

A BARETT OESOPHAGUS EPIDEMIOLOGIÁJA, RIZIKÓFAKTORAI, KÖVETÉSE ÉS A KORAI NEOPLÁZIA FELISMERÉSE

PhD Disszertáció

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

A doktori iskola vezetője: dr. Pintér Erika, PhD, DSc



dr. Erőss Bálint, MRCP (London)

Témavezetők:

dr. Vincze Áron, PhD, Med. habil.

dr. Hegyi Péter, PhD, DSc, MAE

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Transzlációs Medicina Intézet

Pécs

2020

Tartalomjegyzék

BEVEZETÉS.....	4
1. Barrett oesophagus	4
1.1. Definíció és patomechanizmus.....	4
1.2. Epidemiológia	4
1.3. Klinikai megjelenés, tünetek.....	4
1.4. Rizikófaktorok.....	4
1.5. A Barrett oesophagus és a <i>Helicobacter pylori</i>	4
1.6. Felismerés és diagnosztika.....	5
1.7. Szűrés, rendszeres követés és a korai neoplasztikus léziók	5
2. Oesophagealis adenocarcinoma	5
2.1. Definíció és patomechanizmus.....	5
2.2. Prognózis	5
2.3. Nemzetközi és magyar epidemiológiai trendek	5
3. Korai neoplasztikus léziók és a Barrett oesophagus.....	6
3.1. A korai neoplázia definíciója	6
3.2. A korai neoplázia felismerése	6
3.3. A korai neoplázia kezelése.....	6
3.4. Klinikai megfontolások.....	7
CÉLKITŰZÉSEK.....	7
A vizsgálatok.....	8
4. Metaanalízis	8
4.1. Módszerek.....	8
4.1.1. Metaanalízis	8
4.1.2. Klinikai kérdés.....	8
4.1.3. Protokoll.....	8
4.1.4. Szisztematikus irodalomkeresés	8
4.1.5. Beválogatási és kizárási kritériumok	8
4.1.6. Adatgyűjtés.....	8
4.1.7. Statisztikai analízis	9
4.2. Eredmények	9
4.2.1. A beválogatott közlemények	9
4.2.2. A <i>H. pylori</i> infekció és a Barrett oesophagus kapcsolatának vizsgálata	14
4.2.3. A <i>H. pylori</i> infekció és a Barrett oesophagus talaján kialakult korai neoplázia kapcsolatának vizsgálata.....	15
4.4. A metaanalízis eredményeinek megbeszélése.....	15
5. Az endoszkópos oktató modul fejlesztése	15
5.1. Módszerek.....	15

5.1.1. Célkitűzés	15
5.1.2. Etikai engedély	16
5.1.3. A vizsgálat felépítése	16
5.1.4. Online oktatási modul	16
5.1.4.1. A számítástechnikai platform fejlesztése.....	16
5.1.4.2. Az endoszkópos képek és videók kiválasztása	17
5.1.4.3. Az online modul szerkezete és működése	17
5.1.5. Interaktív oktatási nap.....	17
5.1.6. A magabiztosság és a preferenciák vizsgálata.....	17
5.1.7. A vizsgálat résztvevői	17
5.1.8. Statisztikai analízis	17
5.2. Eredmények	18
5.2.1. Online és interaktív oktatás	18
5.2.2. Az endoszkópos szakemberek magabiztossága az AcOH-segített endoszkópia használatában	20
5.3. Az eredmények megbeszélése.....	20
AZ EREDMÉNYEK ÖSSZESÍTÉSE ÉS A KÖVETKEZTETÉSEK.....	22
KÖZLEMÉNYEK, PREZENTÁCIÓK ÉS TUDOMÁNYMETRIA (2020. 01. 20.).....	23
SAJÁT MUNKA ÉS AZ ESZZEL ÖSSZEFÜGGŐ KLINIKAI TEVÉKENYSÉG.....	25
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	26
IRODALOMJEGYZÉK.....	Hiba! A könyvjelző nem létezik.

BEVEZETÉS

1. Barrett oesophagus

1.1. Definíció és patomechanizmus

A Barrett oesophagus (BO) fogalma az 1950-es években jelent meg. A kórállapot nevét az ausztrál Normann Barrett Londonban praktizáló kiváló sebész után kapta (1). A BO képét Philip R Allison írta le elsőnek 1946-ban (2).

A BO diagnózisa a disztális nyelőcső endoszkópos és hisztológiai vizsgálatán alapszik. A gasztroszkópia során a kardia szintje feletti felső gyomorredők nyálkahártya-eltérései jellemzik. A lazacrózsaszínné vált nyálkahártyából vett biopszia normál, non-keratotikus laphám helyett kolumnáris hámot igazol (3).

1.2. Epidemiológia

A BO prevalenciája a fejlett országokban emelkedő tendenciát mutat. Mivel felső tápcsatornai endoszkópia szükséges a diagnózis megerősítéséhez, ezen modalitás elterjedése hozzájárulhat a megfigyelt emelkedő trendhez. A jelenlegi becslések alapján a BO prevalenciája 1-2% az átlagpopulációban, míg 10% körüli gastro-oesophagealis refluxbetegség (GORD) mellett (3).

1.3. Klinikai megjelenés, tünetek

A BO diagnózisa leggyakrabban felső tápcsatornai tünetek (diszpepszia, hasi fájdalom, gyomorégés és a GORD egyéb tünetei) vagy ritkábban más indikációból elvégzett gasztroszkópia során kerül felállításra. Megjegyzendő, hogy a betegség gyakran nem nyelőcső vagy kardia eredetű kórképek kivizsgálása során derül ki. A BO az esetek jelentős hányadában tünetmentes (3).

1.4. Rizikófaktorok

A BO ismert rizikófaktorai a férfi nem, a fehér rassz, az előrehaladott életkor, a GORD tünetei, a nagyméretű hiatusz hernia, a magas derékkörfogat, a dohányzás és a pozitív családi anamnézis GORD, BO vagy oesophagealis adenocarcinoma (OAC) irányában (3).

1.5. A Barrett oesophagus és a *Helicobacter pylori*

A BO és a *Helicobacter pylori* infekció (HPI) közötti összefüggés vizsgálata az 1980-as években kezdődött (4) nemsokkal a baktérium felfedezését követően (5).

Az eddigi tanulmányok különböző HPI és BO közötti összefüggéseket írtak. A négy korábbi metaanalízis közül három esetében a HPI alacsonyabb BO prevalenciával társult (6-8), míg a negyedik nem talált köztük kapcsolatot (9).

1.6. Felismerés és diagnosztika

A kolumnáris nyálkahártya-eltérések hozzáértő endoszkópos vizsgáló számára nyilvánvalók, a felső gyomorredők feletti nyelőcsőnyálkahártya úgy néz ki, mint a gyomornyálkahártya, míg a squamocolumnaris junkció proximális irányba eltolódott. A jelenlegi bizonyítékok szerint a malignizálódás egyik rizikófaktora a BO szegment hossza. A rövid szakaszt érintő ("short segment", <3 cm) BO alacsonyabb malignizálódási kockázattal jár (0,19% évente), mint a hosszú szakaszt érintő ("long segment", ≥ 3 cm) BO (0,33% évente) (10). A BO diagnózisában a biopszia elengedhetetlen, ebben a jelenlegi nemzetközi irányelvek a Seattle protokoll alkalmazása javasolt (11).

1.7. Szűrés, rendszeres követés és a korai neoplasztikus léziók

A korai neoplasztikus léziók felismerése az előrehaladott OAC megelőzését segíti, mivel a léziók endoszkópos terápiájának sikeraránya jó. A nemzetközi és nemzeti irányelvek nagyon részletes javaslatokkal szolgálnak a BO mellett kialakult korai neoplázia szűréséről, követéséről ("Barett surveillance") és kezeléséről (12-14).

2. Oesophagealis adenocarcinoma

2.1. Definíció és patomechanizmus

Az OAC leggyakrabban a nyelőcső disztális harmadában fordul elő, a malignus daganat a gastro-oesophagealis junkció vagy a BO kolumnáris hámjából származik (15).

2.2. Prognózis

A nyelőcsőrák jelenleg a hatodik vezető daganatos halálok világszerte (16). A betegek több, mint 85%-a 5 évvel a diagnózist követően meghal (17). A jól definiált prekancerózus állapotok és a korai tünetek hiánya lehetetlenné teszi hatékony nyelőcsőrák szűrőprogramok kialakítását (18), mely alól a BO (lásd fent) és az OAC kivételt jelent javasolt endoszkópos szűrési és követési protokollokkal (12, 13, 19).

2.3. Nemzetközi és magyar epidemiológiai trendek

A nyelőcsőrák jelenleg a hatodik leggyakoribb daganattípus világszerte. Éves becsllet incidenciája 480.000 eset, évente 410.000 beteg halála köthető hozzá (20).

Korábban a laphámrák volt a nyelőcsőrák leggyakoribb típusa, azonban az utóbbi évtizedekben az OAC incidenciája jelentősen megemelkedett Nyugat-Európában és az Amerikai Egyesült Államokban; sok helyen már az OAC a vezető szövettani típus (21).

A nyelőcsőrákkal kapcsolatos kutatásaink során 2.632 1992 és 2018 között primér nyelőcsőrákkal diagnosztizált beteg adatait gyűjtöttük össze egy magyarországi multicentrikus longitudinális vizsgálat keretében. Ezen vizsgálat eredményei alapján az OAC relatív prevalenciája gyorsan, statisztikailag szignifikáns mértékben emelkedik a laphámrákéhoz képest. Az aggasztóan gyors emelkedés a környezeti faktorok változásainak és a várható élettartam megnövekedésének is betudható. Mivel a BO rizikófaktorai átfednek az OAC rizikófaktoraival, előbbiek gyakoribbá válása az OAC gyakoriságának emelkedéséhez vezet.

3. Korai neoplasztikus léziók és a Barrett oesophagus

3.1. A korai neoplázia definíciója

Mind a BO prevalenciája, mind az OAC incidenciája emelkedik (22), míg OAC gyakran alakul ki BO talaján (3, 18). A BO-kapcsolt korai neoplázia olyan OAC-nek tekintendő, mely nagyon korai szövettani stádiumban van. Jelenleg ebbe a kategóriába tartozik az kisfokú és a nagyfokú diszplázia ("low-grade" és "high-grade" az irányelvek megfogalmazásában) és az intramukozális rák. Gyakran fordulnak elő felületesen terjedő, mélyebb rétegekbe nem penetráló, apró léziók (3, 13, 23). A BO mellett kialakult korai neoplázia éves malignizálódási aránya 10% körül van (24, 25).

3.2. A korai neoplázia felismerése

Mivel a korai neoplázia apró, könnyű átsiklani felette az endoszkópia során, így kiemelt fontosságú, hogy a BO szűrés kapcsán elvégzett gasztroszkópia során alapos értékelés történjen (12, 13). A korai neoplázia detekciós rátájának javítása érdekében számtalan stratégia és technikai megközelítés javasolt, melyek mindegyike a célzott mintavételt teszi lehetővé. Az ecetsav (AcOH) olyan gyenge sav, mely kiemeli a szabálytalan felületi mintázatot BO esetén. Az eljárást ecetsavas kifehérítésnek nevezzük (26).

3.3. A korai neoplázia kezelése

Amennyiben endoszkópia során korai neopláziát találunk, melyet a hisztopatológiai értékelés megerősít, endoszkópos terápia sikeresen alkalmazható. A kezelés során a

diszplastikus lézió endoszkópos reszekcióját a reziduális Barrett szegmentum ablációja követi (3, 12, 13).

3.4. Klinikai megfontolások

Összegzésként kijelenthetjük, hogy a BO mellett kialakuló korai neoplázia detekciója az endoszkópos szűrőprogram kizárólagos célja.

CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozat célja két kutatási projekt bemutatása.

- 1) Mivel számos publikáció eltérő eredményeket közölt a HPI és a BO kapcsolatáról, célunk egy **prognosztikus metaanalízis elvégzése** minden elérhető adat kvantitatív szintézisével.
- 2) Mivel a léziók felismerése jelentős kihívás Barrett-szűrés kapcsán és a neoplasztikus léziók fel nem ismerése jelentős kockázattal jár, célul tűztük ki egy **oktatási tréning modul kifejlesztését és tesztelését**, mely a szűrés hatékonyságát emeli.

A vizsgálatok

4. Metaanalízis

4.1. Módszerek

4.1.1. Metaanalízis

Az összegző közlemények közül a szisztematikus áttekintő közlemények és a metaanalízisek emelendők ki. A szisztematikus áttekintő közlemény célja a specifikus kérdésre vonatkozó összes evidencia összegyűjtése és szintézise. Amennyiben ezen közlemény kvantitatív szintézist is végez specifikus statisztikai módszerek segítségével, metaanalízisről beszélünk (27).

4.1.2. Klinikai kérdés

Kérdésfeltételkor a következő PECO elemeket használtuk: (P) felnőtt populáció, (E) korábbi vagy jelenlegi HPI, (C) HPI kizárható, (O) BO.

4.1.3. Protokoll

Munkánk protokollját a “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols” (PRISMA-P) standardja szerint készítettük el (28).

4.1.4. Szisztematikus irodalomkeresés

A MEDLINE, az EMBASE és a CENTRAL adatbázisokban végeztünk szisztematikus keresést 2016 decemberéig.

A gépesített keresésben felhasznált keresőkulcs a következő volt: (Barrett’s OR Barrett’s metaplasia OR Barrett metaplasia OR Barrett’s oesophagus OR Barrett’s esophagus OR Barrett oesophagus OR Barrett esophagus) AND (*Helicobacter pylori* or *H. pylori* or *Helicobacter*). Emellett a releváns közlemények referencialistáiból további közleményeket kerestünk.

4.1.5. Beválogatási és kizárási kritériumok

Olyan vizsgálatok gyűjtöttünk össze, melyen adott populációban közlik a HPI prevalenciáját BO-s és kontrollbetegekben. Teljes közleményeket és konferencia-absztraktokat is beválogattunk. A komparatív obszervációs közlemények minden típusát vizsgáltuk tekintet nélkül a prospektivitásra. A nem humán kutatásokat és az összegző közleményeket kizártuk.

4.1.6. Adatgyűjtés

A szám formátumú adatokat két vizsgáló gyűjtötte ki. A következő adatokat

gyűjtöttük: publikáció éve, vizsgálat típusa, geográfiai régió, esetek és kontrollok száma, demográfiai jellemzők és HPI tesztelésére vonatkozó információk. Ezenfelül a legfontosabb gyűjtött adatok a HPI prevalenciájára vonatkozó adatok voltak a BO és a kontrollcsoportban egyaránt. Külön figyelmet fordítottunk a diszplasztikus, nondiszplasztikus és különböző szegmenthosszúságú BO elkülönítésére alcsoportanalízisben.

4.1.7. Statisztikai analízis

Esélyhányadost ("odds ratio", OR) és 95%-os konfidencia intervallumot (CI) számoltunk HPI vs. non-HPI összehasonlításban a BO gyakoriságára nézve. A pontbecsléseket a random-hatás modellel számoltuk. Eredményeinket fadiagram ("forest plot") segítségével ábrázoltuk grafikusán. A statisztikai heterogenitást I^2 teszt segítségével kvantifikáltuk, probabilitást a χ^2 teszt segítségével vizsgáltunk ($p < 0.1$ szignifikanciaszinttel). A Cochrane Kézikönyv ajánlásának megfelelően az I^2 értékek megfeleltethetők elhanyagolható (<30%), mérsékelt (30–60%), lényeges (50–90%) és jelentős (75–100%) heterogenitásnak. A publikációs torzítást Egger teszt és a tölcsergrafikon szimmetriájának vizuális értékelésével vizsgáltuk.

4.2. Eredmények

4.2.1. A beválogatott közlemények

Keresési stratégiánk 1.705 rekordot eredményezett. A duplikátumok eltávolítását követően három lépéses szűrést végeztünk cím, absztrakt, majd teljes közlemény szerint. A statisztikai analízisbe 72 közleményt válogattunk be. A közleményeket az **1. táblázat** foglalja össze.

1. táblázat. Az analízisben szereplő közlemények főbb jellemzői. BO: Barrett oesophagus, C: Tenyésztés, GORD: gastro-oesophagealis reflux betegség, H: szövettan, HPI: H. pylori infection, PCR: polimeráz láncreakció, S: szerológia, SA: széklet antigén kimutatás, R: rapid ureáz teszt, U: urea kilégzéses teszt, †: csak alcsoportanalízisben BO szegmentszűrés szerinti, ‡:HPI kimutatás csak a nyelőcsőből vagy a gastro-oesophagealis junctionból.

A vizsgálat elsőszerzője és a publikáció éve	Ország	Eset / kontroll betegszámok	HPI tesztelés módszere	Kontroll definíciója	Csak új BO esetek?
Abbas et al. 1995 (29)	Pakisztán	29 / 29	H, R	GORD	Nem
Abe et al. 2009 (30)	Japán	36 / 108	H, R, S	Populáció	Igen
Abouda et al. 2003 (31)	Egyesült Királyság	60 / 25	H, R, S	Endoszkópia	Nem
Ackermack et al. 2003 (32)	Hollandia	51 / 62	S	Endoszkópia	Nem ismert
Ahmed et al. 2004 (33)	Szudán	11 / 47	R	GORD	Nem ismert
Anderson et al. 2008 (34)	Írország	224 / 260	S	Populáció	Igen
Blaser et al. 1991 (35)	USA	58 / 41	H,S	Populáció	Nem ismert
Carmona et al. 2003 (36)	Mexikó	24 / 232	R	Endoszkópia	Nem ismert
Chacaltana et al. 2009 (37)	Peru	11 / 911	H	Egyéb	Nem
Chang et al. 2010 (38)	Kína	32 / 41	H	Endoszkópia	Nem
Chen et al. 2016 (39)	Tajvan	161 / 644	R	Endoszkópia	Nem ismert
Cooper et al. 1991 (40)	Egyesült Királyság	26 / 30	H	GORD	Nem
Corley et al. 2008 (41)	USA	318 / 299	S	Populáció	Igen
Csendes et al. 1997(42)	Chile	100 / 190	H	Endoszkópia	Nem
Dore et al. 2016 (43)	Olaszország	131 / 1772	H, R, U	Endoszkópia	Nem
El Serag et al. 1999 (44)	USA	36 / 72	H	GORD	Nem
Fassan et al. 2009 (45)	Olaszország	210 / 210	H	Endoszkópia	Nem ismert
Ferrandez et al. 2006 (46)	Spanyolország	104 / 213	H, R, S, PCR	Populáció	Nem

1. táblázat (folytatás)

A vizsgálat elsőszerzője és a publikáció éve	Ország	Eset / kontroll	HPI tesztelés módszere	Kontroll definíciója	Csak új BO esetek?
Goldblum et al. 2002 (47)	USA	70 / 60	H, S	Endoszkópia	Nem
Hackelsberger et al. 1998 (48)	Németország	16 / 315	H, R	Endoszkópia	Nem
Henihan et al. 1998 (49)	Írország	82 / 40	H oesophagus	GORD	Nem
Hilal et al. 2016 (50)	USA	323 / 1849	H	Endoszkópia	Nem
Hirota et al. 1999 (51)	USA	104 / 738	H oesophagus	Endoszkópia	Nem
Inomata et al. 2006 † (52)	Japán	36 / 80	H, R, S	Endoszkópia	Nem ismert
Johansson et al. 2007 (53)	Svédország	21 / 498	H oesophagus	Endoszkópia	Nem
Jonaitis et al. 2011 (54)	Litvánia	33 / 160	H, R	GORD	Nem ismert
Kala et al. 2007 (55)	Csehország	22 / 173	H, R	GORD	Nem
Katsienlos et al. 2013 (56)	Görögország	75 / 1915	H, R	Endoszkópia	Nem ismert
Keyashian et al. 2013 (57)	USA	52 / 391	H, SA	Endoszkópia	Nem
Kiltz et al. 1999 (58)	Németország	35 / 320	R, S	Endoszkópia	Nem
Kim et al. 2006 (59)	Korea	31 / 224	H, R	Endoszkópia	Nem ismert
Laheij et al. 2002 (60)	Hollandia	23 / 528	H, R, C	Endoszkópia	Nem ismert
Lam et al. 2008 (61)	USA	56 / 280	S	Endoszkópia	Igen
Lee et al. 2011 (62)	Malajzia	15 / 104	H, R	Endoszkópia	Nem ismert
Loffeld et al. 1992 (63)	Hollandia	71 / 200	H oesophagus, S	Populáció	Nem ismert

1. táblázat (folytatás)

A vizsgálat elsőszerzője és a publikáció éve	Ország	Eset / kontroll	HPI tesztelés módszere	Kontroll definíciója	Csak új BO esetek?
Loffeld et al. 2000 (64)	Hollandia	36 / 454	H	Endoszkópia	Igen
Loffeld et al. 2004 (65)	Hollandia	307 / 5341	H, C	Endoszkópia	Nem
Lord et al. 2000 (66)	Ausztrália	91 / 214	H	Endoszkópia	Nem
Martinek et al. 2003 (67)	Csehország	31 / 259	H, R	Endoszkópia	Nem ismert
Meng et al. 2008 (68)	USA	28 / 104	PCR	Endoszkópia	Nem ismert
Monkemuller et al. 2008 (69)	Németország	97 / 97	H	Endoszkópia	Nem
Nandurkar et al. 1997 (70)	Ausztrália	46 / 112	H oesophagus	Endoszkópia	Igen
Newton et al. 1997 (71)	Egyesült Királyság	16 / 25	H, R	Endoszkópia	Nem
Pascareno et al. 2014 (72)	Románia	24 / 218	H	Endoszkópia	Nem ismert
Paull et al. 1988 (4)	USA	26 / 26	H	Endoszkópia	Nem
Peng et al. 2009 (73)	Kína	27 / 110	R	GORD	Nem ismert
Rajendra et al. 2004 (74)	Malajzia	123 / 1741	H, R	Endoszkópia	Nem ismert
Rajendra et al. 2007 (75)	Malajzia	55 / 53	H, S	Endoszkópia	Nem
Rex et al. 2003 (76)	USA	48 / 764	R	Populáció	Igen
Rodriguez et al. 2014 (77)	Spanyolország	8 / 192	H	Endoszkópia	Igen
Ronkainen et al. 2005 (78)	Svédország	16 / 984	H, C, S	Populáció	Nem ismert
Rubenstein et al. 2014 (79)	USA	150 / 177	S	Endoszkópia	Nem

1. táblázat (folytatás)

A vizsgálat elsőszerzője és a publikáció éve	Ország	Eset / kontroll	HPI tesztelés módszere	Kontroll definíciója	Csak új BO esetek?
Rugge et al. 2001 (80)	Olaszország	53 / 53	H	Endoszkópia	Nem ismert
Schenk et al. 1999 (81)	Hollandia	49 / 88	H	GORD	Nem
Sharifi et al. 2014 (82)	Irán	34 / 702	H, R	GORD	Nem ismert
Sonnenberg et al. 2010 (83)	USA	2510 / 76475	H	Endoszkópia	Nem
Sonnenberg et al. 2016 (84)	USA	76475 / 284552	H	Endoszkópia	Nem
Thrift et al. 2012 (85)	Ausztrália	0/ 398	S	Populáció	Igen
Toruner et al. 2004 (86)	Törökország	29 / 306	H	Endoszkópia	Igen
Uno et al. 2011 (87)	Japán	126 / 100	H, S, R	Endoszkópia	Nem
Vaezi et al. 2000 † (88)	USA	83 / 60	H, S	GORD	Nem ismert
Veldhuyzen et al. 2006 (89)	Kanada	25 / 1015	H	Endoszkópia	Igen
Vicari et al. 1998 (90)	USA	48/57	H,S	GORD	Nem
Vieth et al. 2000 (91)	Németország	1054 / 712	H	Endoszkópia	Nem
Watari et al. 2009 (92)	Japán	88 / 52	H, C	Egyéb	Nem
Werdmuller et al. 1997 (93)	Hollandia	13 / 399	H, C, R, S	Endoszkópia	Nem ismert
Weston et al. 2000 (94)	USA	208 / 217	H	GORD	Nem
White et al. 2008 (95)	Kanada	39 / 29	H oesophagus	Endoszkópia	Nem
Wong et al. 2002 (96)	Kína	10 / 448	H, R, U	Endoszkópia	Igen
Wu et al. 2000 (97)	Hong Kong	6 / 85	H, R	GORD	Nem ismert

1. táblázat (folytatás)

A vizsgálat elsőszerzője és a publikáció éve	Ország	Eset / kontroll	HPI tesztelés módszere	Kontroll definíciója	Csak új BO esetek?
Zaninotto et al. 2002 (98)	Olaszország	34 / 32	H oesophagus	GORD	Nem
Zullo et al. 2014 (99)	Olaszország	17 / 1037	H	Endoszkópia	Nem ismert

4.2.2. A *H. pylori* infekció és a Barrett oesophagus kapcsolatának vizsgálata

70 közlemény, 90.000 BO eset és közel 400.000 kontroll eredményeinek vizsgálata alapján a BO szignifikánsan kevésbé gyakori HPI mellett, mint HPI nélkül; OR=0,68 (CI: 0,58-0,79, $p<0,001$). A heterogenitás lényegesnek bizonyult, $I^2=84,0\%$ (2. táblázat).

2. Táblázat. Esélyhányadosok 70 vizsgálat összegzett analízise és kontinensek szerint lebontott alcsoportanalízise alapján.

Alcsoport	Esélyhányados, 95% konfidencia intervallum	Vizsgálatok száma	Statisztikai heterogenitás
Ázsia	0,53, 0,33-0,84	14	$I^2=75,7\%$, $p<0,001$
Európa	0,77, 0,60-0,98	31	$I^2=75,1\%$, $p<0,001$
Észak-Amerika	0,59, 0,47-0,74	19	$I^2=79,2\%$, $p<0,001$
Ausztrália	0,56, 0,39-0,80	3	$I^2=0,0\%$, $p=0,580$
Dél-Amerika	0,95, 0,56-1,64	2	$I^2=0,0\%$, $p=0,737$
Afrika	3,05, 0,59-15,73	1	Not applicable
Összes	0,68, 0,58-0,79	70	$I^2=84,0\%$, $p<0,001$

4.2.3. A *H. pylori* infekció és a Barrett oesophagus talaján kialakult korai neoplázia kapcsolatának vizsgálata

7 közlemény közölt részletes adatokat a HPI prevalenciájáról diszplázia vonatkozásában (45, 49, 84, 85, 90, 91, 94). A diszpláziás BO gyakorisága alacsonyabb volt HPI mellett, mint HPI nélkül; OR=0,37 (CI: 0,26-0,51, $p<0,001$).

4.4. A metaanalízis eredményeinek megbeszélése

Metaanalízisünk eredményei alapján inverz asszociáció mutatkozott a BO és a HPI prevalenciája között. Fontos azonban megjegyezni, hogy számos korábbi vizsgálat eltérő konklúzióra jutott neutrális (42, 73) vagy ellentétes, azaz pozitív irányú összefüggéssel (49, 63), így utóbbiak a HPI-t a BO rizikófaktoraként azonosították. Számos teória magyarázhatja, hogy vajon hogyan csökkenti a HPI a BO kockázatot, azonban ezen teóriák egyike sem tekinthető bizonyítottnak. Több közlemény a jelenséget a HPI gyomornyálkahártyára kifejtett hatásával magyarázza: a mikroorganizmus korpusz-predomináns gasztritiszt okoz, mely csökkenti a gyomornedv termelését. Ebben az esetben a nyelőcső kevésbé van kitéve a gyomorsav káros hatásának, így a BO és OAC kockázata csökken (6, 8, 100, 101).

A témában végzett metaanalízis diszkussziójában Fischbach és mtsai. egy másik elméletet ismertettek a HPI-BO inverz összefüggés magyarázatára. Úgy gondolták, hogy a HPI csökkenti az elhízás kockázatát, így csökkentve közvetve nemcsak a savas reflux kockázatát, hanem a keringő inzulinszintet is. Ennek hatására az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) termelése csökken, mely faktor a Barrett hám proliferációját potenciózná (6). A keringő IGF csökkent szintje miatt a BO kockázata is csökken (24).

Eredményink és az irodalomban fellelhető közlemények felvetik a perzisztáló HPI kedvező hatását a BO prevenciójában. Azonban hangsúlyozni kell, hogy jelenleg nincs bizonyíték a *H. pylori* eradikálása ellen reflux oesophagitis és BO mellett sem. Amennyiben HPI derül ki, az infekciót kezelni kell!

5. Az endoszkópos oktató modul fejlesztése

5.1. Módszerek

5.1.1. Célkitűzés

Kutatásunk célja egy endoszkópos oktatási modul kifejlesztése volt az AcOH-segített endoszkópos BO surveillance-hez, szakértő és kezdő endoszkópos szakemberek számára. Ennek érdekében egy prospektív, oktatási értékelő tanulmányt szerveztünk 2015

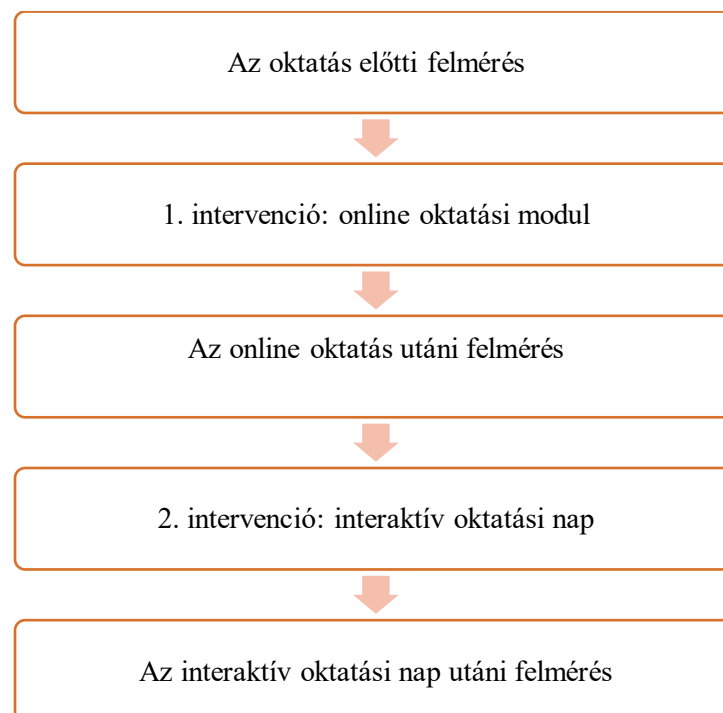
márciusa és áprilisa között a Queen Alexandra Kórházban (Portsmouth, Egyesült Királyság), mely kiemelt BO ellátó centrum.

5.1.2. Etikai engedély

A tanulmány elvégzését a National Health Service Research Ethics Committee hagyta jóvá (referencia szám REC 15/SC/0085).

5.1.3. A vizsgálat felépítése

A vizsgálat két fázisból állt: egy online oktatás modul és egy interaktív oktatási nap. A résztvevők diagnosztikus teljesítményét a vizsgálat megkezdése előtt, az online oktatási modul elvégzése után és az interaktív oktatási nap befejezése után mértük fel, hogy meghatározzuk a tanulási görbéket (**1. ábra**).



1. ábra. A vizsgálat felépítése

5.1.4. Online oktatási modul

5.1.4.1. A számítástechnikai platform fejlesztése

Első lépésként szisztematikus keresés alapján meghatároztuk az AcOH-segített BO surveillance során látható endoszkópos jellemzőket. Ennek eredményeként új endoszkópos klasszifikáció lett kialakítva és validálva (102), majd az oktatási program célkitűzései is meghatározásra kerültek.

5.1.4.2. Az endoszkópos képek és videók kiválasztása

Egy több, mint 500 eset anyagát tartalmazó adatbázisból kiválogattuk azokat a magas felbontású képeket és videókat, amelyek az AcOH-segített BO surveillance-t használtak. Az adatbázis a Queen Alexandra Kórház Endoszkópos Részlegében épült ki az oktatási modul fejlesztését megelőzően. A képekből és videókból részletes értékelést követően összesen 40 képet (21 nondiszplastikus és 19 diszplastikus eset), illetve 20 videót (10 nondiszplastikus és 10 diszplastikus) választottunk ki összesen 60 korábbi vizsgálatból.

5.1.4.3. Az online modul szerkezete és működése

Az online oktatási modul nyolc képből (4 nondiszplastikus és 4 diszplastikus) és kilenc videóból (3 nondiszplastikus és 6 diszplastikus) állt, melyek az AcOH-segített BO surveillance során látható elváltozásokat magyarázták. Az oktatási modul során nyolc kérdéssel mértük fel a megszerzett tudást, a diagnózissal, a nyálkahártya-felszínnel, az AcOH által okozott kifehéredéssel és a morfológiával kapcsolatban. A tudást mind az online oktatási modul elvégzése előtt, mind pedig azt követően azonnal felmértük.

5.1.5. Interaktív oktatási nap

Az interaktív oktatási nap a Queen Alexandra Kórházban került megrendezésre 2015 április 24-én. Az interaktív szeminárium végén az endoszkópos szakemberek tudását ismét felmértük.

5.1.6. A magabiztosság és a preferenciák vizsgálata

Az oktatási program megkezdése előtt, majd annak végén az endoszkópos szakemberek AcOH-segített BO endoszkópiával kapcsolatos magabiztosságát és preferenciáját is felmértük ugyanazzal a kérdőívvel.

5.1.7. A vizsgálat résztvevői

Összesen 13 endoszkópos szakember vett részt ebben az oktatási modult tesztelő kutatásban. Minden résztvevőnek volt gyakorlata BO surveillance-ban, de az AcOH használatát illetően korábbi struktúrált képzést egyikük sem végzett.

5.1.8. Statisztikai analízis

A tréning modul tartalmi validitásának vizsgálata során a tréning előtt és a tréning után mért szenzitivitás 10%-os 70-ről 80%-ra történő javulását klinikailag relevánsnak találtuk. χ^2 tesztet alkalmazva (5%-os szignifikancia szinttel és 80% statisztikai erővel)

és nem teljesen független méréseket feltételezve 291 obszerváció lett volna szükséges a vizsgálatban. Mivel a mérések nem voltak teljesen függetlenek, ezt az értéket korrigáltuk, így 13 értékelővel számolva és az értékelés minden fázisában 780 obszervációt tartottunk szükségesnek.

Minden értékelőre ($n = 13$ fő) szenzitivitást, specificitást, diagnosztikus pontosságot, pozitív és negatív prediktív értékeket (PPV és NPV) számoltunk minden értékelési keresztmetszetben. Referenciastandardnak a hisztopatológiai értékelés eredményét vettük. A pontbecslésekhez konfidencia intervallumot számoltunk és az értékelési keresztmetszetben számolt értékeket páros t-próbával hasonlítottuk össze.

Az értékelők közötti egyetértést a több értékelő összehasonlítására tervezett Fleiss kapp (κ) statisztikával határoztuk meg. A κ értékelésénél $>0,2$ gyenge, 0,21-0,40 elfogadható, 0,41-0,60 mérsékelt, 0,61-0,80 jelentős és 0,81-1,00 szinte tökéletes egyetértést jelent.

5.2. Eredmények

5.2.1. Online és interaktív oktatás

Összesen 13 endoszkópos szakember vett részt az online oktatásban. Az oktatási modul kép és videó oktatóanyagának áttekintése előtti értékekhez képest az oktatást követően mért szenzitivitás és NPV szignifikánsan javult (**3. táblázat**).

3. táblázat. Online oktatás előtt és után mért diagnosztikus értékek. CI, konfidencia intervallum; PPV, pozitív prediktív érték; NPV, negatív prediktív érték.

	Pontosság, % (95%CI)	Szenzitivitás, % (95%CI)	Szpecifitás, % (95%CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	Kappa
Képek						
• Online oktatás előtt	79 (0,75-0,83)	83 (0,79-0,86)	76 (0,73-0,79)	76 (0,72-0,79)	83 (0,79-0,86)	0,48
• Online oktatás után	86 (0,83-0,88)	95 (0,92-0,97)	79 (0,76-0,81)	80 (0,78-0,82)	94 (0,91-0,98)	0,67
• P érték	<0,01	<0,01	0,522	0,459	<0,01	
Videók						
• Online oktatás előtt	78 (0,72-0,83)	73 (0,67-0,78)	83 (0,77-0,88)	81 (0,75-0,87)	76 (0,70-0,80)	0,41
• Online oktatás után	82 (0,77-0,86)	91 (0,86-0,95)	74 (0,69-0,78)	78 (0,73-0,81)	89 (0,83-0,94)	0,51
• P érték	0,281	0,011	0,194	0,505	0,041	

Az interaktív oktatás befejezését követően megismételt felmérés a videók esetében a szenzitivitás és az NPV szignifikáns javulását igazolta, a képek esetében pedig javuló trendet láttunk (4. táblázat).

4. táblázat. Az online oktatás után és az interaktív oktatás után mért diagnosztikus értékek. CI, konfidencia intervallum; PPV, pozitív prediktív érték; NPV, negatív prediktív érték.

	Pontosság, % (95% CI)	Szenzitivitás, % (95% CI)	Szpecificitás, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	Kappa
Képek						
• Online oktatás után	86 (0,83-0,88)	95 (0,92-0,97)	79 (0,76-0,81)	80 (0,78-0,82)	94 (0,91-0,98)	0,67
• Interaktív oktatás után	82 (0,80-0,84)	98 (0,95-0,99)	68 (0,66-0,69)	74 (0,72-0,75)	97 (0,94-0,99)	0,75
• P érték	0,028	0,084	0,007	0,002	0,131	
Videók						
• Online oktatás után	82 (0,77-0,86)	91 (0,86-0,95)	74 (0,69-0,78)	78 (0,73-0,81)	89 (0,83-0,94)	0,51
• Interaktív oktatás után	79 (0,75-0,81)	99 (0,95-1,0)	60 (0,56-0,61)	71 (0,68-0,72)	98 (0,91-1,0)	0,63
• P érték	0,322	0,003	0,005	0,035	0,004	

5.2.2. Az endoszkópos szakemberek magabiztossága az AcOH-segített endoszkópia használatában

Az endoszkópos szakembereknek magabiztossága az AcOH-val végzett BO endoszkópiával kapcsolatban 2,5-ről (5-pontos skálán) 3,9-re javult ($P < 0,001$) a teljes képzés során. A diagnózis felállításával kapcsolatos magabiztosság is nőtt, 41-ről 63%-ra az online képzési modul elvégzése során ($P < 0,001$).

5.3. Az eredmények megbeszélése

A kutatás során endoszkópos oktatási modult fejlesztettünk ki az AcOH-segített BO endoszkópia elsajátításához, melynek célja a korai neoplázia sikeres in vivo azonosításának javítása. A validált oktatási modult megfelelőnek találtuk a kitűzött tanulási célkitűzések eléréséhez.

Különböző gyakorlattal rendelkező endoszkópos szakértők vettek részt az oktatásban. Minden résztvevő klinikai szempontból fontos javulást tapasztalt a korai neoplázia felismerésében az AcOH-segített BO endoszkópia tanulása során. Az eredmények az oktatási modul validitását, hatékonyságát és széleskörű

alkalmazhatóságát is igazolták. Az AcOH-segített BO endoszkópia egyszerű és minden endoszkópos szakember el tudja végezni, de eredményeink alapján a korai neoplázia felismerése nem könnyű, ennek oktatására szükség van. Az oktatás előtt végzett felmérés résztvevőink körében alacsony diagnosztikus teljesítményt igazolt, mind a szakértő, mind pedig a nem szakértő endoszkóposok esetén, mely igazolja oktatási modulunk szükségességét. Az oktatás eredményeként a vizsgálók közötti egyetértés is javult.

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy megfelelő kép és videó oktató anyagokkal a korai neoplázia AcOH-segített diagnosztikája megtanítható, de úgy tűnik, hogy képeken könnyebb volt az elváltozások azonosítása, mint a videókban. Ezt valószínűleg az magyarázza, hogy a képanyag összeállítása során a teszt összeállítói ügyeltek arra, hogy a képek az elváltozásra fókuszáljanak, míg a videók a teljes BO szegmentum vizsgálatát demonstrálták. Az interaktív oktatási nap során a szenzitivitás és az NPV szignifikánsan javult, de a diagnosztikus pontosság és a specificitás romlott. Ezt a fals pozitív találatok számának emelkedése magyarázza, ami csökkenti a nem felismert korai neoplasztikus léziók számát, ezzel is növelve a módszer biztonságosságát. A képzés végén a résztvevők szenzitivitása képek esetében 98%, videók esetében pedig 99% volt. A NPV a képek esetében 97% videók esetében pedig 98% volt a program befejezésekor, ezzel mindkettő esetében elérve az ASGE által javasolt $\geq 90\%$ (szenzitivitás) és $\geq 98\%$ (NPV) értékeket. Úgy gondoljuk, hogy a diagnosztikus mutatók között a NPV a legfontosabb, mert ennek magas értéke tudja minimalizálni a nem felismert korai neoplasztikus léziók arányát. A legutóbbi ASGE Technikai Bizottságának iránymutatása az AcOH-segített BO endoszkópiát és a célzott biopsziát javasolja (103). A mi eredményeink pedig azt mutatják, hogy a képzési modulunk alkalmas a módszert nem ismerő endoszkópos szakemberek diagnosztikus teljesítményének javítására, képzésünkkel a tapasztalt szakemberekkel azonos szintre lehetett eljutni.

A lézió felismerést endoszkópos oktató modulok korábban képekre alapultak. A való életben a vizsgálatokat mozgó képeken végezzük, éppen ezért a jelen oktatási modulunk használata, mely videókat is tartalmaz, sokkal jobban tükrözi a valós gyakorlatot. Habár az eredményeink nem igazoltak szignifikáns különbséget a képekkel és a videókkal történt oktatás összehasonlítása kapcsán.

A jól megtervezett vizsgálat során használt kép- és videóanyagok alapos validáláson estek át. A vizsgálat igazolta az online modul hatékonyságát és az interaktív nap által hozzáadott klinikai szempontból fontos javulást.

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZESÍTÉSE ÉS A KÖVETKEZTETÉSEK

- A metaanalízis eredményei igazolták, hogy HPI mellett alacsonyabb a BO prevalenciája, mint HPI nélkül; ezért ez a HPI védő faktornak tekinthető.
- A metaanalízis eredményei továbbá igazolták, hogy HPI mellett alacsonyabb a diszplasztikus BO prevalenciája is.
- Az oktatási modul fejlesztése kapcsán végzett mérések igazolták a modul használhatóságát a BO-ban kialakuló korai neoplasztikus léziók felismerése tekintetében.
- A tanulási görbék vizsgálata igazolta, hogy mind a szakértő, mind pedig a nem szakértő endoszkópos szakemberek diagnosztikus teljesítménye és magabiztossága javul az oktatási modul elvégzése során.

KÖZLEMÉNYEK, PREZENTÁCIÓK ÉS TUDOMÁNYMETRIA (2020. 01. 20.)

Publikációk száma: ; idézettség: 71; független idézettség: 65; összesített hatástényező: 100.529; Hirsch index: 5

A PhD tézis témájához kapcsolódó közlemények (IF:9,981)

1. Chedgy FJQ, Kandiah K, Barr H, De Caestecker J, Dwerryhouse S, **Eross B**, Gordon C, Green S, Li A, Brown J, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Development and validation of a training module on the use of acetic acid for the detection of Barrett's neoplasia. *Endoscopy*. 2017;49(2):121-9. **IF:6,629 (Q1), idézettség: 4**
2. **Eross B**, Farkas N, Vincze A, Tinusz B, Szapary L, Garami A, Balasko M, Sarlos P, Czopf L, Alizadeh H, Rakonczay Z, Jr., Habon T, Hegyi P. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12504. **IF:3,352 (Q1), idézettség: 17**
3. **Eross B**, Tinusz B, Farkas N, Hegyi P. Reply: Does Helicobacter pylori infection increase the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma? *Helicobacter*. 2018;23(6):e12539.

A témához kapcsolódó posztterek bemutatása nemzetközi konferenciákon

1. Clisby C, **Eross B**, Gordon C. The safety of oesophageal endoscopic mucosal resection for early neoplasia in Barrett's oesophagus, experiences from a general district hospital in the UK. *Gut*. 2017;66:A187.
2. Clisby C, Gordon C, **Eross B**. Efficacy and complications in palliative oesophageal stenting, experiences of a tertiary referral center in the UK. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):A707-A8.
3. **Eross B**, Clisby C, Faria B, Gordon C. The efficacy of endoscopic mucosal resection in managing early neoplasia in Barrett's oesophagus, experiences of a tertiary referral center in the UK. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):A360.
4. **Eross B**, Clisby C, Gordon C. Outcomes of treatment of patients with early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion, retrospective analysis of 19 cases from a tertiary referral center in the UK. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):A803.

5. **Eross B**, Farkas N, Márta K, Hegyi P. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's oesophagus and it is independent from the geographical location, a meta-analysis. United European Gastroenterology Journal. 2017;5(5):A373.
6. **Eross BM**, Clisby C, Gordon C, Foria B. The efficacy of oesophageal endoscopic mucosal resection in managing early neoplasia in Barrett's oesophagus, experiences of a district general hospital in the UK. Gut. 2017;66:A179.
7. John C, Jamal S, Gordon C, **Eross B**. Palliative stenting in oesophageal cancer. Gut. 2015;64:A289-A90.

SAJÁT MUNKA ÉS AZ ESZZEL ÖSSZEFÜGGŐ KLINIKAI TEVÉKENYSÉG

Célom volt, hogy egyidejűleg fejlesszem a klinikai kutatási szakértelmem és a Barrett oesophagus és a nyelőcső rák klinikai ellátását.

Miközben részt vettem kutatási projekteken, jelentős szakértelemre tettem szert a felső tápcsatornai kórképek ellátásban. 2011 óta elsajátítottam a nyelőcsőrák multidiszciplináris klinikai megközelítését és hozzájárultam a felső tápcsatornai szakellátás fejlesztéséhez az Egyesült Királyság egyik kiemelt centrumában. Közreműködtem a Barrett oesophagus surveillance program továbbfejlesztésében és részt vettem az Egyesült Királyság Barrett oesophagus, illetve a nyelőcső szűkületek irányelveinek megalkotásában.

A 2017-es hazatérésem óta megkezdtem egy felső tápcsatornai klinikai kutatócsoport kialakítását. A klinikai munkatársak és a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézetének segítségével egy multidiszciplináris csoportot hoztunk létre, amelynek munkájába tapasztalt klinikusok, gyakornokok, graduális és posztgraduális hallgatók is bekapcsolódtak. Felépítettük és megkezdtuk az adatgyűjtést a Nyelőcsőrák és a Gasztrointesztinális Vérző regiszterekben. Munkacsoportunkkal az elmúlt 2 évben számos sikeres metaanalízisre épülő kutatást és egy hiánypótló hazai nyelőcsőrák epidemiológiai tanulmányt készítettünk.

Jelentősen hozzájárultam más gasztroenterológiai kutatási projektekhez a pankreatológia, a gyulladásos bélbetegségek és a coeliakia terén is.

Kutatásom közben továbbra is klinikusként dolgoztam ezzel hozzájárulva a gasztroenterológiai szakellátás fejlesztéséhez.

A jövőben tervezem, hogy folytatom a munkát mindkét regiszterünkben és a felső gasztrointesztinális klinikai kutatócsoport fejlesztésében, különös figyelmet fordítva a fiatal kutatók mentorálására is.

A klinikai kutatásaimmal és a klinikai munkámmal reményeim szerint jelelős mértékben hozzájárulok a felső tápcsatornai betegek jobb ellátásához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom Hegyi Péter és Vincze Áron témavezetőimnek örök optimizmusukért, bátorításukért, iránymutatásukért, türelmükért és segítségükért az elmúlt két évben. Nélkülük ez a munka nem lett volna lehetséges.

Szeretnék köszönetet mondani Charles Gordonnak, endoszkópos oktatómnak és barátomnak, aki angliai éveim alatt megtanított a felső tápcsatornai komplex kórképek ellátására és akivel együtt fejlesztettük a felső tápcsatornai szakellátást Bournemouthban.

Külön köszönet illeti Chedgy Fergust és Pradeep Bhandarit, hogy az izgalmas oktatási modul fejlesztésével kapcsolatos kutatásban részt vehettem.

Szeretnék köszönetet mondani Farkas Nelinek a metaanalízis statisztikai részében nyújtott segítségéért.

Nagyon hálás vagyok Szakács Zsoltnak a módszertani segítségért és a tudományos projektjeimmal kapcsolatos kritikus de építő észrevételeiért.

Szeretném kifejezni köszönetem és hálám minden kollégámnak a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézetben és a I. sz. Belgyógyászati Klinika Gasztoenterológiai Tanszékén.

Különös köszönettel tartozom Bajor Juditnak, nélküle nem találtam volna meg a hazavezető utat és ezt a remek csapatot, aminek részese lehetek.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak, különösen a feleségemnek és a szüleimnek, akik mindig bátorítottak és támogattak.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957;41(6):881-94.
2. Allison PR. Peptic ulcer of the oesophagus. *Thorax*. 1948;3(1):20-42.
3. Peters Y, et al. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):35.
4. Paull G, et al. Gastric and esophageal *Campylobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1988;95(1):216-8.
5. Marshall BJ, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985;142(8):436-9.
6. Fischbach LA, et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163-75.
7. Gisbert JP, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease and Barretts esophagus. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(6):217-23.
8. Rokkas T, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1413-7, 7.e1-2.
9. Wang C, et al. *Helicobacter pylori* infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):492-500.
10. Desai TK, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970-6.
11. Levine DS, et al. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(5):1152-7.
12. Fitzgerald RC, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7-42.
13. Weusten B, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191-8.
14. Qumseya B, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):335-59.e2.
15. Pennathur A, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12.
16. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
17. Office for National Statistics. Cancer survival in England: adults diagnosed in 2010 to 2014, followed up to 2015. 2016:1-14.
18. Enzinger PC, et al. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
19. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(7):1028-32.
20. Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

21. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol.* 2016;41:88-95.
22. Arnold M, et al. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(8):1247-55.
23. El-Serag HB, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut.* 2014;63(2):220-9.
24. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *Jama.* 2013;310(6):627-36.
25. Heitmiller RF, et al. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg.* 1996;224(1):66-71.
26. Lambert R, et al. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy.* 2003;35(5):437-45.
27. Higgins JPT GS. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.
28. Moher D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
29. Abbas Z, et al. Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10(3):331-3.
30. Abe Y, et al. Barrett's esophagus is characterized by the absence of Helicobacter pylori infection and high levels of serum pepsinogen I concentration in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):129-34.
31. Abouda GF CJ, Dillon JF. Prevalence of Helicobacter pylori virulence factors in patients with reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut.* 2003;52:A41.
32. Ackermack P, et al. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1719-24.
33. Ahmed HH, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in Sudan: a clinical endoscopic and histopathological study. *Trop Gastroenterol.* 2004;25(3):135-8.
34. Anderson LA, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut.* 2008;57(6):734-9.
35. Blaser MJ, et al. Association of infection due to Helicobacter pylori with specific upper gastrointestinal pathology. *Rev Infect Dis.* 1991;13 Suppl 8:S704-8.
36. Carmona-Sanchez R, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis. A case-control study. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68(1):23-8.
37. Chacaltana A, et al. Prevalence, clinical-endoscopic characteristics and predictive factors of Barrett's Esophagus in endoscopic screening for gastric cancer. *Rev Gastroenterol Peru.* 2009;29(1):24-32.
38. Chang Y, et al. Short-segment Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia: A comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6151-4.
39. Chen CC, et al. Central Obesity and H. pylori Infection Influence Risk of Barrett's Esophagus in an Asian Population. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167815.

40. Cooper BT GJ. Helicobacter pylori in Barrett's oesophagus. *Gullet*. 1991;1(173- 176).
41. Corley DA, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut*. 2008;57(6):727-33.
42. Csendes A, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 1997;10(1):38-42.
43. Dore MP, et al. Risk factors for erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in Northern Sardinia. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(11):1281-7.
44. El-Serag HB, et al. Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):622-7.
45. Fassan M, et al. The role of Helicobacter pylori in the spectrum of Barrett's carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(1):94.
46. Ferrandez A, et al. CagA-positive Helicobacter pylori infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high H. pylori infection rate. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:7.
47. Goldblum JR, et al. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):302-11.
48. Hackelsberger A, et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut*. 1998;43(1):17-21.
49. Henihan RD, et al. Barrett's esophagus and the presence of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):542-6.
50. Hilal J, et al. Physical activity and the risk of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2016;29(3):248-54.
51. Hirota WK, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*. 1999;116(2):277-85.
52. Inomata Y, et al. Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the H. pylori infection status. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):926-33.
53. Johansson J, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus: a population-based approach. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(2):148-56.
54. Jonaitis L, et al. Risk factors for erosive esophagitis and Barrett's esophagus in a high Helicobacter pylori prevalence area. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(8):434-9.
55. Kala Z, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 in patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *J Hum Genet*. 2007;52(6):527-34.
56. Katsinelos P, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in Northern Greece: A Prospective Study (Barrett's esophagus). *Hippokratia*. 2013;17(1):27-33.
57. Keyashian K, et al. Barrett's esophagus in Latinos undergoing endoscopy for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):44-9.
58. Kiltz U, et al. Barrett's metaplasia and Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1985-6.

59. Kim BC, et al. Clinical characteristics of gastroesophageal reflux diseases and association with *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol*. 2006;47(5):363-9.
60. Laheij RJ, et al. Corpus gastritis in patients with endoscopic diagnosis of reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):887-91.
61. Lam KD, et al. Low proportion of Barrett's esophagus in Asian Americans. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1625-30.
62. Lee YY, et al. Incidence of esophageal carcinoma among Malays in North-Eastern Peninsular Malaysia: an area with an exceptionally low prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1438-43.
63. Loffeld RJ, et al. Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(11):1598-600.
64. Loffeld RJ, et al. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion*. 2000;62(2-3):95-9.
65. Loffeld RJ, et al. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: a cross-sectional epidemiological study. *Neth J Med*. 2004;62(6):188-91.
66. Lord RV, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(1):26-33.
67. Martínek J HT, Špičák J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in some disease of the esophagus, stomach and duodenum – a retrospective analysis. *Ces Slov Gastroenterol Hepatol*. 2003;57(1):228- 32.
68. Meng XSM SM, Tsang TK. Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1).
69. Monkemuller K, et al. Serum gastrin and pepsinogens do not correlate with the different grades of severity of gastro-oesophageal reflux disease: a matched case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):491-6.
70. Nandurkar S, et al. Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut*. 1997;40(6):710-5.
71. Newton M, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 1997;40(1):9-13.
72. Pascarenco OD, et al. Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of gastric cardia: prevalence, clinical, endoscopic and histological features. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(1):19-25.
73. Peng S, et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in the adult Chinese population. *Endoscopy*. 2009;41(12):1011-7.
74. Rajendra S, et al. Ethnic differences in the prevalence of endoscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the long and short of it all. *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):237-42.
75. Rajendra S, et al. *Helicobacter pylori*, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East. *Helicobacter*. 2007;12(2):177-83.
76. Rex DK, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670-7.

77. Rodriguez-D'Jesus A, et al. Prevalence and epidemiology of Barrett's esophagus in the province of Barcelona. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(7):397-401.
78. Ronkainen J, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1825-31.
79. Rubenstein JH, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239-45.
80. Rugge M, et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol*. 2001;54(6):456-60.
81. Schenk BE, et al. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):884-7.
82. Sharifi A, et al. The Prevalence, Risk Factors, and Clinical Correlates of Erosive Esophagitis and Barrett's Esophagus in Iranian Patients with Reflux Symptoms. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:696294.
83. Sonnenberg A, et al. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1894-901.e2; quiz e12.
84. Sonnenberg A, et al. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of Barrett's metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):283-90.
85. Thrift AP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risks of Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2012;130(10):2407-16.
86. Toruner M, et al. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(5):535-40.
87. Uno G AY, Yuki T, et al. Relationship between kyphosis and Barrett's esophagus in Japanese patients. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:AB464.
88. Vaezi MF, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2206-11.
89. Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. The prevalence of Barrett's oesophagus in a cohort of 1040 Canadian primary care patients with uninvestigated dyspepsia undergoing prompt endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):595-9.
90. Vicari JJ, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998;115(1):50-7.
91. Vieth M, et al. *Helicobacter pylori* infection: protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion*. 2000;62(4):225-31.
92. Watari J, et al. Differences in genetic instability and cellular phenotype among Barrett's, cardiac, and gastric intestinal metaplasia in a Japanese population with *Helicobacter pylori*. *Histopathology*. 2009;55(3):261-9.
93. Werdmuller BF, et al. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1997;42(1):103-5.
94. Weston AP, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):387-94.

95. White NM, et al. Barrett's esophagus and cardiac intestinal metaplasia: two conditions within the same spectrum. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(4):369-75.
96. Wong WM, et al. Long-term prospective follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese--prevalence and spectrum of the disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(12):2037-42.
97. Wu JC, et al. Helicobacter pylori infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(4):427-32.
98. Zaninotto G, et al. Role of acid and bile reflux in development of specialised intestinal metaplasia in distal oesophagus. *Dig Liver Dis*. 2002;34(4):251-7.
99. Zullo A, et al. Prevalence of lesions detected at upper endoscopy: an Italian survey. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):772-6.
100. Anandasabapathy S, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer*. 2007;109(4):668-74.
101. Zullo A, et al. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal cancer: unveiling a Hamletic dilemma. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):291-3.
102. Kandiah K, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2018;67(12):2085-91.
103. Thosani N, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(4):684-98.e7.