnu je vznik dysplazie ve sliznici, která je považována za prekancerózu adenokarcinomu dolního segmentu jícnu, jenž se v některých odborných knihách nazývá Barrettův adenokarcinom.

Dysplazie (intraepiteliální neoplazie) v terénu Barrettova jícnu má 2 stupně: nízký (low grade – LGIN) a vysoký (high grade – HGIN) [11]. Histologicky je dysplazie podobná jako u adenomů tlustého střeva.

U nízkého stupně dysplazie jsou žlázy tubulární a architektonicky pravidelné, v jejich epitelu je jádro hyperchromní, zvětšené, doutníkovitého tvaru s drobným jádrem a minimálně změněnou stratifikací. Polarita jádra je většinou zachována. Jádro nedosahuje lumenálního povrchu epitelu žlázek. V cytoplasmě dysplastického epitelu dochází k redukci hlenu. LGIN je patologie diagnostikována častěji, než je ve skutečnosti přítomna, shoda mezi patology mnohdy nedosahuje 50 % [12,13], proto je k definitivnímu stanovení LGIN nutné potvrzení diagnózy druhým patologem. Potvrzená LGIN s sebou nese vyšší riziko vzniku adenokarcinomu [12,14]. Až 25 % pacientů s BJ má v době stanovení diagnózy již LGIN [5].

Vysoký stupeň dysplazie je charakterizován nepravidelným tvarem žlázek, které mohou být až kribriformně uspořádané, vzácně mohou vykazovat i papilární konfiguraci. Často jsou k sobě žlázy stlačeny tzv. back to back. Jádra jsou oválná až kulatá, chromatin nabývá vezikulárního vzhledu s prominujícím jádrem, jádra dále ztrácejí polaritu, obsahují mitotické figury a jsou v těsné blízkosti lumenálního povrchu žlázek. Dysplazie se šíří z bazálních žlázek do povrchového epitelu sliznice. Tyto popsané změny u obou stupňů odpovídají adenomatóznímu (intestinálnímu) typu. Definitivní diagnóza HGIN (ale i LGIN) by měla být stanovena na základě biopsií Barrettova jícnu bez makroskopických známek zánětu. Druhé čtení k diagnóze HGIN

není nutné, protože mezi patologi existuje větší shoda v jejím odečtení než u LGIN.

Nedávno byly popsány a publikovány další typy dysplazie: dysplazie foveolárního typu, dysplazie bazálních krypt a serrated dysplazie, se kterými se v biopstické praxi nesetkáváme často [9].

Foveolární typ je charakterizován buněčnou populací s bohatou cytoplazmou a drobným, kulatým, hyperchromním jádrem, které je uloženo bazálně. Dysplastický epitel je imunohistochemicky pozitivní na MUC5AC a negativní v průkazu MUC2. Architektonika žlázek s touto dysplazií je převážně tubulární, někde až viliformní. Cytologicky může vykazovat nízký nebo vysoký stupeň dysplazie.

U dysplazie bazálních krypt jsou jaderná a architektonická atypie omezeny pouze na bazální žlásky (krypty), zatímco v horních žlázkách a povrchovém epitelu sliznice je maturace zachována. Jedna studie prokázala u tohoto typu dysplazie overexpresi p53 [9].

Poslední typ – serrated dysplazie – je velmi raritní a morfologicky napodobuje serrated adenom u tlustého střeva. Při malém zvětšení je tzv. serrated tvar lumenálního povrchu krypt nápadný a cytoplazma silně eozinofilní, s hyperchromním, doutníkovitým jádrem. Tato jádra mohou být stratifikována.

Odlišení dysplazie nízkého stupně od reaktivní atypie epitelu, která bývá pozorována v okolí chronického zánětu, není pro histopatologa jednoduchým úkolem. Byly publikovány studie se zaměřením na imunohistochemické markery p53 a AMACR, které by měly pomoci v diferenciální diagnóze, avšak jejich specifita a senzitivita je velmi nízká. Pozitivita p53 byla prokázána také v regeneračním epitelu, stejně tak i mutace TP53, které byly detekovány u 1/3 pacientů s Barrettovým jícnem bez dysplastických změn. Dle jedné studie je exprese p53 v epitelu dysplazie nízkého stupně považována za horší prognostický faktor. Nicméně diferenciální diagnóza mezi reaktivní atypii a dysplazií nízkého stupně stále závisí na morfologickém zhodnocení. U reaktivní atypie jsou jádra kulatá až oválná, vezikulárního vzhledu s drobným jádérkem a minimální stratifikací, v okolí je nápadná zánětlivá celulizace. Směrem od místa zánětu pomalu vymizí reaktivní atypie, zatímco u dysplazie nízkého stupně je patrný ostrý přechod mezi normálními jádry a atypickými jádry, která jsou hyperchromní, oválná až doutníkovitá, se stratifikací jader.

Adenokarcinom vznikající v terénu Barrettova jícnu může být intramukózní nebo invadovat do submukózy. Jeho morfologickými znaky jsou splývání žlázek, přítomnost intraluminálních papil a kribriformní úprava s dilatací lumen, ve kterém se může nacházet nekrotický detritus, dále infiltrace lamina propria mucosae jak dysplastickými žlázkami, tak jednotlivými nádorovými buňkami. Dojde-li k invazi do submukózy, vzniká dezmoplazie stromatu se zánětlivou reakcí.

K přesnější diagnostice nám pomáhají i moderní endoskopické metody, jako např. narrow band imaging (NBI), autofluorescence (AFI) a endoskopie s vysokým

rozlišením (endoskopie s vysokým rozlišením – HRE) přispívají ke zlepšení makroskopické vizualizace patologicky suspektních oblastí a umožňují cílený odběr biopsie. V NBI modu jsou více patrné slizniční nerovnosti, patologická cévní kresba a vaskulární abnormality, které mohou svědčit pro dysplazii [15]. U dysplazie a karcinomu in situ je fluorescence snížena a je pozorován posun v proporci od zeleného k červenému světlu [16]. Dalším přínosem je nasazení plastického capu na konec endoskopu, pomocí kterého lze lépe prohlédnout jednotlivé metaplastické ostrůvky Barrettova jícnu, precizněji hodnotit cévní kresbu a slizniční nerovnosti a umožňuje lepší cílený odběr biopsií [17]. Podle některých studií mají metody HRE, NBI a AFI větší význam v diagnostice HGIN a EAC [16,18], u nichž úspěšnost dosahuje až 100 % oproti 61 % při použití standardní endoskopie [19]. U LGIN vykazuje NBI i AFI nízkou senzitivitu [16,20], přičemž právě diagnóza LGIN je u pacientů s BJ zásadní pro další intenzivní sledování.

Stefanová et al provedli analýzu shody diagnózy stanovené na základě biopstických vzorků a diagnózy na základě vyšetření endoskopického resektátu a dospěli k závěru, že diagnóza byla odlišná ve 42 % případů [21], k podobným výsledkům dospěli i jiní autoři [22]. Endoskopická resekce je vhodná u pacientů s viditelnými lézemi. Kromě určení diagnózy určí i hloubku invaze, angioinvasi apod, což pomůže v rozhodnutí, zda je endoskopická resekce dostačující či by měla následovat chirurgická léčba [23,24].

Rizikové faktory a prediktory adenokarcinomu jícnu Barrettův jícen

Barrettův jícen bývá označován za prekancerózu jícnu s výskytem 0,1–0,5 % pacientů/rok. Je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro adenokarcinom jícnu [25,26]. Ve švédské studii Lagergren et al prokázali závislost vzniku adenokarcinomu na frekvenci a stupni závažnosti refluxní choroby jícnu [27]. Na druhou stranu bylo zjištěno, že až 40 % pacientů s adenokarcinomem nemá žádné refluxní potíže [27]. Ačkoli se ukazuje, že chronický gastroezofageální reflux je nejvýznamnějším rizikovým faktorem adenokarcinomu jícnu, potlačení kyselosti se nejvíce efektivně v redukcí neoplastické progresu BJ. Potlačení nízkého pH v jícnu sice na jednu stranu inhibuje proliferaci, ale na druhou stranu vede k zestupu hladiny gastrinu, který stimuluje proliferaci BJ [28,29]. Bohužel ani chirurgická léčba refluxní choroby jícnu nedokáže účinně redukovat riziko progresu BJ do adenokarcinomu [30].

Endoskopické ukazatele

I když se zdá, že délka BJ může predikovat riziko progresu [31,32], není známa hranice délky BJ, která by znamenala vysoké riziko. K této problematice budou nutné ještě další studie. Přítomnost **nodularity** nebo viditelných endoskopických lézí u BJ s vysokým stupněm dysplazie koreluje se zvýšeným rizikem progresu do adenokarcinomu, resp. se již může jednat o nerozpoznaný

adenokarcinom, posléze diagnostikovaný v resekátu [33,34].

Stupeň dysplazie

Stupeň dysplazie je považován za základní ukazatel rizika progresu BJ do adenokarcinomu. Nedávná metaanalýza uvádí, že roční míra progresu do adenokarcinomu u nízké dysplazie byla 16,98/1 000 ve srovnání s 5,98/1 000 pacientů bez dysplazie [35]. Jak již bylo řečeno, problémem je malá shoda mezi patologií při stanovování dysplazie nízkého stupně. Stručně řečeno, stupeň dysplazie je nedokonalým, ale snad nejpoužívanějším ukazatelem rizika stratifikace u BJ.

Body mass index

Dvě metaanalýzy studovaly vztah mezi nadváhou (BMI 25–30 kg/m²) a obezitou (BMI > 30 kg/m²) a adenokarcinomem jícnu. Bylo zjištěno, že riziko u těchto osob je 2–3násobné a s rostoucím BMI se dále zvyšuje [36–39]. Vliv tělního tuku na progresi BJ může být dán abdominální tukovou tkání, která je metabolicky aktivní – vytváří prozánětlivé cytokiny [40].

Infekce *Helicobacter pylori*

Infekce *Helicobacter pylori* se ukázala být protektivním faktorem pro vznik adenokarcinomu jícnu, ale zároveň i rizikovým faktorem pro spinocelulární karcinom jícnu [40,41]. Protektivní účinek se vysvětloval tím, že infekce vede ke snížení sekrece žaludeční kyseliny, a tak dochází ke snížení intenzity gastroezofageálního refluxu [42]. To však bylo posléze zpochybněno studií, která vyloučila mechanismus navození atrofie a snížení kyselé sekrece infekcí *Helicobacter pylori* [40]. *Helicobacter pylori* může snížit tvorbu grelinu, který je produkován buňkami žaludeční sliznice a zvyšuje chuť k jídlu. Díky tomu dochází k menšímu nárůstu obezity, která je rizikovým faktorem pro vznik adenokarcinomu jícnu [43].

Další možné rizikové faktory

Hiátová hernie usnadňuje gastroezofageální reflux, a tím zhoršuje refluxní chorobu jícnu [44] a přispívá tak ke 2–6násobnému riziku adenokarcinomu jícnu [45]. Zdá se, že délka hiátové hernie koreluje s rizikem progresu do adenokarcinomu u BJ [32,46].

Vliv **kouření** na vznik adenokarcinomu jícnu je mnohem menší než na spinocelulární karcinom jícnu, přesto některé studie prokázaly vyšší výskyt adenokarcinomu jícnu u kuřáků v porovnání s nekuřáky [47–52]. Bylo potvrzeno, že riziko narůstá s délkou a intenzitou kouření [53]. Na druhou stranu další práce toto signifikantně neprokázaly [54,55].

Nejsou jasné důkazy, že by vyšší věk byl rizikovým faktorem progresu BJ do těžké dysplazie nebo adenokarcinomu [56].

Nedávné přehledy napovídají, že incidence adenokarcinomu jícnu je **2krát vyšší u mužů** než u žen [54,57,58].

Potrava a výživové doplňky – některé studie udávají vyšší výskyt adenokarcinomu jícnu při vysokotučných

dietách [55] a nižší při příjmu ovoce a zeleniny [59], ale žádná z nich nepoužila kontrolní skupinu s BJ. Další práce ukazuje na pozitivní vliv multivitaminů, vitamínu C a E [60]. Studie prokázaly, že pravidelný příjem ovoce a zeleniny vedl ke snížení rizika karcinomu jícnu [61–64].

Vztah profese – např. dělníků vystavených azbestu nebo cementovému prachu a adenokarcinomu jícnu je velmi slabý [65–67].

Při achalazii jícnu dochází k měštnání potravy v jícnu a vzniku zánětu, což vede k vyššímu riziku vzniku nádoru jícnu [68]. 10násobně zvýšené riziko pro oba histologické typy karcinomu jícnu u pacientů s achalazií popisuje švédská kohortová studie [69].

Řada epidemiologických studií našla inverzní vztah mezi užíváním **aspirinu a jiných nesteroidních protizánětlivých léků** a rizikem vzniku obou typů karcinomu jícnu. Častější užívání těchto léků snižuje toto riziko asi o 40 % [70]. Studie publikovaná v roce 2010 ukázala, že po 20letém užívání 75 mg acetylsalicylové kyseliny dosahuje snížení rizika karcinomu jícnu 60 % [71].

Adenokarcinom jícnu je převažujícím typem karcinomu jícnu v západních zemích s vysokou **socioekonomickou úrovní**, je spojen s vysokým BMI a s kardiovaskulárními rizikovými faktory [72].

Biomarkery předpovědi u Barrettova jícnu

Progrese intestinální metaplasie do ezofageálního adenokarcinomu (EA) u pacientů s Barrettovým jícnem a přechod mezi jednotlivými grady je asociován s akumulací genetických a epigenetických alterací v tumor-supresorových genech (např. *CDKN2A*, *p53*) a protoonkogenech (*ERBB2*, *c-MYC*). Tyto změny umožňují nekontrolovatelnou proliferaci, rezistenci buněk k apoptóze a schopnost invaze nádorových buněk [73–76]. Co je spouštěčem přechodu z BJ do EA a tedy vlastním mechanismem kancerogeneze, však není dosud známo a je předmětem intenzivního výzkumu. Byla objevena řada potencionálních biomarkerů, které by mohly pomoci určit stupeň dysplazie a stanovit tak přesnější riziko možného vývoje rakoviny, prognózu a případně predikovat léčbu, nicméně žádný z nich prozatím nenašel rutinní uplatnění v běžné klinické praxi [77].

Jako jeden ze slibných biomarkerů se jeví gen *CDKN2A* (*p16* v oblasti 9p21). Tento tumor-supresorový gen blokuje fosforylaci RB1 proteinu a inhibuje tak postup buňky buněčným cyklem. Hypermetylace promotoru tohoto genu kombinovaná se ztrátou heterozygosity 9p21 vede k inaktivaci tohoto genu a je považována za časnou událost kancerogeneze. Předpokládá se, že postupně dochází k dalším změnám, jako je inaktivace genu *p53* delecí nebo mutací, tím dojde k deregulaci buněčného růstu, klonální expanzi a vývoji dysplazie [78]. Gen *p53* může být inhibován také produktem protoonkogenu *MDM2*. Ten se přesně váže a formuje do komplexu s *p53* a inaktivuje jej [79,80]. Změny v těchto genech jsou asociovány s progresí BJ do EA [81].

Gen *p16* je spolu s geny *c-MYC*, *ERBB2* a *ZNF217* součástí sondy pro fluorescenční hybridizaci in situ (FISH)

firmy Abbott Molecular. FISH je molekulárně-cytogenetická metoda, která umožňuje detekovat delecce, amplifikace genů či aneuploidie přímo v jádrech buněk. Metodu FISH je možno použít na různých typech preparátů; v molekulární patologii se nejčastěji používají řezy z tkání fixovaných ve formalínu a zalitých v parafrínu. Je ale možno ji také aplikovat na cytologické preparáty nebo tzv. brush cytologie [82]. Ztráta funkce genu *p16* ať už delecí nebo hypermetylací je pozorována u intestinální metaplazie či low-grade dysplazie [83]. Amplifikace genu *ERBB2* je považována za nepříznivý prognostický faktor, naznačuje progresi onemocnění a nachází se většinou u pacientů s high-grade dysplazií a EA stejně jako amplifikace genu *c-myc* [84]. Kromě toho, že má amplifikace genu *ERBB2* (*Her2-neu*) prognostický význam, je také prediktivním markerem pro užití cílené biologické léčby, jako je trastuzumab (Herceptin) [85]. Pomocí této metody je tedy možné vytipovat pacienty s vyšším rizikem vzniku EA, případně upřesnit grade BJ, prognózu a v některých případech také predikovat léčbu.

Do popředí zájmu se tak jako u celé řady dalších malignit i v případě BJ dostává studium miRNA. miRNA je skupina malých nekódujících RNA o délce 18–25 nukleotidů, které se mohou vázat do regulačních oblastí mRNA a inhibovat tak translaci, tedy přepis příslušného genu. Abnormální exprese různých typů miRNA je pozorována u všech solidních nádorů i hematologických malignit [86]. U BJ je v současné době studováno např. využití kombinace exprese miRNA-192, miRNA-196a a miRNA-203 jako znaku možné progresi onemocnění [87]. Zároveň je miRNA-203 jedním z dalších možných terapeutických cílů [88].

Molekulární genetika hraje stále důležitější roli v diagnostice celé řady nádorových onemocnění a prekursorových lézí včetně BJ – hledají se neefektivnější možné kombinace potenciálních biomarkerů, díky kterým by bylo možné včas zachytit progresi onemocnění, které by predikovaly terapeutickou odpověď a hledají se potenciální terapeutické cíle pro případnou biologickou léčbu.

Literatura

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38(150): 175–182.
- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8(2): 87–101.
- Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(5): 826–835.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni jr. JF Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10): 2049–2453.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365(15): 1375–1383.
- Martínek J, Beneš M, Brandtl P et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2008; 40(9): 711–716.
- Voltaggio L, Montgomery EA, Lam-Himlin D. A clinical and histopathologic focus on Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(10): 1249–1260.
- Shepherd NA, Warren BF et al (eds). *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 5th ed. Wiley-Blackwell: Hoboken (NJ) 2013. ISBN 978-1-4051-9943-8.
- Lisovsky M, Srivastava A. Barrett Esophagus: Evolving Concepts in Diagnosis and Neoplastic Progression. *Surgical Pathology Clinics* 2013; 6(3): 475–496.
- Řešení Barrettova jícnu. *Lékařské listy* 2010; 11 (Suppl). Dostupné on-line: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/reseni-barrettova-jicnu-452135>>.
- Montgomery EA, Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Mucosa, Volume 2: Neoplastic. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 2012. ISBN 9781451109597.
- Curvers WL, Kate FJ, Krishnadath KK et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1523–1530.
- Pech O, Vieth M, Schmitz D et al. Conclusion from the histological diagnosis of low-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(6): 682–688.
- Phoa KN, van Vilsteren RE, Pouw BL et al. Surveillance vs RFA for Barrett's esophagus with confirmed low grade dysplasia: a European multicenter randomized controlled trial. *DDW 2013*, abstract No. 1004.
- Hamamoto Y, Endo T, Noshio K et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004; 39(1): 14–20.
- Stefanová M, Zavoral M, Závada F et al. Přínos autofluorescence v diagnostice lehké intraepiteliální neoplazie u pacientů s Barrettovým jícnem. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(5): 249–254.
- Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1106–1114.
- Mannath JJ, Subramanian V, Hawkey CJ et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42(5): 351–359.
- Kara MA, Bergman JJ. Autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2006; 38(6): 627–631.
- Wang KK, Okoro N, Prasad G et al. Endoscopic evaluation and advanced imaging of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21(1): 39–51.
- Stefanová M, Tučková I, Malušková J et al. Biopsie nejsou dostatečné pro přesnou diagnostiku neoplazie u pacientů s Barrettovým jícnem. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(4): 264–270.
- Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(1): 114–118.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 1084–1091.
- Eli C, May A, Gossner L et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118(4): 670–677.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900–1920.
- Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(4): 488–498.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 825–831.

28. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin Invest* 1996; 98(9): 2120–2128.
29. Haigh CR, Attwood SE, Thompson DG et al. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasia through activation of the CCK2 receptor. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 615–625.
30. Chang EY, Morris CD, Seltman AK et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246(1): 11–21.
31. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12): 3420–3426.
32. Weston AP, Sharma P, Mathur S et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1657–1666.
33. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1630–1639.
34. Montgomery E, Bronner MP, Greenson JK et al. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1): 27–31.
35. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 502–513.
36. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143(3): 199–211.
37. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(5): 872–878.
38. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(2): 292–300.
39. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 403–411.
40. Ye W, Held M, Lagergren J et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 388–396.
41. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P et al. Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology* 2010; 139(1): 73–83.
42. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58(4): 588–590.
43. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; 57(2): 173–180.
44. Lukáš K. Je hiátová hernie synonymem pro refluxní chorobu jícnu? Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2004; 58(3): 110–115.
45. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC et al. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38(1): 27–57.
46. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1930–1936.
47. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993; 72(4): 1155–1158.
48. Gray MR, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett's columnar lined oesophagus. *Gut* 1993; 34(6): 727–731.
49. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of oesophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12): 1424–1433.
50. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(8): 721–732.
51. Veugelaers PJ, Porter GA, Guernsey DL et al. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006; 19(5): 321–328.
52. Chen Z, Yang G, Zhou M et al. Body mass index and mortality from ischaemic heart disease in a lean population: 10 year prospective study of 220,000 adult men. *Int J Epidemiol* 2006; 35(1): 141–150.
53. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(17): 1277–1284.
54. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK, Martin IG. Characteristics of patients with columnar-lined Barrett's esophagus and risk factors for progression to esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11(43): 6807–6814.
55. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1930–1936.
56. Prasad GA, Bansal A, Sharma P et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(7): 1490–1502.
57. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168(3): 237–249.
58. de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1421–1429.
59. Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(9): 759–768.
60. Dong LM, Kristal AR, Peters U et al. Dietary supplement use and risk of neoplastic progression in esophageal adenocarcinoma: a prospective study. *Nutr Cancer* 2008; 60(1): 39–48.
61. Guo W, Blot WJ, Li JY et al. A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int J Epidemiol* 1994; 23(3): 444–450.
62. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* 2006; 118(10): 2559–2566.
63. Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* 2008; 19(10): 1161–1170.
64. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl 3): S559–S569.
65. Jansson C, Johansson AL, Bergdahl IA et al. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers. *Cancer Causes Control* 2005; 16(6): 755–764.
66. Engel LS, Vaughan TL, Gammon MD et al. Occupation and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Ind Med* 2002; 42(1): 11–22.
67. Jansson C, Jeding K, Lagergren J. Job strain and risk of esophageal and cardia cancers. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(6): 473–475.
68. Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H et al. Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; (243): 7–10.
69. Zendejdel K, Nyrén O, Edberg A et al. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 57–61.
70. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124(1): 47–56.
71. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9754): 1741–1750.

72. Smith M, Zhou M, Whitlock G et al. Esophageal cancer and body mass index: results from a prospective study of 220,000 men in China and a meta-analysis of published studies. *Int J Cancer* 2008; 122(7): 1604–1610.
73. Krishnadath KK, Hugo WT, van Blankenstein M et al. Accumulation of Genetic Abnormalities during neoplastic Progression in Barrett's Esophagus. *Cancer Res* 1995; 55(9): 1971–1976.
74. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol* 1999; 154(4): 965–973.
75. Maley CC, Galipeau PC, Li X et al. Selectively advantageous mutations and hitchhikers in neoplasms: p16 lesions are selected in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2004; 64(10): 3414–3427.
76. Rauser S, Weis R, Braselmann H et al. Significance of HER2 low-level copy gain in Barrett's cancer: implications for fluorescence in situ hybridization testing in tissues. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17): 5115–5123.
77. Illig R, Klierer E, Kiesslich T et al. GERD-Barrett-Adenocarcinoma: Do We Have Suitable Prognostic and Predictive Molecular Markers? *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 643084.
78. Brankley SM, Fritcher EG, Smyrk TC et al. Fluorescence in situ hybridization mapping of esophagectomy specimens from patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43(2): 172–179.
79. Saito H, Tsujitani S, Oka S et al. The expression of murine double minute 2 is a favorable prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma without p53 protein accumulation. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5): 450–456.
80. Sanjeev S, Shaomeng W. Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction to reactivate p53 function: a novel approach for cancer therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 223–241.
81. Ellsworth E, Jackson SA, Thakkar SJ et al. Correlation of the presence and extent of loss of heterozygosity mutations with histological classifications of Barrett's esophagus. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 181. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1186/1471-230X-12-181>>.
82. Rygiel AM, van Baal JWPM, Milano F et al. Efficient automated assessment of genetic abnormalities detected by fluorescence in situ hybridization on brush cytology in a Barrett esophagus surveillance population. *Cancer* 2007; 109(10): 1980–1988.
83. Bian YS, Osterheld MC, Fontollet C et al. p16 inactivation by methylation of the CDKN2A promoter occurs early during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 1113–1121.
84. Brankley SM, Fritcher EG, Smyrk TC et al. Fluorescence in situ hybridization mapping of esophagectomy specimens from patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43(2): 172–179.
85. Croxtall JD, McKeage K. Trastuzumab: in HER2-positive metastatic gastric cancer. *Drugs* 2010; 70(17): 2259–2267.
86. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med* 2009; 60: 167–179.
87. Luzna P, Gregar J, Ueberall I et al. Changes of microRNAs-192,196a and 203 correlate with Barrett's esophagus diagnosis and its progression compared to normal healthy individuals. *Diagn Pathol* 2011; 6: 114. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1186/1746-1596-6-114>>.
88. Saini S, Majid S, Yamamura S et al. Regulatory role of miR-203 in prostate cancer progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2011; 17(16): 5287–5298.

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D.

✉ pavel.svoboda@fno.cz

Interní klinika LF OU a FN, Ostrava-Poruba

www.fno.cz

Doručeno do redakce: 18. 12. 2013

Přijato po recenzi: 18. 3. 2014