

©Borgis

*Katarzyna Budrewicz

Endoskopowe i histopatologiczne wyniki badania endoskopowego przełyku pacjentów skierowanych przez lekarzy rodzinnych w latach 2008-2013

Endoscopic and histologic findings in patients referred for endoscopy by general practitioners in 2008-2013

Department of Emergency Medicine, Wrocław Medical University, Poland

Słowa kluczowe

endoskopia, przepuklina rozworu przełykowego, rak przełyku, epidemiologia

Keywords

endoscopy, hiatal hernia, esophageal cancer, epidemiology

Streszczenie

Wstęp. U pacjentów, u których leczenie z zastosowaniem IPP jest nieskuteczne, w przebiegu przewlekłej choroby dochodzi do powikłań wymagających badań endoskopowych.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przekroju zmian chorobowych w zakresie przełyku u pacjentów skierowanych przez lekarzy rodzinnych do Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2008-2013 ze wstępnym rozpoznaniem choroby refluksowej przełyku, u których lekarz rodzinny nie osiągnął spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 122 chorych w wieku $55,8 \pm 14,1$ roku, u których wykonano gastroskopię ukierunkowaną na poszukiwanie zmian w przełyku. Zastosowano retrospektywną ocenę wyników badań endoskopowego i histopatologicznego.

Wyniki. Przeważającym rozpoznaniem była przepuklina rozworu przełykowego przepony ($n = 41$; 33,6%), a najmniej powszechnym przełyk Barretta ($n = 6$; 4,9%). U mężczyzn dominującym rozpoznaniem był rak gruczołowy ($n = 22$; 31,0%), a u kobiet przepuklina rozworu przełykowego przepony ($n = 24$; 47,1%). U blisko 60% pacjentów stwierdzono zmiany histopatologiczne. Dominującym rozpoznaniem był rak przełyku ($n = 22$; 18,0%), a najmniej powszechnym dysplazja ($n = 7$; 5,7%). U mężczyzn dominującym rozpoznaniem był rak gruczołowy ($n = 21$; 29,6%), a u kobiet zapalenie przełyku ($n = 8$; 11,3%) i przełyk Barretta ($n = 8$; 11,3%).

Wnioski. 1. U blisko 1/4 chorych, u których lekarz rodzinny nie osiągnął spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej, stwierdzono poważne zmiany endoskopowe i histopatologiczne. 2. Czynniki ryzyka raka gruczołowego przełyku są płeć męska i wiek powyżej 52 lat. 3. Powikłania GERD występują częściej u mężczyzn, a powikłania łagodne przeważają wśród kobiet.

Summary

Introduction. Patients with gastroesophageal reflux disease who did not improve with proton pump inhibitors are at risk of serious diseases and should undergo endoscopy.

Aim. The aim of the study was to present endoscopic and histopathologic findings in the esophagus in patients referred by a general practitioners to the Department of Gastrointestinal and General Surgery, Wrocław Medical University in years 2008-2013 with initial diagnosis of GERD, in which the family doctor did not achieve the expected results of the empirical treatment with proton pump inhibitors.

Material and methods. The clinical material included 122 patients (51 women and 71 men) aged 55.8 ± 14.1 referred for endoscopy by their general practitioners because of a lack of improvement after empirical treatment. Retrospective analysis of the endoscopic and histologic finding was performed.

Results. The most prevalent diagnosis was hernia hiatus oesophagi ($n = 41$; 33.6%) and the least Barrett's esophagus ($n = 6$; 4.9%). In men the most prevalent diagnosis was adenocarcinoma ($n = 22$; 31.0%) and in women hiatal hernia ($n = 24$; 47.1%). Near 60% patients were found to have histopathologic abnormalities. The most common finding was oesophageal cancer ($n = 22$; 18.0%) and the least dysplasia ($n = 7$; 5.7%). In men the

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Katarzyna Budrewicz
Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: +48 601-796-837
katarzyna.budrewicz@umed.wroc.pl

most prevalent diagnosis was adenocarcinoma ($n = 21$; 29.6%) and in women esophagitis ($n = 8$; 11.3%) and Barrett's esophagus ($n = 8$; 11.3%).

Conclusions. 1. Near one quarter of patients with ineffective GERD symptoms treatment, who were referred for endoscopy by family practitioners, has serious endoscopic and histologic diagnosis. 2. Male gender and age above 52 years are risk factors for esophageal adenocarcinoma. 3. GERD complications are more common in men and benign complications prevail among women.

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease* – GERD) jest spowodowana wstecznym przepływem treści żołądkowej (1). GERD może występować jako nienadżerkowa choroba refluksowa (ang. *non-erosive reflux disease* – NERD) lub jako nadżerkowa choroba refluksowa (ERD) (2). NERD jest rozpoznawane, gdy typowe objawy GERD występują bez widocznego uszkodzenia błony śluzowej podczas endoskopii, przy czym EE występuje ze zmianami histopatologicznymi w błonie śluzowej przełyku (2-7). Długotrwała choroba refluksowa przełyku jest czynnikiem ryzyka przełyku Barretta i raka przełyku (8-11). Objawy raka przełyku mogą przypominać objawy GERD (12-17).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena przekroju zmian chorobowych w zakresie przełyku u pacjentów skierowanych przez lekarzy rodzinnych do Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2008-2013 ze wstępnym rozpoznaniem choroby refluksowej przełyku, u których lekarz rodzinny nie osiągnął spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowili pacjenci, u których w latach 2008-2013 wykonano gastroskopię ukierunkowaną na poszukiwanie zmian w przełyku. Zastosowano retrospektywną ocenę wyników badań endoskopowego i histopatologicznego. Kryteriami włączenia było wstępne rozpoznanie przez lekarza rodzinnego choroby refluksowej przełyku u tych pacjentów, u których nie uzyskano spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej.

Materiał kliniczny obejmuje 122 chorych, kobiet i mężczyzn. Stanowili oni 1,9% ogółu diagnozowanych i leczonych w Klinice chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego.

Analiza statystyczna

Zmienna ciągła została przedstawiona jako średnia i odchylenie standardowe. Porównano ją z testem t-Studenta. Zmienne dyskretne przedstawiono jako liczby i procenty i porównano z testem χ^2 z korekcją Yates, w razie konieczności.

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono przy pomocy analizy drzew klasyfikacji i regresji (CART).

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is caused by retrograde flow of stomach contents (1). GERD can present as non-erosive reflux disease (NERD) or as erosive esophagitis (EE) (2). The former is recognized when typical symptoms of GERD occur without visible mucosal injury during endoscopy the latter present with histopathological changes in esophageal mucosa (2-7). Long-standing gastroesophageal reflux disease is a risk factor for Barrett's esophagus and esophageal cancer (8-11). Symptoms of esophageal cancer could resemble these of GERD (12-17).

AIM

The aim of the study was to present endoscopic and histopathologic findings in the esophagus in patients referred by general practitioners to the Department of Gastrointestinal and General Surgery, Wrocław Medical University in years 2008-2013 with initial diagnosis of GERD, in which the family doctor did not achieve the expected results of the implemented conservative treatment with proton pump inhibitors.

MATERIAL AND METHODS

The study group consisted of patients who were undergoing endoscopy for gastroesophageal reflux in year 2008-2013.

The retrospective analysis of documentation was performed. The inclusion criteria was the referral letter from his General Practitioner that the patient did not have improvement after empirical therapy for reflux esophagitis.

The clinical material included 122 patients. They represented 1.9% of all patients diagnosed and treated with diseases of the gastrointestinal tract in the department.

Statistical analyses

Continuous variable was presented as means and standard deviation, and compared with Student's t-test. Discrete variables were presented as numbers and percentages and compared with χ^2 test with Yates correction when necessary.

Multivariate analysis was performed with Classification and Regression trees (CART) analysis.

The independent variable were chosen on the basis of the prevalence of the results. Moreover, esophageal cancer was chosen as an independent

Zmienna niezależna została wybrana na podstawie najczęściej występujących wyników. Co więcej, rak przełyku wybrano jako niezależną zmienną z powodu jego znaczenia jako przyczyny śmierci.

Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

W endoskopii stwierdzono szeroki zakres zmian makroskopowych, począwszy od przepukliny rozworu przełykowego, a skończywszy na przełyku Barretta. Wyróżniono dwa rodzaje powikłań choroby refluksowej przełyku – łagodne i złośliwe.

Przeważającym rozpoznaniem była przepuklina rozworu przełykowego przepony ($n = 41$; 33,6%), a najmniej powszechnym przełyk Barretta ($n = 6$; 4,9%).

U mężczyzn dominującym rozpoznaniem był rak gruczołowy ($n = 22$; 31,0%), a u kobiet przepuklina rozworu przełykowego przepony ($n = 24$; 47,1%).

Przepuklina rozworu przełykowego jest związana z płcią żeńską.

U blisko 60% pacjentów stwierdzono zmiany histopatologiczne. Dominującym rozpoznaniem był rak przełyku ($n = 22$; 18,0%), a najmniej powszechnym dysplazja ($n = 7$; 5,7%). U mężczyzn dominującym rozpoznaniem był rak gruczołowy ($n = 21$; 29,6%), a u kobiet zapalenie przełyku ($n = 8$; 11,3%) i przełyk Barretta ($n = 8$; 11,3%).

Dane demograficzne

Grupę badaną stanowiło 122 pacjentów w wieku $55,8 \pm 14,1$ roku (zakres 19-89 lat). Było 71 mężczyzn w wieku $55,7 \pm 14,7$ roku i 51 kobiet w wieku $56,0 \pm 14,0$ lat. Mężczyźni stanowili wyższy odsetek badanej grupy niż kobiety (58,2 vs 41,8%; $p = 0,01$).

Rozpoznania endoskopowe przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Wyniki badania endoskopowego

	Suma n = 122 (%)	Kobiety n = 51 (%)	Mężczyźni n = 71 (%)	p
Przepuklina rozworu przełykowego n (%)	41 (33,6)	24 (47,1)	17 (23,9)	0,007
Zapalenie przełyku n (%)	28 (23,0)	14 (27,5)	14 (19,7)	0,32
Rak przełyku n (%)	24 (19,8)	2 (3,9)	22 (31,0)	< 0,001
Zwężenie łagodne przełyku n (%)	13 (10,7)	4 (7,8)	9 (12,7)	0,58
NERD n (%)	10 (8,2)	6 (11,8)	4 (5,6)	0,38
Przełyk Barretta n (%)	6 (4,9)	1 (2,0)	5 (7,0)	0,39

Najczęstszym rozpoznaniem była przepuklina rozworu przełykowego, a najrzadszym przełyk Barretta.

U mężczyzn najczęstszym rozpoznaniem był gruczolakorak, a u kobiet przepuklina rozworu przełykowego.

Przepuklina rozworu przełykowego związana jest z płcią żeńską (ryc. 1). Wyniki histopatologiczne przedstawiono w tabeli 2.

variable taken because of its importance as a cause of death.

P less than 0.05 was considered as significant.

RESULTS

On endoscopy it was found a wide range of macroscopic changes starting from hiatal hernia and ending with Barrett's esophagus. Two types of complications of gastroesophageal reflux disease was distinguished – benign and malignant.

The most prevalent diagnosis was hernia hiatus oesophagi ($n = 41$; 33.6%) and the least Barrett's esophagus ($n = 6$; 4.9%).

In men the most prevalent diagnosis was adenocarcinoma ($n = 22$; 31.0%) and in women hiatal hernia ($n = 24$; 47.1%).

Hiatal hernia is related with female gender.

Near 60% patients were found to have histopathologic abnormalities. The most common finding was oesophageal cancer ($n = 22$; 18.0%) and the least dysplasia ($n = 7$; 5.7%).

In men the most prevalent diagnosis was adenocarcinoma ($n = 21$; 29.6%) and in women esophagitis ($n = 8$; 11.3%) and Barrett's esophagus ($n = 8$; 11.3%).

Demographics

The study group consisted of 122 patients aged 55.8 ± 14.1 (range 19-89). There were 71 men aged 55.7 ± 14.7 and 51 women aged 56.0 ± 14.0 . Men constituted a higher percentage of studied group than women (58.2 vs 41.8%; $p = 0.01$).

The endoscopic diagnoses were presented in table 1.

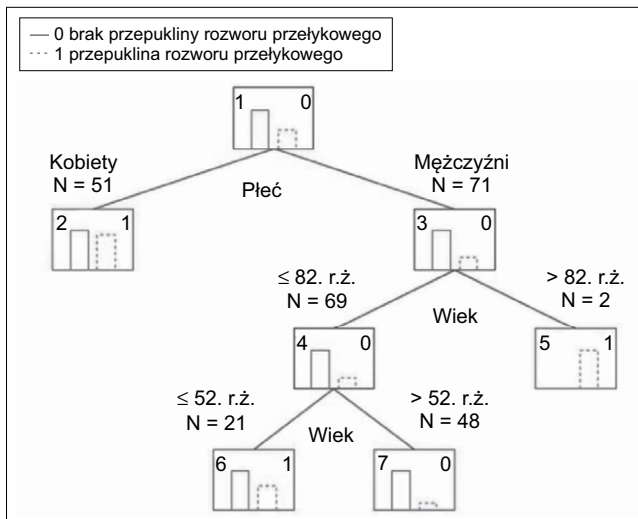
Tab. 1. Endoscopic findings

	Total n = 122 (%)	Women n = 51 (%)	Men n = 71 (%)	p
Hiatal hernia n (%)	41 (33.6)	24 (47.1)	17 (23.9)	0.007
Esophagitis n (%)	28 (23.0)	14 (27.5)	14 (19.7)	0.32
Esophageal cancer n (%)	24 (19,8)	2 (3,9)	22 (31.0)	< 0.001
Benign stricture of the esophagus n (%)	13 (10.7)	4 (7.8)	9 (12.7)	0.58
NERD n (%)	10 (8.2)	6 (11.8)	4 (5.6)	0.38
Barrett's esophagus n (%)	6 (4.9)	1 (2.0)	5 (7.0)	0.39

The most prevalent diagnosis was hernia hiatus oesophagi and the least Barret's oesophagus.

In men the most prevalent diagnosis was adenocarcinoma and in women hiatal hernia.

Hiatal hernia is related with female gender (fig. 1). The histopathologic diagnoses were presented in table 2.



Ryc. 1. Analiza drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych. Zmienną zależną jest obecność przepukliny rozworu przełykowego. Kobiety i mężczyźni w wieku do 52 lat i powyżej 82 lat częściej chorują na przepuklinę rozworu przełykowego niż cała badana populacja

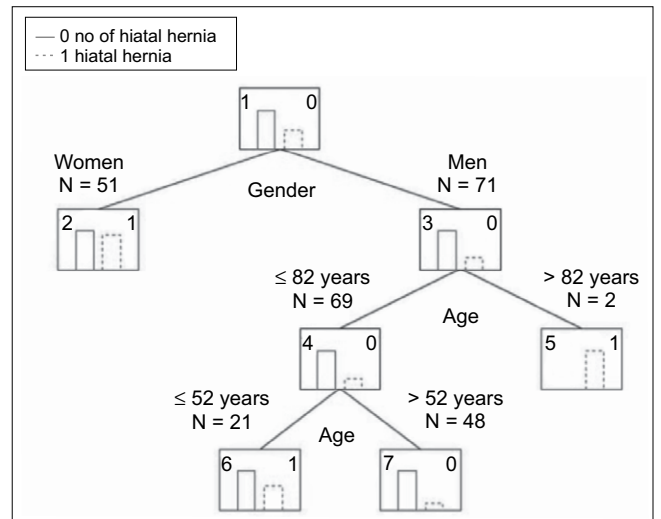


Fig. 1. Classification and regression trees analysis. The dependent variable is hiatal hernia presence. The women and men up to 52 years and older than 82 years have higher prevalence of the hiatal hernia than the total studied population

Tab. 2. Rozpoznanie histopatologiczne

	Grupa badana n = 122 (%)	Kobiety n = 51 (%)	Mężczyźni n = 71 (%)	p
Bez zmian n (%)	51 (41,8)	21 (29,6)	30 (58,8)	0,91
Gruczolakorak n (%)	22 (18,0)	1 (2,0)	21 (29,6)	< 0,001
Zapalenie przełyku n (%)	20 (16,4)	8 (11,3)	12 (23,5)	0,86
Owrzodzenie n (%)	11 (9,0)	7 (9,9)	4 (7,8)	0,22
Przełyk Barretta n (%)	11 (9,0)	8 (11,3)	3 (5,9)	0,06
Dysplazja n (%)	7 (5,7)	6 (8,5)	1 (2)	0,04

Tab. 2. Histopathologic diagnoses

	Study group n = 122 (%)	Women n = 51 (%)	Men n = 71 (%)	p
No changes n (%)	51 (41.8)	21 (29.6)	30 (58.8)	0.91
Adenocarcinoma of the esophagus n (%)	22 (18.0)	1 (2.0)	21 (29.6)	< 0.001
Esophagitis n (%)	20 (16.4)	8 (11.3)	12 (23.5)	0.86
Ulcer n (%)	11 (9.0)	7 (9.9)	4 (7.8)	0.22
Barrett's esophagus n (%)	11 (9.0)	8 (11.3)	3 (5.9)	0.06
Dysplasia n (%)	7 (5.7)	6 (8.5)	1 (2)	0.04

U około 60% pacjentów stwierdzono nieprawidłowości histopatologiczne. Najczęstszym wynikiem był rak przełyku.

Pogłębiona analiza wykazała, że rak przełyku występował najczęściej u mężczyzn w wieku powyżej 52 lat (ryc. 2).

DYSKUSJA

U blisko 1/4 chorych, u których lekarz rodzinny nie osiągnął spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej, stwierdzono poważne zmiany endoskopowe i histopatologiczne.

Wprowadzenie inhibitorów pompy protonowej (IPP) w leczeniu GERD przyczyniło się do skutecznego wyeliminowania objawów choroby u około 70% pacjentów (18-20). U pozostałych leczenie z zastosowaniem IPP jest nieskuteczne lub w przebiegu przewlekłej choroby dochodzi do powikłań (21-24).

Proste dane demograficzne, takie jak: wiek i płeć, mogą być pomocne w przewidywaniu raka przełyku.

Near 60% patients were found to have histopathologic abnormalities. The most common finding was esophageal cancer.

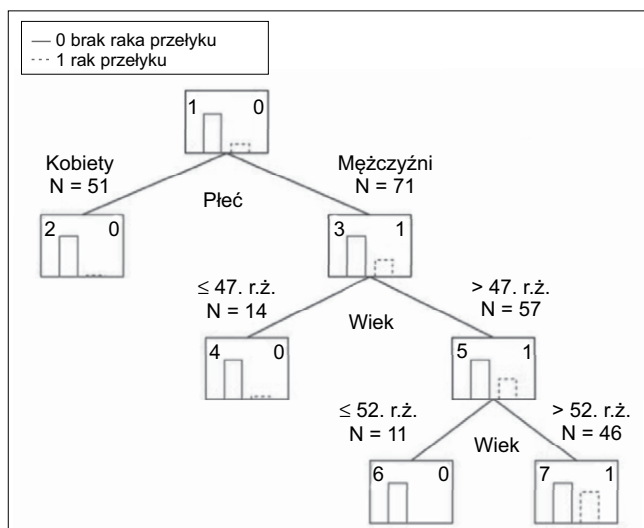
In multivariate analysis it was found that the esophageal cancer was most prevalent in men aged > 52 years (fig. 2).

DISCUSSION

The first finding is that near one quarter of patients with ineffective GERD symptoms treatment, who were referred for endoscopy by family practitioners, has serious endoscopic and histopathological diagnosis.

The introduction of proton pump inhibitors (PPI) in GERD therapy has contributed to an effective elimination of complaints in approximately 70% of GERD patients (18-20). However in the remaining patients PPIs therapy proved ineffective, or else the course of chronic disease may be associated with complications requiring other therapeutic modalities (21-24).

The second finding is that simple demographic data like age and gender could be helpful in esophageal can-



Ryc. 2. Analiza drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych. Zmienną zależną jest obecność raka przełyku. Mężczyźni powyżej 52 lat częściej chorują na raka przełyku niż cała badana populacja

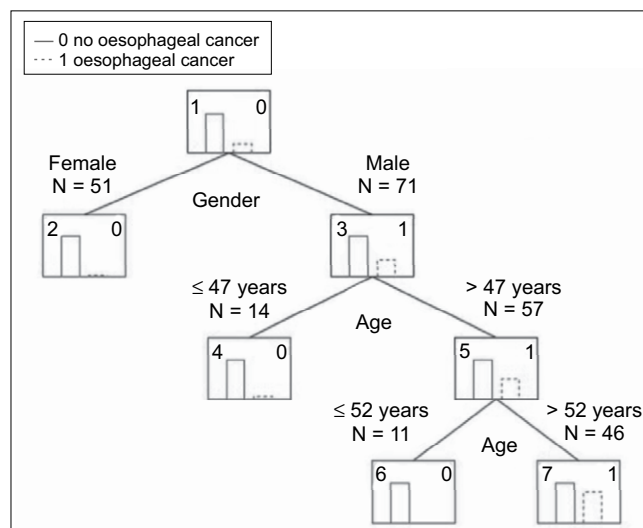


Fig. 2. Classification and regression trees analysis. The dependent variable is esophageal cancer presence. Male above 52 years have higher prevalence of the esophageal cancer than the total studied population

Płeć męska i wiek powyżej 52 lat są czynnikami ryzyka gruczolakoraka przełyku.

Przełyk Barretta jest czynnikiem ryzyka rozwoju gruczolakoraka przełyku (25). Jest on najczęściej rozpoznawany u białych mężczyzn, którzy zazwyczaj mają ponad 50 lat (26).

Ostatnie badania podkreślają rolę otyłości i czynników genetycznych jako czynników obciążających w rozwoju gruczolakoraka przełyku (8).

Inne czynniki ryzyka obejmują: wiek, płeć, rasę, otyłość, objawy refluksu, palenie tytoniu i dietę (25, 27-38). Czynniki, które mogą chronić przed rozwojem gruczolakoraka, obejmują zakażenie *Helicobacter pylori*, dietę bogatą w owoce i warzywa oraz spożywanie aspiryny i NLPZ (25).

Powikłania GERD występują częściej u mężczyzn, a wśród kobiet przeważają powikłania łagodne. Powikłania złośliwe są charakterystyczne dla mężczyzn.

Odsetek łagodnych powikłań dotyczył głównie kobiet i utrzymywał się na tym samym poziomie, co w dostępnej literaturze (39). Różnice związane są z powikłaniami złośliwymi, zwłaszcza z rakiem przełyku, które w niniejszym badaniu charakteryzowały mężczyzn w młodszym wieku w porównaniu z danymi z dostępnej literatury (39, 40).

OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter i brak szczegółowych danych klinicznych, takich jak: czas trwania objawów, wcześniejsza historia choroby, leczenie. Dane te mogą pomóc w stworzeniu lepszego modelu do przewidywania ostatecznej diagnozy. Ponadto są one niezbędne do oceny, czy pacjenci praktyki lekarza ogólnego spełniają kryteria grupy badanej, zwłaszcza pod względem czasu trwania objawów. Przedstawione w badaniu dane pozwalają jednak na wyciągnięcie istotnego wniosku, iż wysoki odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych

cer prediction. Male gender and age above 52 years are risk factors for esophageal adenocarcinoma.

Barrett's esophagus is a clearly recognized risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (25). Barrett's esophagus is most often seen in white men who are generally older than 50 years of age (26).

Recent studies have emphasized the role of obesity and genetic factors as aggravating factors in the development of esophageal adenocarcinoma (8).

Other risk factors include aging, gender, race, obesity, reflux symptoms, smoking, and diet (25, 27-38). Factors that may protect against the development of adenocarcinoma include infection with *Helicobacter pylori*, a diet rich in fruits and vegetables, and consumption of aspirin and NSAIDs (25).

The third finding is that GERD complications are more common in men and benign complications prevail among women. Malignant complications are characteristic for men.

The proportion of benign complications related mainly to female and stood at the same level as in the available literature (39). Differences related to malignant complications especially cancer of the esophagus, which in the present study were characterized by men at a younger age compared with data from the available literature (39, 40).

LIMITATIONS

The main limitation of the study is its retrospective character and lack of detailed clinical data like symptoms duration, previous medical history, treatment. The data could help to build better model for prediction of the final diagnosis. Furthermore, the data are necessary to assess whether given patients of a general practitioner practice fulfils the criteria of the study group especially in terms of symptoms duration. However, the presented in the study data allow to draw important conclusion that the high percentage of patients

przez lekarzy rodzinnych z rozpoznaniem GERD może mieć poważne problemy kliniczne i powinien zostać skierowany na badania endoskopowe.

ineffectively treated by their general practitioners with the diagnosis of GERD may have serious clinical problems and should undergo endoscopy.

WNIOSKI

1. U blisko 1/4 chorych, u których lekarz rodzinny nie osiągnął spodziewanych efektów wdrożonego leczenia zachowawczego inhibitorami pompy protonowej, stwierdzono poważne zmiany endoskopowe i histopatologiczne.
2. Czynniki ryzyka raka gruczołowego przełyku są płeć męska i wiek powyżej 52 lat.
3. Powikłania GERD występują częściej u mężczyzn, a powikłania łagodne przeważają wśród kobiet.

CONCLUSIONS

1. Near one quarter of patients with ineffective GERD symptoms treatment, who were referred for endoscopy by family practitioners, has serious endoscopic and histologic diagnosis.
2. Male gender and age above 52 years are risk factors for esophageal adenocarcinoma.
3. GERD complications are more common in men and benign complications prevail among women.

PIŚMIENNICTWO / BIBLIOGRAPHY

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al.; Global Consensus Group: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900-1920.
2. Sifrim D, Holloway R: Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2529-2532.
3. Liakakos T, Karamanolis G, Patapis P et al.: Gastroesophageal reflux disease: medical or surgical treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2009; 2009: 371580.
4. Tarnowski W, Bielecki K: Refluks żołądkowo-przełykowy – patofizjologia, diagnostyka, leczenie. *Medical Adviser* 2001; 3.
5. Wallner G, Solecki M, Tarnowski W et al.: Choroba refluksowa przełyku – zalecenia dla praktyki klinicznej. *Wideochir Tech Maloinwaz* 2009; 4 (suppl. 1): S53-S61.
6. Parasa S, Sharma P: Complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(3): 433-442.
7. Armstrong D: Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72(2-3): 93-100.
8. Belhocine K, Galmiche JP: Epidemiology of the complications of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2009; 27(1): 7-13.
9. Pisegna J, Holtmann G, Howden CW et al.: Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl. 9): 47-56.
10. Theisen J, Nigro JJ, DeMeester TR et al.: Chronology of the Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Dis Esophagus* 2004; 17(1): 67-70.
11. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA et al.: History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 854-869.
12. Czarzasty W, Chybicki J: Współczesne metody rozpoznawania i leczenia przełyku Barretta. *Cancer Surgery* 2011; 1: 19-22.
13. Choroby przełyku. [W:] Dąbrowski A (red.): *Gastroenterologia. Wielka Interna. Medical Tribune Polska. Warszawa* 2010: 10-28.
14. Yamada T: *Podręcznik gastroenterologii. PZWL, Warszawa* 2005: 255-258.
15. Hvid-Jansen F, Pedersen L, Drewes A et al.: Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *Engl J Med* 2011; 365(15): 1375-1383.
16. Roman S, Kahrilas PJ: Mechanisms of Barrett's esophagus (clinical): LES dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(1): 17-28.
17. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ: Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(2): 203-231.
18. Fass R, Shapiro M, Dekel R et al.: Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
19. Lowe RC, Wolfe MM: The pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Diabetol* 2004; 50(3): 227-237.
20. Zerbib F, Duriez A, Roman S et al.: Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008; 57(2): 157-160.
21. Ferguson DD: Evaluation and management of benign esophageal strictures. *Dis Esophagus* 2005; 18(6): 359-364.
22. Hoang CD, Koh PS, Maddaus MA: Short esophagus and esophageal stricture. *Surg Clin North Am* 2005; 85(3): 433-451.
23. Pregun I, Hritz I, Tulassay Z et al.: Peptic esophageal stricture: medical treatment. *Dig Dis* 2009; 27(1): 31-37.
24. Triadafilopoulos G: Endotherapy and surgery for GERD. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (suppl. 2): S87-96.
25. Falk GW: Risk factors for esophageal cancer development. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18(3): 469-485.
26. Cossentino MJ, Wong RK: Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14(3): 128-135.
27. Spechler SJ, Goyal RK: Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362-371.
28. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al.: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.

29. Cook MB, Chow WH, Devesa SS: Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer* 2009; 101: 855-859.
30. Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700-1707.
31. 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: 173-180.
32. Abnet CC, Freedman ND, Hollenbeck AR et al.: A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2008; 44: 465-471.
33. Vaughan TL, Davis S, Kristal A et al.: Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85-92.
34. Ranka S, Gee JM, Johnson IT et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, lower oesophageal sphincter-relaxing drugs and oesophageal cancer. A case-control study. *Digestion* 2006; 74: 109-115.
35. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO et al.: Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000; 133: 165-175.
36. Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD et al.: Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 749-756.
37. Fortuny J, Johnson CC, Bohlke K et al.: Use of anti-inflammatory drugs and lower esophageal sphincter-relaxing drugs and risk of esophageal and gastric cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1154-1159.e3.
38. Alexandre L, Broughton T, Loke Y et al.: Meta-analysis: risk of esophageal adenocarcinoma with medications which relax the lower esophageal sphincter. *Dis Esophagus* 2011; 25(6): 535-544.
39. Galindo G, Vassalle J, Marcus SN et al.: Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2013; 26(5): 443-450.
40. Kim YS, Kim N, Kim GH: Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22(4): 575-588.

otrzymano/received:
zaakceptowano/accepted: