

Dijagnostički pristup i liječenje Barretovog jednjaka

Pecotić, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:794006>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Tihana Pecotić

**Dijagnostički pristup i liječenje
Barretovog jednjaka**



DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za gastroenterologiju, Kliničke bolnice Merkur pod mentorstvom prof. dr. sc. Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

GERB gastroezofagealna refluksna bolest

BE Barretov jednjak

EAC *esophageal adenocarcinoma*, adenokarcinom jednjaka

HGD *high grade displasia*, displazija visokog stupnja

LGD *low-grade displasia*, displazija niskog stupnja

ROS *reactive oxygen species*, reaktivni kisikovi radikali

EMT epitelno mezenhimalna tranzicija

ACG *American College of Gastroenterology*, Američko gastroenterološko društvo

HD-WLE *high-definition white-light endoscopy*, visokorezolucijski endoskop s bijelim svjetlom

IM intestinalna metaplazija

GI gastrointestinalno

IPP inhibitor protonske pumpe

PHD patohistološka dijagnoza

NSAID *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni lijekovi

ASK acetilsalicilna kiselina

ER endoskopska resekcija

EMR endoskopska mukozna resekcija

ESD endoskopska submukozna disekcija

RFA radiofrekventna ablacija

APC *argon plasma coagulation*, koagulacija argoskom plazmom

PTD *photodynamic therapy*, fotodinamska terapija

ER-CAP *endoscopic resection with cap*, endoskopska resekcija s kapičom

MBM *multiband mucosectomy*, multiband mukosketomija

ESGE *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, Europsko društvo endoskopije gastrointestinalnog sustava

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	1
3. ETIOPATOGENEZA BARRETOVOG JEDNJAKA.....	2
4. KLINIČKA SLIKA BARRETOVOG JEDNJAKA.....	3
5. DIJAGNOSTIKA BARRETOVOG JEDNJAKA	3
6. TERAPIJA BARRETOVOG JEDNJAKA	6
6.1. FARMAKOTERAPIJA	6
6.2. ENDOSKOPSKA TERAPIJA	7
6.2.1. Endoskopska resekcija.....	8
6.2.2. Endoskopska ablacija.....	11
6.3. KIRURŠKO LIJEČENJE	14
7. ZAKLJUČAK	15
8. ZAHVALE.....	16
9. POPIS LITERATURE:	17
10. ŽIVOTOPIS	35

SAŽETAK
Tihana Pecotić

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE BARRETOVOG JEDNJAKA

Barretov jednjak (BE) je patohistološka dijagnoza koja označava metaplaziju višeslojnog pločastog epitela u cilindrični epitel s vrčastim stanicama. Javlja se kao komplikacija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB). BE se smatra prekancerom jer postoji rizik od progresije u adenokarcinom jednjaka (EAC). BE nalazimo u 5 do 15% simptomatskih bolesnika sa GERB-om te u 1,3 do 1,6% opće populacije. Glavni rizični čimbenici za razvijanje BE-a su: učestalost i duljina trajanja simptoma GERB-a, konzumiranje duhana, centralna pretilost i hijatalna hernija. Prevalencija je povezana sa starijom dobi, muškim spolom i bijelom rasom. Godišnji rizik od progresije u EAC iznosi 0,12%, dok 5-godišnje preživljenje je vrlo loše te ne prelazi 20%. Danas najprihvaćenija teorija nastanka BE je da se oštećeni višeslojni pločasti epitel zamjenjuje sa progenitornim stanicama gastroezofagealnog spoja koje proliferiraju, prolaze epitelno mezenhimalnu tranziciju (EMT) i migriraju proksimalno u jednjak. Metaplazija ne uzrokuje kliničke simptome, većina pacijenata javlja se liječniku zbog simptoma povezanih sa GERB-om. Dijagnoza BE-a se postavlja kada su zadovoljena dva kriterija: endoskopski nalaz cilindričnog epitela od barem 1cm duljine u distalnom dijelu jednjaka i patohistološka potvrda intestinalne metaplazije s vrčastim stanicama iz tog uzorka. Metoda izbora za dijagnozu i praćenje je visokorezolucijski endoskop s bijelim svijetlom (HD-WLE) pomoću kojeg određujemo veličinu segmenta BE-a prema validiranim Praškim C&M kriterijima. Zbog varijabilne raspodjele vrčastih stanica unutar BE, uveden je Seattle protokol koji podrazumijeva uzimanje uzoraka za biopsiju svakih 1-2 cm u četiri kvadranta uz ciljne biopsije na makroskopskim vidljivim dijelovima sluznice. U liječenju BE-a koristi se farmakoterapija IPP-om, endoskopsko te kirurško liječenje. Endoskopsko liječenje uključuje resekciju suspektne sluznice i ablaciju preostale sluznice BE-a. Kirurško liječenje ezofagektomijom, koja je popraćena sa značajnim mortalitetom i morbiditetom, je indicirano samo u slučaju submukozne invazije.

Ključne riječi: gastroezofagealna refluksna bolest, Barretov jednjak, displazija, endoskopska terapija, ezofagektomija

SUMMARY

Tihana Pecotić

DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS

Barrett's esophagus (BE) is a pathohistological diagnosis in which metaplastic columnar epithelium replaces the stratified squamous epithelium and occurs as a complication of gastroesophageal reflux disease (GERD). BE is considered a precancerous condition because of the risk of developing esophageal adenocarcinoma (EAC). BE is found in 5% to 15% of symptomatic GERD patients and in 1.3% to 1.6% of the general population. The main risk factors for developing BE are: frequency and duration of GERD symptoms, tobacco use, central obesity, and hiatal hernia. Prevalence is associated with older age, male gender, and white race. The annual risk of progression to EAC is 0.12%, while the 5-year survival rate is very low and does not exceed 20%. The most accepted theory of the development of BE is that the damaged multilayered squamous epithelium is replaced by gastroesophageal transition progenitor cells, which proliferate, undergo epithelial-mesenchymal transition (EMT), and migrate proximally into the esophagus. Metaplasia does not cause clinical symptoms, and most patients seek medical attention for GERD-related symptoms. The diagnosis BE is made when two criteria are met: endoscopic finding of a cylindrical epithelium at least 1 cm long in the distal part of the esophagus and pathohistologic evidence of intestinal metaplasia with goblet cells from this specimen. For diagnosis and follow-up we use the high-resolution white-light endoscope (HD-WLE), with which we determine the size of the segment BE according to the validated Prague C&M criteria. Due to the variable distribution of goblet cells within BE, we adopted the Seattle protocol of taking biopsy samples every 1-2 cm in four quadrants with targeted biopsies at macroscopically visible parts of the mucosa. Treatment of BE includes pharmacotherapy with PPI, endoscopic therapy, and surgery. Endoscopic treatment consists of resection of the suspicious mucosa and ablation of the remaining BE mucosa. Surgical treatment with esophagectomy is indicated only in cases of submucosal invasion, as it is associated with significant mortality and morbidity.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, dysplasia, endoscopic therapy, esophagectomy

1. UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je stanje uzrokovano povratom želučanog i/ili duodenalnog sadržaja u jednjak(1). U zapadnim zemljama spada u jednu od najčešćih bolesti gdje zahvaća i do 26% populacije(2). Nastanak GERB-a uvjetovan je inkompetentnom antirefluksnom barijerom koju čini pravilna funkcija donjeg jednjačnog sfinktera, regenerativna sposobnost sluznice i slina(3). Kronični refluks ili teži oblici bolesti mogu dovesti do komplikacija poput ezofagitisa i Barretovog jednjaka (BE). Barretov jednjak je patohistološka dijagnoza koja označava metaplaziju višeslojnog pločastog epitela u cilindrični epitel s vrčastim stanicama(3,4). Smatra se prekanceroznom promjenom jer postoji rizik od razvoja adenokarcinoma jednjaka (EAC)(4). Osobe koje su u rizičnoj skupini važno je redovito kontrolirati zbog postojećeg rizika od maligne promjene.

2. EPIDEMIOLOGIJA

GERB je vrlo česta bolest sa stopom prevalencije u rasponu od 8-40% u cijelom svijetu(5). BE nalazimo u 1,3 do 1,6% opće populacije i 5 do 15% simptomatskih bolesnika s GERB-om koji su podvrgnuti endoskopskom pregledu(5). Učestalost GERB-a i BE značajno se povećavala tijekom posljednja četiri desetljeća, dok se povećanje adenokarcinoma jednjaka (EAC) procjenjuje za čak 600%(5,6). Treba uzeti u obzir da se te brojke mogu djelomično pripisati povećanju broja endoskopskih pregleda, što je ujedno i pokazatelj koliko je potrebno uvesti novije i učinkovitije smjernice u zbrinjavanju BE-a(5).

Glavni rizični čimbenici za razvijanje BE-a su učestalost i duljina trajanja simptoma GERB-a(10). Prevalencija BE-a je povezana sa starijom dobi i spolom, pri čemu je 2-3 puta češća u muškaraca nego u žena(7). Drugi rizični faktori su konzumiranje duhana, centralna pretilost i hijatalna hernija(7). Pokazalo se da dijagnoza BE-a najčešća u pripadnika bijele rase dok je čak do 4 puta rjeđa kod pripadnika crne rase.(7). Istraživanja su pokazala da alkohol i infekcija sa bakterijom *Helicobacter pylori* neovisno umanjuju rizik za nastanak BE(11,12).

Više od 95% posto pacijenata sa BE neće razviti EAC, no međutim, BE je ujedno i najvažniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma pri čemu godišnji rizik za progresiju iznosi 0,12%(5,7). Petogodišnje preživljenje pacijenata kojima je dijagnosticiran EAC je vrlo loše te ne prelazi 20%(6). Značajno bolje 5-godišnje stope od preko 80% preživljenja ostvaruju se u bolesnika sa dijagnosticiranim T1 EAC-om (tretirani endoskopski ili kirurški)(8). Rizik od razvoja EAC-a iznosi 7% godišnje u onih s displazijom visokog stupnja (HGD) i 0,7% godišnje u onih s displazijom niskog stupnja (LGD)(9,10).

3. ETIOPATOGENEZA BARRETOVOG JEDNJAKA

Barretov jednjak nastaje kao posljedica kroničnog oštećenja sluznice jednjaka zbog prisutstva GERB-a(11). Metaplazija označava zamjenu jedne vrste zrelih diferenciranih stanica u nekom tkivu sa drugom vrstom zrelih diferenciranih stanica koje inače ne nalazimo u tom tkivu(12). Tipično se javlja kao reakcija na neki čimbenik koji uzrokuje oštećenje i upalu tkiva kroz dulje vrijeme(13). Općenito se može reći da je metaplazija prekursor displazije niskog stupnja (*engl.* low-grade) koja može nadalje progerirati u displaziju visokog stupnja (*engl.* high-grade) i karcinom(13). Inicijalno razvijanje metaplazije nazivamo i adaptivnom fazom, u kojoj se sluznica prilagođava na štetne okolišne čimbenike(13). Onkogenom fazom nazivamo progresiju metaplazije u displaziju(13). U slučaju Barretovog jednjaka, mješavina želučane kiseline i žuči kroz dulje vrijeme uzrokuje oštećenje sluznice, upalu, oksidativni stres stanica i produkciju reaktivnih kisikovih radikala (ROS)(14–18). Dugotrajna upala i izlaganje sluznice ROS-u rezultira oštećenjem staničnih proteina, lipida, mitohondrija i DNA(14–18). Posljedice na stanicu su disfunkcionalni mitohondriji, promijenjena ekspresija gena i indukcija metaplazije(19). Cilindrične stanice nastale metaplazijom su otpornije na kiseli pH od stanica višeslojnog pločastog epitela(20). Postoji nekoliko teorija o podrijetlu stanica BE-a i patogenezi(11). Međutim, danas je najprihvaćenija teorija da se oštećeni višeslojni pločasti epitel zamjenjuje u procesu zacjeljivanja u kojem progenitorne stanice gastroezofagealne spojnice proliferiraju, prolaze epitelno-mezenhimalnu tranziciju (EMT) i migriraju proksimalno u jednjak(20). EMT je proces u kojem epitelne stanice prelaze u stanice sa mezehnhimalnim obilježjima sa mogućnošću migriranja.

Ključni je faktor u procesu zacjeljivanja jer omogućuje reepitelizaciju rane(20). Potrebno je provesti daljnja istraživanja u vidu rasvjetljavanja točnih mehanizama nastanka Barretovog jednjaka pomoću kojih bi se mogle napraviti učinkovitije strategije prevencije i dijagnostike(20).

4. KLINIČKA SLIKA BARRETOVOG JEDNJAKA

Metaplazija sama po sebi ne uzrokuje kliničke simptome(21). Većina pacijenata sa BE se javlja liječniku zbog simptoma povezanih sa GERB-om, dok 25% nema nikakve znakove bolesti(5,22,23). Općenito, težina simptoma GERBa ne korelira sa stupnjem displazije čime je značajno otežana pravovremena dijagnostika i terapijska intervencija(22).

Simptome GERB-a dijelimo na tipične i atipične. U tipične simptome spadaju žgaravica i regurgitacija kiseline koji se obično pogoršavaju neposredno nakon jela(5). Atipični simptomi se javljaju nešto rjeđe i uključuju: globus senzaciju, stenokardiju, promuklosti, kronični kašalj, iritaciju grla i poremećaj sna(24).

Alarmantni simptomi poput disfagije, odinofagije, neobjašnjivog gubitka težine, hematemeze i melene zahtijevaju hitnu dijagnostičku obradu kako bi se isključio malignitet(25).

5. DIJAGNOSTIKA BARRETOVOG JEDNJAKA

Prema smjernicama Američkog društva za gastroenterologiju (ACG) dijagnoza BE zahtijeva da su zadovoljena oba kriterija, endoskopski nalaz cilindričnog epitela od barem 1 cm duljine u distalnom dijelu jednjaka i patohistološku potvrdu intestinalne metaplazije s vrčastim stanicama iz tog uzorka(21,26).

Postupak evaluacije endoskopom započinje napuhivanjem jednjaka zrakom nakon čega slijedi ispiranje stijenke vodom kako bi se uklonila sva sluz, što pridonosi boljem pregledu sluznice i manjoj vjerojatnosti previda suptilnih abnormalnosti sluznice(27).

Ono što svaki endoskopičar mora identificirati su Z-linija i gastroezofagealna spojnica(21). Cilindrični epitel je crvenkaste boje i baršunaste teksture, dok višeslojni pločasti epitel jednjaka je blijedoružičaste „boje lososa“ uz sjajnu teksturu(21). Zbog razlike izgleda i teksture na njihovom spoju tvori se vidljiva linija koju nazivamo Z-linijom(21). Gastroezofagealna spojnica je zamišljena linija na kojoj jednjak završava, a želudac počinje(21). Definiramo je kao razinu najproksimalnijeg opsega želučanog nabora(21). Za vrijeme evaluacije gastroezofagealne spojnice važno ispuhati zrak iz jednjaka jer u suprotnom želučani nabori se poravnaju čime se otežava vizualizacija(27).

Koristeći bijelo svjetlo, endoskop treba pažljivo izvlačiti kako bi se detaljno pregledala sluznica i odredio opseg BE prema validiranim Praškim C&M kriterijima(28). Prvo treba locirati gastroezofagealnu spojnicu i zabilježiti dubinu na kojoj se nalazi(21). Zatim se endoskop lagano povlači prema proksimalno dok se istodobno nastoji utvrditi postoji li prebačaj sluznice iznad gastroezofagealnog spoja(21). Ukoliko postoji, valja izmjeriti dubinu na kojoj se nalazi najproksimalniji produžetak promijenjene sluznice gdje se cirkumferentno (slovo C) prostire u punom opsegu jednjaka(21). Nakon toga se određuje dubina na kojoj se nalazi maksimalni prebačaj (slovo M) sluznice tzv. „jezičak“(21). Dužina segmenta se dobiva oduzimanjem dubine C i M od dubine gastroezofagealnog spoja(29). Ukoliko je segment veći od 3 cm nazivamo ga dugim BE, ako je manji od 3 cm nazivamo ga kratkim BE(30). Praški kriteriji imaju dobru pouzdanost među promatračima za BE koji zahvaća >1 cm distalnog jednjaka, za manje od te dužine se ne preporučuju(26).

Obzirom da se klasična endoskopija nije pokazala zadovoljavajućom u dijagnostici, razvijene su različite tehnike endoskopskog snimanja kako bi se poboljšala vizualizacija sluznice jednjaka(9,31). Napredne tehnike snimanja poput endoskopije s povećanjem, optičke koherentne tomografije, elektronske kromoendoskopije i autofluorescentne endoskopije su korisne, ali općenito se ne preporučuju. Prema preporukama ACG-a, trenutna metoda izbora za dijagnozu i praćenje je visokorezolucijski endoskop s bijelim svijetlom (HD-WLE) (26).

Raspodjela vrčastih stanica unutar BE može biti nejednaka što može dovesti do lažno negativne dijagnoze, posebice kod onih sa kratkim segmentom(26). Da bi se to spriječilo, uveden je Seattle protokol koji podrazumijeva uzimanje uzoraka za biopsiju svakih 1-2 cm u četiri kvadranta uz ciljne biopsije na makroskopski vidljivim

promjenama sluznice(27). Zbog minimaliziranja krvarenja, uzimanje uzoraka kreće od vrha želučanih nabora pomičući se gore do najproksimalnijeg segmenta BE(27). Preporuka je da se posebno obrati pozornost na područje između 12 i 6 sati u endoskopskom prikazu jer je nekoliko studija pokazalo da se rani karcinom u BE najčešće nalazi u desnoj hemisferi jednjaka, s najvećom stopom u kvadrantu od 12 do 3 sata(32,33).

Histološki nalaz biopsije može biti pozitivan ili negativan za intestinalnu metaplaziju (IM). U slučaju negativnog nalaza, prema ACG algoritmu, indicirana je ponovna endoskopija sa biopsijom za 1 do 2 godine(26). U slučaju pozitivnog nalaza na IM, dalje koristimo Bečku klasifikaciju za ezofagealne neoplazije koja ih dijeli u 5 kategorija: 1. bez displazije 2. neodređeno za displaziju 3. displazija niskog stupnja (LGD) 4. displazija visokog stupnja (HGD) 5. invazivni karcinom(26). Displazija je karakterizirana poremećajem arhitekture stanice u vidu gubitka nuklearnog polariteta i pleomorfnog izgleda stanice. Svaku dijagnozu displazije (i onu neodređenu) treba potvrditi drugi patolog specijaliziran za gastrointestinalnu (GI) histopatologiju zbog visokog stupnja varijabilnosti između promatrača(34).

Razliku između HGD i invazivnog karcinoma može biti teško za utvrditi jer dijelom ovisi o veličini, dubini, lokaciji i broju biopsija. Kod HGD-a ne postoji invazija izvan epitelne bazalne membrane.

Nedisplastični BE je karakteriziran jednostavnim cilindričnim epitelom sa homogenim jezgrama koje su raspoređene blizu bazalne membrane. Kod nedisplastičnog BE sa kratkim segmentom endoskopiju treba ponoviti za 5 godina, a kod dugog segmenta za 3 godine(26).

Kada je potvrđen nalaz biopsije koji je neodređen na displaziju, indicirana je terapija inhibitorom protonske pumpe (IPP) (npr. 2x40mg omeprazola) uz ponavljanje endoskopije i biopsije u roku od 6 mjeseci(26).

Kod pacijenata sa potvrđenom LGD, endoskopija se ponavlja nakon 6 mjeseci i 1 godinu nakon dijagnoze, a zatim jedanput godišnje(26).

Kod dijagnoze HGD-a i invazivnog karcinoma se odmah terapijski intervenira te nije preporučeno inicijalno praćenje(26).

6. TERAPIJA BARRETOVOG JEDNJAKA

Jednom kada je dijagnoza BE-a potvrđena, daljnje postupanje ovisi o stupnju displazije nađenom na patohistološkoj analizi (PHD) bioptičkih uzoraka(9). U liječenju BE-a koristi se farmakoterapija, endoskopsko te kirurško liječenje.

6.1. FARMAKOTERAPIJA

Temelj farmakološkog liječenja BE-a su IPP(26). Pretkliničke (temeljene na biomarkerima) i opservacijske studije su pokazale da IPP mogu spriječiti neoplastičnu progresiju i razvitak adenokarcinoma(35–37). Po nekim istraživanjima to smanjenje rizika od HGD ili EAC-a iznosi čak 71% (37). Ujedno većina pacijenata sa BE ima simptome GERB-a ili endoskopski dokazani refluksni ezofagitis pri čemu je dodatno opravdano propisivanje IPP-a(38). Prema istraživanju nema dokaza da dvostruka dnevna doza je učinkovitija u prevenciji progresije u EAC od jednostruke(26). Druga istraživanja su proučavala povezanost dugotrajnog uzimanja IPP-a sa nuspojavama poput: demencije, pneumonije, kardiovaskularnim događajima, kroničnim zatajenjem bubrene funkcije, frakturama kostiju, smrtima povezanih sa infekcijom *Clostridium difficile*, anemijom, infekcijskim enteritisom i općenito povećanom smrtnošću(39,40). Rezultati nisu pokazali uzročno posljedičnu vezu između IPP-a i navedenih nuspojava, osim u slučaju infekcijskog enteritisa(26).

Obzirom na blagi profil nuspojava i mogućnost smanjenja rizika od neoplastične progresije, aktualne smjernice Američkog društva za gastroenterologiju preporučuju IPP terapiju u svih pacijenata s Barrettovim jednjakom, bez obzira na prisutnost ili odsutnost simptoma refluksa(37,41). Propisuje jedna tableta dnevno (npr. omeprazol 20mg ili pantoprazol 40mg) te se samo u slučaju perzistiranja simptoma GERB-a doza povećava(42).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i acetilsalicilna kiselina (ASA) inhibiraju nekoliko važnih puteva u onkogenezi, točnije put ciklooksigenaze, koji pojačava niz onkogenih čimbenika posredstvom upale (43,44). Nekoliko epidemioloških studija je pokazalo da je manja vjerojatnost razvijanja EAC-a kod pacijenata koji su uzimali ASK

i NSAID(45–48). Međutim, s obzirom na poznate nuspojave poput peptičkog ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja, ne preporučuje ih se davati kao kemoprevenciju progresije Barretovog jednjaka(41).

6.2. ENDOSKOPSKA TERAPIJA

Cilj endoskopskog liječenja je uništavanje i metaplastičnog i displastičnog tkiva različitim metodama kojima se eliminira sluznica(49). Endoskopsko liječenje se sastoji od resekcije i ablacije(50–52). Endoskopska eradikacijska terapija (EET) predstavlja zlatni standard u liječenju displastičnih promjena te podrazumijeva prvo primjenu resekcije na suspektom području nakon čega slijedi ablacija preostale sluznice BE-a (9). Endoskopska resekcija (ER) uključuje tehnike resekcije sluznice (EMR) i podsluznice (EDR)(50). Endoskopska ablacija uključuje širok spektar tehnika kao što su radiofrekventna ablacija (RFA), koagulacija argonskom plazmom (APC), fotodinamička ablacija laserom i krioterapija(53–62). EET je metoda izbora za pacijente s LGD, HGD i adenokarcinomom jednjaka T1a stadija (bez limfovaskularne invazije, negativnih rubova) na temelju brojnih studija koje pokazuju učinkovitost i trajnost liječenja s prihvatljivim sigurnosnim profilom(63,64). U pacijenata sa submukoznom invazijom (T1b EAC) se zbog visokog rizika metastaza u limfne čvorove preporučivala ezofagektomija(65). Međutim, istraživanja su pokazala da je rizik od metastaza u limfne čvorove nakon EET-a u bolesnika s T1b sm1 EAC niži od stope smrtnosti povezanom sa ezofagektomijom(66,67). Stoga se EET može razmotriti kao alternativa operativnom zahvatu kod pacijenata sa T1b EAC sa površinskom submukoznom invazijom (<500µm) bez limfovaskularne infiltracije(66,68,69). Najčešća komplikacija EET je strikutra jednjaka nakon ablacije koja se pojavljuje u 5,6% pacijenata(70). Ezofagektomija je danas napuštena kao primarni standard liječenja displazije zbog visokog stupnja uspješnosti EET, značajnog morbiditeta i mortaliteta povezanih sa operacijom te ukupnog preživljavanja koje usporedivo EET(6). Napredni endoskopski postupci u EET zahtijevaju iskustvo, stručnost i proceduralne vještine u liječenju displazija i njihovih komplikacija(9). U centrima gdje se obavlja veliki broj zahvata prijavljeni su bolji ishodi i manje komplikacija u odnosu na one s manjim brojem zahvata(71). Zbog toga je preporučeno da endoskopičar prođe adekvatnu edukaciju prepoznavanja najmanjih nepravilnosti sluznice,

savladvavanja resekcijjskih i ablacijskih metoda uz usavršenu tehniku iz barem jedne napredne endoskopske metode vizualizacije (*engl. imaging*)(72).

Pacijentima kojima je utvrđena displazija niskog stupnja (LGD) uzorke biopsije potrebno je uzimati u intervalu od 1cm, a sve uočene nepravilnosti sluznice ukloniti resekcijom(42). Ako nije zadovoljeno uzorkovanje od 1cm ili se ER-om nije uklonila nepravilnost sluznice, indicirana je ponovna endoskopija u što kraćem roku(42). Histološki nalaz mora potvrditi drugi patolog sa iskustvom u histopatologiji jednaka zbog jako niske pouznanosti dijagnoze(4,41). Prema smjericama, kod pacijenata sa LGD moguće je ili praćenje ili EET, odluka o postupanju se donosi zajednički sa pacijentom(26). U slučaju da se pacijent ne podvrgne EET, indicirana je ponovna endoskopija svakih 6mjeseci u razdoblju od jedne godine, nakon toga jednom godišnje dok se ne utvrdi regresija displazije(26,73).

U slučaju displazije visokog stupnja ili intramukoznog karcinoma sva pravila bioptiranja i resekcije vrijede kao i kod displazije niskog stupnja(42). U pravilu, kod HGD i T1a EAC uvijek je indicirana terapija te nije preporučeno samo endoskopsko praćenje(26). Kod odabira terapije važno je uzeti u obzir: dob pacijenta, komorbiditete, dužinu segmenta BE-a, pacijentove želje, adekvatnost opreme i znanje endoskopičara(42). Prije ablative terapije važno je resecirati sve vidljive abnormalnosti sluznice te ih poslati na PHD analizu(26).

Nedisplastični BE ima vrlo nizak rizik od progresije do neoplazije stoga se smatra da su rizici i troškovi zahvata veći od koristi te se preporuča endoskopsko praćenje po smjericama(10).

6.2.1. Endoskopska resekcija

Endoskopska resekcija (ER) je zahvat kojim se ekscidira dio sluznice BE-a(27). Uzorak tkiva odstranjen ekscizijom zbog svoje veličine i debljine omogućava definitivnu patohistološku dijagnozu(50). ER služi kao alat za određivanje gradusa tumora jer se na uzorku određuje dubina invazije, zahvaćenost rubova, diferencijacija stanica te prisutnosti limfovaskularne invazije(74–77). U slučaju da su zadovoljeni svi kriteriji, ER može biti i potencijalno kurativni zahvat(78). ER se pokazala kao učinkovita, sigurna i

minimalno invazivna alternativa kirurgiji za liječenje ranih neoplastičnih lezija BE-a, te se smatra osnovom endoskopskog liječenja(27).

U ER razlikujemo dvije tehnike: endoskopsku mukoznu resekciju (EMR) i endoskopsku submukoznu disekciju (ESD)(27).

EMR može u cijelosti resecirati leziju („en bloc“) samo ako je manja od 1,5 cm, inače je potrebna resekcija u dijelovima (*engl.* „piecemeal“) EMR(79). Glavni nedostatak „piecemeal“ EMR je PHD nalaz slabije kvalitete zbog nemogućnosti prepoznavanja resekcijske margine(27). Drugi nedostaci su veći rizik od komplikacija, tehnički su složenije za izvesti te zahtjevaju više vremena(80).

Zajedničko svojstvo EMR i ESD jest razdvajanje sluznice i mišićnice injiciranjem tekućine (npr. fiziološka otopina, glicerol, hijaluronska kiselina) u podsluznicu nakon čega slijedi odstranjivanje sluznice uz minimalni rizik od oštećenja mišićnice(27,78,81).

Tehnike koje se koriste u EMR BE-a baziraju se na primjeni prozirnog cjevastog nastavka s mogućnošću sukcije (*tzv. kapice*)(27). Tako razlikujemo endoskopsku *resection-cap (ER-cap)* i *multiband mukosektomiju (MBM)*(27).

U *resection-cap* tehnici, u prozirni nastavak se postavlja elektrokoagulacijska omča(82). Nakon odizanja sluznice tekućinom dolazi do njene sukcije u prozirni nastavak čime se stvara pseudopolip(82). Nakon stvaranja pseudopolipa omča se steže i elektrokoagulacijom se postiže resekcija sluznice(82). Koristeći ovu tehniku moguće je u cijelosti resecirati („en bloc“) do 1,5cm tkiva(79). ER-cap je pogodna kada se radi samo jedna resekcija jer se postupak podsluzničkog odizanja i postavljanja omče u plastični nastavak mora ponoviti ukoliko ih je potrebno više(79).

U MBM-u se unutar prozirnog nastavka postavlja šest gumica, dok heksagonalna omča ima vlastiti akcesorni kanal(78,82). Nakon sukcije sluznice u prozirni nastavak otpušta se gumica koja obuhvati usisano tkivo stvarajući pseudopolip(82). Važno je napomenuti da gumica nije dovoljno čvrsta da zahvati dublje strukture jednjaka sprječavajući time njihovu ozljedu prilikom resekcije(27). Gumica zahvaća samo sluznicu čime se u većini slučajeva eliminira potreba injekcije tekućine u submukozni prostor(82). Pseudopolip se zatim uklanja elektrokoagulacijom primjenom omče heksagonalnog oblika(78,82). Prednost MBM-a je u mogućnosti izvođenja šest uzastopnih resekcija bez potrebe izvlačenja endoskopa, čime se smanjuje vrijeme,

trošak i osjećaj nelagode u pacijenata(78). Prema smjernicama Europskog društva endoskopije gastrointestinalnog sustava (ESGE), indikacije za MBM su lezije manje od 2cm bez znakova submukozne invazije ili veće odnosno multifokalne displastične lezije(83).

MBM tehnika je najčešće korištena metoda zbog uštede vremena i troškova uz jednaku stopu uspjeha i sigurnosti u usporedbi sa ER-capom(78,84). Ujedno, većina endoskopičara smatra da je lakša i jednostavnija za naučiti(84).

Endoskopska submukozna disekcija je metoda kojom en bloc odstranjujemo lezije veće od 1,5cm(81). Tehnički je složenija od EMR-a, zahtijeva više vremena, ima strmiju krivulju učenja i veći rizik od komplikacija(85). Smjernice ESGE-a daju prednost piecemeal EMR pred ESD-om(83).Indikacije za ESD prema ESGE-u su suspektna submukozna invazija, prisutnost fibroze/ožiljaka i lezije koje imaju veliku intraluminalnu komponentu kojom sprječavaju resekciju korištenjem cap- nastavka (protrudirajući dio lezije bi ispunio u potpunosti nastavak pri sukcionu čime bi se onemogućila resekcija bazalnog dijela sluznice)(78,83).

ESD se izvodi u nekoliko koraka. Prvi korak je cirkumferentno obilježavanje granica lezije 5mm od ruba lezije nakon čega slijedi submukozna injekcija tekućine (fiziološka otopina, hijaluronska kiselina, glicerol)(50). Sljedeći korak je incizija proksimalnog i distalnog ruba lezije nakon čega slijedi cirkumferentni rez(50). Pažljiva disekcija lezije od same mišićnice omogućava en bloc uklanjanje promjene(50).

Ovom se metodom dobivaju uzorci sa slobodnim resekcijskim rubovima čime se unaprjeđuje kvaliteta PHD uzorka time i dijagnostika(86).

U jednoj od najvećih retrospektivnih studija, koje su analizirale dugoročne rezultate ER-a praćenjem 1000 pacijenata sa HGD ili EAC-om, pokazalo se da je 96% postiglo potpunu remisiju neoplazme(80). Metakrone ili reukurentne lezije su se razvile u 15% slučajeva nakon čega su u 82% slučajeva bile uspješno endoskopski zbrinute(80). Samo 0,2% je umrlo od metastaziranog EAC-a tijekom praćenja. Ukupna stopa dugoročne remisije je bila 94%(80).

Rizični faktori povezani sa nastankom rekurentnih lezija su : veličina lezije, dugi segment BE, piecemeal resekcija, neuspjeh u provođenju adjuvantne ablativne terapije i prisutnost multifokalnih lezija(8,77,80,87–89)

Endoskopska resekcija je siguran zahvat, no može biti povezan s nekim komplikacijama(6). To uključuje perforaciju (<1% za EMR, 1% do 3% za ESD), krvarenje (5%) i stvaranje strikture i ožiljaka(6). Rizik od nastanka strikture je nizak ako je područje resekcije ograničeno na žarišne lezije i resekcija je veličine koja je manja od 50% opsega jednjaka(6). Striktore se uspješno liječe endoskopskom dilatacijom(90).

Nakon resekcije pacijentima treba dati visoke doze IPP-a (dva puta dnevno po 40mg) kako bi omogućili zacjeljivanje rana sa neoskvamoznim epitelom, ali i smanjili stvaranje ožiljaka(27). Rane zacjeljuju u prosjeku 3-6 tjedana, ovisno o veličini reseciranog područja(78). Nakon zahvata savjetuje se 24-satna tekuća dijeta uz postupni prelazak na mekšu zatim tvrđu hranu(27). Pacijenti se nakon zahvata najčešće žale na bolno ždrijelo, nelagodu u prsnom košu i odinofagiju(27). U svrhu ublažavanja tegoba može se dati terapija NSAID-om(27).

6.2.2. Endoskopska ablacija

Prema najnovijim smjernicama ACG-a, preporuča se ablacija rezidualnog BE segmenta nakon uspješne endoskopske resekcije bez obzira na nalaz histologije, kako bi se smanjio rizik od ponovne (metakrone) displazije ili EAC-a(26). Ova preporuka se temelji na studijama i randomiziranom ispitivanju kojima se utvrdilo da je metakrona displazija češća u pacijenata koji su liječeni samo resekcijom kao i da su znatno veće stope rekurencije u pacijenata koji su nakon ER bili podrgnuti samo praćenju(89).

Ablacijske metode koriste toplinsku, fotokemijsku ili radiofrekventnu energiju za ablaciju abnormalnog epitela u Barretovom jednjaku(91–94). Najpoznatije metode su radiofrekventna ablacija, fotodinamička terapija i krioterapija. Radiofrekventna ablacija (RFA) je metoda izbora zbog svoje jednostavnosti i visokog stupnja učinkovitosti(6).

RFA proizvodi radiofrekventnu energiju koju isporučuje preko bipolarnih elektroda postavljene na balon ili na fokalni uređaj oblika lopatice namijenjen manjim

površinama(9,93). Radiofrekventna energija uzrokuje elektrokoagulaciju i time toplinsku destrukciju sluznice (42).

RFA je indicirana u HGD sa endoskopski vidljivim abnormalnostima i intramukoznom EAC isključivo nakon EMR(95). Ablacija je ključna jer resekcija uklanja samo dio sluznice najsuspektiji za displaziju i karcinom, ostavljajući iza sebe rezidualnu sluznicu koja ima rizik od razvijanja metakrone lezije(26). U slučaju ravne HGD (tzv. „flat high-grade dysplasia) postoji mogućnost i monoterapije RFA-om uz preporuku da se naprave barem dvije visokorezolucijske endoskopije s 4-kvadrantnim biopsijama svakih 1 do 2 cm unutar 2 mjeseca prije RFA kako bi se isključio karcinom(96–98). Novi pristup je da se kod pacijenata sa perzistirajućom LGD potvrđenom od strane dva iskusna patologa može ponuditi RFA(95). Više studija je pokazalo da korištenje RFA smanjuje rizik od progresije LGD u HGD ili EAC(95). Modeli koji proučavaju troškove u odnosu na korist preporučuju RFA kao terapiju LGD samo u slučaju potvrde dijagnoze od drugog patologa i perzistirajuće displazije (LGD se uočava na biopsijama uzetih sa najmanje 6 mjeseci razmaka)(99). Ablacija se ne preporučuje kod pacijenata s nedisplastičnim BE zbog niskog rizika progresije(95). RAF se može razmotriti kod pacijenata sa nedisplastičnim BE koji imaju dugi BE segment, dob manju od 50 godina i pozitivnu obiteljsku anamnezu za EAC(95).

Procedura RAF-a započinje cirkumferencijalnom ablacijom balonom, nakon čega slijedi fokalna ablacija za rezidualnu sluznicu koja nije bila zahvaćena balonom ili za promijenjenu sluznicu malih dimenzija(95). Danas se najviše koristi Barrx FLEX sistem (nekada HALOFLEX), koji se sastoji od dva različita ablacijska katetera: Barrx360 za cirkumferencijalnu ablaciju i Barrx90 za fokalnu ablaciju(95).

Pod endoskopskom vizualizacijom ispiremo stijenku jednjaka vodom nakon čega uvodimo ispuhani balon kateter(95). Balon se postavlja na proksimalni kraj Barretovog segmenta dopuštajući približno 1 do 2 cm preklapanja sa normalnim skvamoznim tkivom jednjaka(95). Zatim s balon napuhava pritiskom na papučicu dok se ne uspostavi adekvatan kontakt sa sluznicom(95). U sljedećem koraku se aktivira elektroda i dolazi do ablacije sluznice(95). Balon se zatim ispuhuje i postavlja distalno od prethodne zone ablacije uz dozvoljeno preklapanje od ± 5 mm(95). Nakon ablacije cijelog segmenta BE jednjak se ispire vodom i postupak se ponavlja još jedanput krećući od proksimalno prema distalno(95). Dvanaest tjedana nakon zahvata ponavlja

se endoskopski pregled gdje se može ponoviti ablacija ukoliko je potrebno(95). Postoperativna skrb pacijenata je jednaka kao i kod ER(95).

Iako treba provesti još studija, podaci petogodišnjih praćenja pokazuju da se eradikacija BE sluznice održava u više od 90% pacijenata(100–102). Druga istraživanja su pokazala da postoji niski rizik za razvijanje karcinoma nakon RFA(103,104).

Komplikacije koje se javljaju uključuju strikture jednjaka, krvarenje u gornjem intestinalnom sustavu i bol u prsima(6). Odabir katetera adekvatne veličine smanjuje rizik od komplikacija(95).

Fotodinamička terapija (PTD) temelji se na sposobnosti određenih kemijskih supstanci, poznatih kao fotosenzibilizatori, da uzrokuju citotoksičnost u prisutnosti kisika nakon stimulacije svjetlom određene valne duljine(42). Ova tehnika je zamijenjena sa RFA zbog čestih komplikacija poput strikture jednjaka i činjenice da je 15 % pacijenata u konačnici razvilo karcinom(105).

Krioterapija je još jedna ablativna metoda koja se pojavila tek u posljednjem desetljeću(6). U krioterapiji se koristi tekući dušik ili tekući ugljični dioksid u spreju(42). Destrukcija tkiva se ostvaruje preko dva mehanizma kod kojih razlikujemo trenutačni i odgođeni učinak smrzavanja(106). Inicijalno, smrzavanje uzrokuje formaciju ledenih kristalića od intracelularne i ekstracelularne tekućine(106). Ledeni kristalići uzrokuju disrupciju stanične membrane i denaturaciju proteina(106). Posljedično stvoren osmotski gradijent uzrokuje izlazak vode iz stanica uzrokujući staničnu dehidraciju i smrt(107–109). Razina destrukcije tkiva je slična kao kod drugih metoda, no za razliku od njih, u krioterapiji je očuvana arhitektura podležeg tkiva kao i ekstracelularni matriks(107). Nedavne studije sugeriraju manju postproceduralnu bol kao i bolju toleranciju zahvata kod pacijenata(6).

Razlikujemo dvije metode u krioterapiji(6). Prva je metoda raspršivanja gdje se tekući dušik isporučuje kroz kateter za raspršivanje koji se uvodi kroz radni kanal standardnog endoskopa(6). Druga, novija metoda se bazira na balonu gdje se ablacija dušikom postiže izravnim kontaktom sluznice sa napuhanim balonom koji sadržava unutarnji kateter za raspršivanje(6).

Observacijske studije sugeriraju da krioterapija eliminira HGD u otprilike 95-100 posto pacijenata, svu displaziju u 85 do 90 posto pacijenata i metaplaziju u 55 posto

pacijenata(61,110,111). Ove podatke valja uzeti s rezervom, jer krioterapija je relativno nova metoda kojoj su potrebne daljnje studije sa dugoročnim posljedicama terapije stoga je RFA i dalje metoda izbora(42).

6.3. KIRURŠKO LIJEČENJE

Razvijanjem endoskopskih metoda ezofagektomija se više ne koristi kao prva linija liječenja, te se može izbjeći u većine pacijenata s HGD-om(42). Danas se najčešće indicira u slučaju submukozne invazije (SM1, SM2 i SM3 tumori) zbog znatno većeg rizika od metastaziranja u limfne čvorove(78). Ezofagektomiju treba razmotriti kod pacijenata sa T1a ili T1b EAC-om sa slabo diferenciranim stanicama ili limfovaskularnom invazijom ili nepotpunom EMR(41). Bolesnike s invazivnim adenokarcinomom jednaka treba uputiti onkologu radi utvrđivanja stadija i mogućnosti liječenja(42). Izbor će ovisiti o stadiju raka, cjelokupnom zdravstvenom stanju pacijenta i može uključivati kemoradioterapiju sa ili bez ezofagektomije ili čak endoskopsku resekciju u specifičnim slučajevima(42).

Ezofagektomija ima operativni mortalitet od 2 % s visokom stopom morbiditeta (krvarenje, loše prijanjanje anastomoze, infekcija, striktura i produljena hospitalizacija) čak i u centrima gdje se obavlja velik broj zahvata(112). Prosječni boravak u bolnici je otprilike 2 tjedna, pri čemu 30 do 50% pacijenata razvije barem jednu ozbiljnu postoperativnu komplikaciju kao što je aritmija, infarkt, zatajenje srca, upala pluća, infekcija rane ili dehiscencija anastomoze(113–115). Dugoročne posljedice s kojima se pacijenti često susreću su disfagija, gubitak težine, gastroezofagealni refluks i generalno smanjena kvaliteta života(116). Neke od ovih komplikacija se mogu povezati sa transekcijom vagalnog živca pa se preporučuje ezofagektomija koja pošteduje vagus(116).

7. ZAKLJUČAK

Barretov jednjak je patohistološka dijagnoza koja označava metaplaziju epitela. Uslijed kroničnog refluksa želučane kiseline i žuči u sklopu GERB-a, dolazi do oštećenja sluznice koje zacjeljuje višeslojnim pločastim epitelom. Iz nepoznatog razloga, u nekih pojedinaca dolazi do metaplazije iz višeslojnog pločastog u cilindrični epitel sa vrčastim stanicama koji je otporniji na djelovanje kiseline. BE je jedini poznati prekursor EAC-a, zbog čega ga je važno pravovremeno dijagnosticirati i pratiti zbog vrlo loše prognoze u slučaju progresije u karcinom. Dijagnoza se postavlja endoskopskim nalazom cilindričnog epitela i patohistološkom potvrdom intestinalne metaplazije. Razvoj tehnologije je omogućio razvijanje naprednih tehnika snimanja i endoskopskih intervencija čime je značajno poboljšana dijagnostika i liječenje BE-a. Prva linija liječenja za LGD, HGD i EAC T1a stadija je endoskopska eradikacijska terapija. Endoskopija zahtijeva iskustvo, edukaciju i proceduralne vještine kako bi se mogla ostvariti adekvatna dijagnostika i terapija. Ezofagektomija je zbog visokog mortaliteta i morbiditeta indicirana samo u slučaju submukozne invazije.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Tajani Filipec-Kanižaj na usmjeravanju, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Hvala Bekini, Antoniji i Mariji na nebrojenim satima provedenih u knjižnici, i Tomislavu na uvijek korisnim savjetima i podršci.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji: majci Zdenki i ocu Milošu, sestrama Jeleni i Vedrani na neizmjerneoj ljubavi i strpljenju.

9. POPIS LITERATURE:

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. kolovoz 2006. [citirano 02. srpanj 2022.];101(8):1900–20. Dostupno na: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
2. Thukkani N, Sonnenberg A. The influence of environmental risk factors in hospitalization for gastro-oesophageal reflux disease-related diagnoses in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010. [citirano 07. lipanj 2022.];31(8):852–61. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2010.04245.x>
3. Tomić S, Jakić-Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Bolesti probavnog sustava. U: U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednik. *Patologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 419–64.
4. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. ožujak 2011. [citirano 07. lipanj 2022.];140(3):1084–91. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511000849>
5. Khieu M, Mukherjee S. Barrett Esophagus. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 09. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979/>
6. Iyer PG, Kaul V. Barrett Esophagus. *Mayo Clin Proc* [Internet]. rujan 2019. [citirano 09. lipanj 2022.];94(9):1888–901. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619619301247>
7. Fabian T, Leung A. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. lipanj 2021. [citirano 08. lipanj 2022.];101(3):381–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003961092100013X>

8. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, i ostali. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. rujanj 2009. [citirano 23. lipanj 2022.];137(3):10.1053/j.gastro.2009.05.059. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815672/>
9. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's Esophagus: Diagnosis and Management. *Gastrointest Endosc* [Internet]. svibanj 2017. [citirano 31. svibanj 2022.];85(5):889–903. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392444/>
10. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 01. ožujak 2008. [citirano 14. lipanj 2022.];67(3):394–8. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510707023723>
11. Que J, Garman KS, Souza RF, Spechler SJ. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. kolovoz 2019. [citirano 09. lipanj 2022.];157(2):349-364.e1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650338/>
12. Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia--switching cell types. *Curr Opin Genet Dev*. listopad 2001.;11(5):581–6.
13. Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia–cancer sequence. *Nat Rev Cancer* [Internet]. listopad 2017. [citirano 11. lipanj 2022.];17(10):594–604. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998678/>
14. Inayama M, Hashimoto N, Tokoro T, Shiozaki H. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. svibanj 2007.;54(75):761–5.
15. Jenkins GJS, D'Souza FR, Suzen SH, Eltahir ZS, James SA, Parry JM, i ostali. Deoxycholic acid at neutral and acid pH, is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS: The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus. *Carcinogenesis*. siječanj 2007.;28(1):136–42.

16. Song S, Guha S, Liu K, Buttar NS, Bresalier RS. COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. studeni 2007.;56(11):1512–21.
17. Feng C, Luo Y, Nian Y, Liu D, Yin X, Wu J, i ostali. Diallyl Disulfide Suppresses the Inflammation and Apoptosis Resistance Induced by DCA Through ROS and the NF- κ B Signaling Pathway in Human Barrett's Epithelial Cells. *Inflammation*. lipanj 2017.;40(3):818–31.
18. Chen X, Ding YW, Yang G y, Bondoc F, Lee MJ, Yang CS. Oxidative damage in an esophageal adenocarcinoma model with rats. *Carcinogenesis*. veljača 2000.;21(2):257–63.
19. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 01. prosinac 2007.;121(11):2381–6.
20. Souza RF, Spechler SJ. Mechanisms and pathophysiology of Barrett oesophagus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 07. lipanj 2022. [citirano 10. lipanj 2022.]; Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41575-022-00622-w>
21. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. *UpToDate*. 2022 [citirano 13. lipanj 2022.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?topicRef=2236&source=see_link
22. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. . Vol. 15(1):14.
23. Quigley EMM. The spectrum of GERD: a new perspective. *Drugs Today Barc Spain* 1998. srpanj 2005.;41 Suppl B:3–6.
24. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Nurs* [Internet]. 2019. [citirano 12. lipanj 2022.];42(1):20–8. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00001610-201901000-00003>

25. Emami MH, Ataie-Khorasgani M, Jafari-Pozve N. Diagnostic value of alarm symptoms for upper GI malignancy in patients referred to GI clinic: A 7 years cross sectional study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* [Internet]. 21. lipanj 2017. [citirano 02. srpanj 2022.];22:76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508508/>
26. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, i ostali. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* [Internet]. travanj 2022. [citirano 13. lipanj 2022.];117(4):559–87. Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000001680>
27. Nieuwenhuis EA, Pech O, Bergman JJGHM, Pouw RE. Role of Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection in the Management of Barrett's Related Neoplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. siječanj 2021. [citirano 19. lipanj 2022.];31(1):171–82. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105251572030101X>
28. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, i ostali. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology* [Internet]. studeni 2006. [citirano 24. lipanj 2022.];131(5):1392–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508506017914>
29. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, i ostali. Validation of the Prague C&M Criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus among gastroenterology trainees: A multicenter study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. veljača 2012. [citirano 24. lipanj 2022.];75(2):236–41. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547779/>
30. Sharma P, Morales T, Sampliner R. Short Segment Barrett's Esophagus—The Need for Standardization of the Definition and of Endoscopic Criteria. *Am J Gastroenterol* [Internet]. srpanj 1998. [citirano 24. lipanj 2022.];93(7):1033–6. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000434-199807000-00011>
31. Zhang L, Sun B, Zhou X, Wei Q, Liang S, Luo G, i ostali. Barrett's Esophagus and Intestinal Metaplasia. *Front Oncol* [Internet]. 17. lipanj 2021. [citirano 09. lipanj

- 2022.];11:630837. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252963/>
32. Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, i ostali. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy* [Internet]. 05. srpanj 2007. [citirano 24. lipanj 2022.];39(07):588–93. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-966363>
33. Enestvedt BK, Lugo R, Guarner-Argente C, Shah P, Falk GW, Furth E, i ostali. Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest Endosc* [Internet]. rujanj 2013. [citirano 24. lipanj 2022.];78(3):462–7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510713003829>
34. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, i ostali. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: A reaffirmation. *Hum Pathol* [Internet]. travanj 2001. [citirano 24. lipanj 2022.];32(4):368–78. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817701917873>
35. Falk GW, Buttar NS, Foster NR, Ziegler KLA, DeMars CJ, Romero Y, i ostali. Esomeprazole and 325 mg/d Aspirin Reduce Tissue Concentrations of Prostaglandin E2 in Patients with Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. listopad 2012. [citirano 18. lipanj 2022.];143(4):917-926.e1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458136/>
36. Ouatu–Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* [Internet]. kolovoz 1999. [citirano 18. lipanj 2022.];117(2):327–35. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508599001468>
37. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* [Internet]. kolovoz 2014.

- [citirano 18. lipanj 2022.];63(8):1229–37. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199831/>
38. Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The Gain in Quality-Adjusted Life Months by Switching to Esomeprazole in Those With Continued Reflux Symptoms in Primary Care: EncomPASS—A Cluster-Randomized Trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. studeni 2010. [citirano 18. lipanj 2022.];105(11):2341–6. Dostupno na: <https://journals.lww.com/0000434-201011000-00007>
 39. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. srpanj 2017.;153(1):35–48.
 40. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, i ostali. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. rujanj 2019.;157(3):682-691.e2.
 41. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* [Internet]. siječanj 2016. [citirano 18. lipanj 2022.];111(1):30–50. Dostupno na: <https://journals.lww.com/ajg/pages/articleviewer.aspx?year=2016&issue=01000&article=00017&type=Fulltext>
 42. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Surveillance and management [Internet]. UpToDate. 2022 [citirano 13. lipanj 2022.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-surveillance-and-management?topicRef=2276&source=see_link
 43. Buas MF, He Q, Johnson LG, Onstad L, Levine DM, Thrift AP, i ostali. Germline variation in inflammation-related pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. listopad 2017.;66(10):1739–47.
 44. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *J Cell Physiol*. svibanj 2019.;234(5):5683–99.

45. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. siječanj 2003.;124(1):47–56.
46. Gammon MD, Terry MB, Arber N, Chow WH, Risch HA, Vaughan TL, i ostali. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with reduced incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia that overexpress cyclin D1: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. siječanj 2004.;13(1):34–9.
47. Enache R. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer. *Maedica*. prosinac 2010.;5(4):313.
48. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, Cook MB, Casson AG, Kamangar F, i ostali. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology*. ožujak 2012.;142(3):442-452.e5; quiz e22-23.
49. De Palma GD. Management strategies of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol WJG* [Internet]. 21. studeni 2012. [citirano 15. lipanj 2022.];18(43):6216–25. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501769/>
50. Ortiz-Fernández-Sordo J, Parra-Blanco A, García-Varona A, Rodríguez-Peláez M, Madrigal-Hoyos E, Waxman I, i ostali. Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 16. rujan 2011. [citirano 18. lipanj 2022.];3(9):171–82. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180609/>
51. Garman KS, Shaheen NJ. Ablative Therapies for Barrett's Esophagus. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. lipanj 2011. [citirano 18. lipanj 2022.];13(3):226–39. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106295/>
52. Muguruma N, Okamoto K, Kimura T, Kishi K, Okahisa T, Okamura S, i ostali. ENDOSCOPIC ABLATION THERAPY FOR GASTROINTESTINAL SUPERFICIAL NEOPLASIA: ENDOSCOPIC ABLATION FOR GI NEOPLASIA. *Dig Endosc*

- [Internet]. svibanj 2012. [citirano 18. lipanj 2022.];24(3):139–49. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1443-1661.2011.01227.x>
53. Ackroyd R, Tam W, Schoeman M, Devitt PG, Watson DI. Prospective randomized controlled trial of argon plasma coagulation ablation vs. endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Gastrointest Endosc* [Internet]. siječanj 2004. [citirano 18. lipanj 2022.];59(1):1–7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510703025288>
 54. Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SEA. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. listopad 1998. [citirano 18. lipanj 2022.];93(10):1810–5. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000434-199810000-00011>
 55. Qumseya BJ, David W, Wolfsen HC. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. *Clin Endosc* [Internet]. siječanj 2013. [citirano 18. lipanj 2022.];46(1):30–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572348/>
 56. Bulsiewicz WJ, Shaheen NJ. The Role of Radiofrequency Ablation in the Management of Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. siječanj 2011. [citirano 18. lipanj 2022.];21(1):95–109. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052515710001285>
 57. Terheggen G, Schumacher B, Neuhaus H. Radiofrequenzablation mit dem HALO-System in der Behandlung des Barrett-Ösophagus. *Z Für Gastroenterol* [Internet]. lipanj 2012. [citirano 18. lipanj 2022.];50(06):601–10. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1299465>
 58. Greenwald BD, Dumot JA. Cryotherapy for Barrett's esophagus and esophageal cancer: *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. srpanj 2011. [citirano 18. lipanj 2022.];27(4):363–7. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00001574-201107000-00009>
 59. Xue H, Tan H, Liu W, Chen X, Feng N, Gao Y, i ostali. A pilot study of endoscopic spray cryotherapy by pressurized carbon dioxide gas for Barrett's esophagus. *Endoscopy* [Internet]. svibanj 2011. [citirano 18. lipanj

2022.];43(05):379–85. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1256334>

60. Chen AM, Pasricha PJ. Cryotherapy for Barrett's Esophagus: Who, How, and Why? *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. siječanj 2011. [citirano 18. lipanj 2022.];21(1):111–8. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052515710001261>
61. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, Dumot JA, Nishioka NS, Wolfsen HC, i ostali. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* [Internet]. travanj 2010. [citirano 18. lipanj 2022.];71(4):680–5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094022/>
62. Dumot JA, Vargo JJ, Falk GW, Frey L, Lopez R, Rice TW. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* [Internet]. listopad 2009. [citirano 18. lipanj 2022.];70(4):635–44. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510709002545>
63. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia | *NEJM* [Internet]. [citirano 21. lipanj 2022.]. Dostupno na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0808145?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
64. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K, i ostali. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 26. ožujak 2014. [citirano 21. lipanj 2022.];311(12):1209–17. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2511>
65. Badreddine RJ, Prasad GA, Lewis JT, Lutzke LS, Borkenhagen LS, Dunagan KT, i ostali. Depth of Submucosal Invasion Does Not Predict Lymph Node Metastasis and Survival of Patients with Esophageal Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* [Internet]. ožujak

2010. [citirano 21. lipanj 2022.];8(3):248–53. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834861/>
66. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, i ostali. Efficacy, Safety, and Long-term Results of Endoscopic Treatment for Early Stage Adenocarcinoma of the Esophagus With Low-risk sm1 Invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. lipanj 2013. [citirano 21. lipanj 2022.];11(6):630–5. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513000980>
67. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pauthner M, Lorenz D, i ostali. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc.* srpanj 2015.;29(7):1888–96.
68. Schölvinc D, Künzli H, Meijer S, Seldenrijk K, van Berge Henegouwen M, Bergman J, i ostali. Management of patients with T1b esophageal adenocarcinoma: a retrospective cohort study on patient management and risk of metastatic disease. *Surg Endosc* [Internet]. 01. rujan 2016. [citirano 21. lipanj 2022.];30(9):4102–13. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5071-y>
69. Otaki F, Ma GK, Krigel A, Dierkhising RA, Lewis JT, Blevins CH, i ostali. Outcomes of patients with submucosal (T1b) esophageal adenocarcinoma: a multicenter cohort study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. srpanj 2020. [citirano 21. lipanj 2022.];92(1):31-39.e1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321863/>
70. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, Qumseya A, Bain P, Sharma P, i ostali. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett’s Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. kolovoz 2016. [citirano 21. lipanj 2022.];14(8):1086-1095.e6. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356516300209>
71. Surgeon Volume and Operative Mortality in the United States | *NEJM* [Internet]. [citirano 21. lipanj 2022.]. Dostupno na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa035205?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

72. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, i ostali. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* [Internet]. siječanj 2014. [citirano 13. lipanj 2022.];63(1):7–42. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2013-305372>
73. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* [Internet]. studeni 2016. [citirano 21. lipanj 2022.];151(5):822–35. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851635137X>
74. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, i ostali. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. travanj 2000. [citirano 22. lipanj 2022.];118(4):670–7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508500701363>
75. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* [Internet]. rujanj 2000. [citirano 22. lipanj 2022.];52(3):328–32. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001651070067791X>
76. Vieth M, Ell C, Gossner L, May A, Stolte M. Histological Analysis of Endoscopic Resection Specimens From 326 Patients with Barrett's Esophagus and Early Neoplasia. *Endoscopy* [Internet]. rujanj 2004. [citirano 22. lipanj 2022.];36(9):776–81. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-825802>
77. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, i ostali. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* [Internet]. 01. rujanj 2008. [citirano 22. lipanj 2022.];57(9):1200–6. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2007.142539>

78. Bergman J. Barrett's esophagus: Treatment of high-grade dysplasia or early cancer with endoscopic resection [Internet]. UpToDate. 2022 [citirano 22. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-treatment-of-high-grade-dysplasia-or-early-cancer-with-endoscopic-resection>
79. Seewald S, Ang TL, Pouw RE, Bannwart F, Bergman JJ. Management of Early-Stage Adenocarcinoma of the Esophagus: Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection. Dig Dis Sci [Internet]. kolovoz 2018. [citirano 19. lipanj 2022.];63(8):2146–54. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-018-5158-5>
80. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, i ostali. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. Gastroenterology [Internet]. ožujak 2014. [citirano 22. lipanj 2022.];146(3):652-660.e1. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513015965>
81. Oyama T. Esophageal ESD. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. travanj 2014. [citirano 22. lipanj 2022.];24(2):201–12. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052515713001426>
82. Alzoubaidi D, Graham D, Bassett P, Magee C, Everson M, Banks M, i ostali. Comparison of two multiband mucosectomy devices for endoscopic resection of Barrett's esophagus-related neoplasia. Surg Endosc [Internet]. studeni 2019. [citirano 22. lipanj 2022.];33(11):3665–72. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-018-06655-0>
83. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, i ostali. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. Endoscopy [Internet]. lipanj 2022. [citirano 19. lipanj 2022.];54(06):591–622. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1811-7025>
84. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, Herrero LA, ten Kate FJW, Visser M, i ostali. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband

- mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc* [Internet]. srpanj 2011. [citirano 22. lipanj 2022.];74(1):35–43. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510711015203>
85. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG* [Internet]. 14. svibanj 2014. [citirano 22. lipanj 2022.];20(18):5540–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017070/>
86. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection—current success and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. rujanj 2012. [citirano 23. lipanj 2022.];9(9):519–29. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.97>
87. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, Nakamura S, Umeno J, Koga H, i ostali. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* [Internet]. 25. siječanj 2007. [citirano 23. lipanj 2022.];39(01):41–5. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-945143>
88. Yamada M, Oda I, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, Taniguchi H, i ostali. Long-term outcome of endoscopic resection of superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Endoscopy* [Internet]. 28. studeni 2013. [citirano 23. lipanj 2022.];45(12):992–6. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1344862>
89. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J, i ostali. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* [Internet]. 18. prosinac 2013. [citirano 23. lipanj 2022.];46(01):6–12. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1358813>
90. Tomizawa Y, Iyer PG, Wong Kee Song LM, Buttar NS, Lutzke LS, Wang KK. Safety of endoscopic mucosal resection for Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. rujanj 2013.;108(9):1440–7; quiz 1448.

91. van den Boogert J, van Hillegersberg R, Siersema PD, de Bruin RWF, Tilanus HW. Endoscopic Ablation Therapy for Barrett's Esophagus With High-Grade Dysplasia: A Review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. svibanj 1999. [citirano 23. lipanj 2022.];94(5):1153–60. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000434-199905000-00011>
92. Sampliner RE. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status. *Gastrointest Endosc* [Internet]. siječanj 2004. [citirano 23. lipanj 2022.];59(1):66–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510703023800>
93. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, i ostali. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients (with video). *Gastrointest Endosc* [Internet]. veljača 2007. [citirano 23. lipanj 2022.];65(2):185–95. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510706029841>
94. Bright T, Watson DI, Tam W, Game PA, Astill D, Ackroyd R, i ostali. Randomized Trial of Argon Plasma Coagulation Versus Endoscopic Surveillance for Barrett Esophagus After Antireflux Surgery: Late Results. *Ann Surg* [Internet]. prosinac 2007. [citirano 23. lipanj 2022.];246(6):1016–20. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000658-200712000-00014>
95. Bergman J. Barrett's esophagus: Treatment with radiofrequency ablation [Internet]. UpToDate. 2022 [citirano 23. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-treatment-with-radiofrequency-ablation>
96. Gondrie J, Pouw R, Sondermeijer C, Peters F, Curvers W, Rosmolen W, i ostali. Stepwise circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: results of the first prospective series of 11 patients. *Endoscopy* [Internet]. 12. ožujak 2008. [citirano 23. lipanj 2022.];40(05):359–69. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-995567>
97. Gondrie J, Pouw R, Sondermeijer C, Peters F, Curvers W, Rosmolen W, i ostali. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and

- focal ablation using the HALO system. *Endoscopy* [Internet]. 10. ožujak 2008. [citirano 23. lipanj 2022.];40(05):370–9. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-995589>
98. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, i ostali. Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined With Endoscopic Resection for Barrett's Esophagus With Early Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. siječanj 2010. [citirano 23. lipanj 2022.];8(1):23–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356509006624>
99. Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, Kong CY, Nishioka NS, Provenzale DT, i ostali. The Cost-Effectiveness of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. rujanj 2012. [citirano 23. lipanj 2022.];143(3):567. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429791/>
100. Phoa KN, Pouw RE, van Vilsteren FGI, Sondermeijer CMT, Ten Kate FJW, Visser M, i ostali. Remission of Barrett's Esophagus With Early Neoplasia 5 Years After Radiofrequency Ablation With Endoscopic Resection: A Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. srpanj 2013. [citirano 23. lipanj 2022.];145(1):96–104. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513004605>
101. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, i ostali. Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *Gastroenterology* [Internet]. kolovoz 2011. [citirano 23. lipanj 2022.];141(2):460–8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152658/>
102. Fleischer D, Overholt B, Sharma V, Reymunde A, Kimmey M, Chuttani R, i ostali. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy* [Internet]. 20. rujanj 2010. [citirano 23. lipanj 2022.];42(10):781–9. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1255779>
103. Wolf WA, Pasricha S, Cotton C, Li N, Triadafilopoulos G, Muthusamy VR, i ostali. Incidence of Esophageal Adenocarcinoma and Causes of Mortality in

- Barrett's Esophagus after Radiofrequency Ablation. *Gastroenterology* [Internet]. prosinac 2015. [citirano 23. lipanj 2022.];149(7):1752-1761.e1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785890/>
104. Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, Spacek MB, Moist SE, Ferrell K, i ostali. Clinical Outcomes Following Recurrence of Intestinal Metaplasia After Successful Treatment of Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. siječanj 2017. [citirano 23. lipanj 2022.];112(1):87–94. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000434-201701000-00021>
105. Yachimski P, Puricelli WP, Nishioka NS. Patient Predictors of Esophageal Stricture Development After Photodynamic Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. ožujak 2008. [citirano 23. lipanj 2022.];6(3):302–8. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356507011433>
106. Dhaliwal A, Saghir SM, Mashiana HS, Braseth A, Dhindsa BS, Ramai D, i ostali. Endoscopic cryotherapy: Indications, techniques, and outcomes involving the gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 16. siječanj 2022. [citirano 23. lipanj 2022.];14(1):17–28. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8788170/>
107. Greenwald BD, Dumot JA, Abrams JA, Lightdale CJ, David DS, Nishioka NS, i ostali. Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: safety and efficacy. *Gastrointest Endosc* [Internet]. travanj 2010. [citirano 23. lipanj 2022.];71(4):686–93. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144145/>
108. Gage AA, Baust J. Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology* [Internet]. studeni 1998. [citirano 23. lipanj 2022.];37(3):171–86. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011224098921150>
109. Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices. *J Vasc Interv Radiol JVIR* [Internet]. kolovoz 2010. [citirano 23. lipanj 2022.];21(8 Suppl):S187–91. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661161/>
110. Gosain S, Mercer K, Twaddell WS, Uradomo L, Greenwald BD. Liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: long-term

- results. *Gastrointest Endosc* [Internet]. kolovoz 2013. [citirano 24. lipanj 2022.];78(2):260–5. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510713002162>
111. Canto M, Shin E, Khashab M, Molena D, Okolo P, Montgomery E, i ostali. Safety and efficacy of carbon dioxide cryotherapy for treatment of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* [Internet]. 31. ožujak 2015. [citirano 24. lipanj 2022.];47(07):582–91. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1391734>
112. Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, Harnke B, i ostali. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus–associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. travanj 2018. [citirano 24. lipanj 2022.];87(4):907-931.e9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510717324082>
113. van Lanschot JJB, Hulscher JBF, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJW, Obertop H. Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. *Cancer* [Internet]. 15. travanj 2001. [citirano 24. lipanj 2022.];91(8):1574–8. Dostupno na: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8<1574::AID-CNCR1168>3.0.CO;2-2](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1574::AID-CNCR1168>3.0.CO;2-2)
114. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer - *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. [citirano 24. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(00\)70043-2/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(00)70043-2/fulltext)
115. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors Affecting Morbidity, Mortality, and Survival in Patients Undergoing Ivor Lewis Esophagogastrectomy. *Ann Surg* [Internet]. svibanj 2000. [citirano 24. lipanj 2022.];231(5):635–43. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421050/>
116. Young MM, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Miller DL, Schleck CD, i ostali. Esophageal reconstruction for benign disease: early morbidity, mortality, and functional results. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 01. studeni 2000. [citirano 24. lipanj

2022.];70(5):1651–5.

Dostępno

na:

[https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(00\)01916-0/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(00)01916-0/fulltext)

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 6. travnja 1995. godine u Zagrebu. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja u OŠ Ivan Meštrović, upisala sam X. gimnaziju „Ivan Supek“. Tijekom osnovne i srednje škole bavila sam se astronomijom, tenisom i plesom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh na 4. godini studija u akademskoj godini 2019/2020. Tijekom studija bila sam članica CroMSIC-a (Međunarodna udruga studenata medicine u Hrvatskoj). Prema Zajedničkom europskom referentnom okviru za jezike, engleski jezik govorim i pišem na razini C1, te položila sam A2 razinu iz njemačkog jezika na Goethe institutu.