

Současné vyšetřovací metody v diagnostice a sledování familiárních polypóz. Vyšetření tenkého střeva

Current Methods in Diagnostics and Monitoring of Patients with Hereditary Polyposis Syndromes. Investigation of the Small Intestine

Klímová K.¹, Trna J.¹, Tomášek J.²

¹ Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF Masarykovy univerzity, Brno

Souhrn

Východiska: Mezi familiární polypózy řadíme především familiární adenomatózní polypózu, Peutz-Jeghersův syndrom a familiární juvenilní polypózu. Kumulativní riziko vzniku karcinomu tenkého střeva je zde vyšší, pohybuje se od 5 do 13%. Dispenzarizace má proto značný význam v prevenci maligních i benigních komplikací základního onemocnění. V současnosti lze pacientům s hereditárními polypózami nabídnout ke sledování jejich zdravotního stavu řadu metod. Anatomické poměry trávicí trubice lze posoudit endoskopicky či technikou dvojkontrastního zobrazení při radiologickém vyšetření. Oblast tenkého střeva mezi duodenem a terminálním ileem byla po dlouhou dobu endoskopicky nedostupná a odkázána pouze na hodnocení technikou radiologické enteroklyzy, jejíž zásadní nevýhodou je radiční zátěž a nemožnost histologického zhodnocení patologických nálezů. Do rutinní klinické praxe však nyní pronikají přesnější metodiky enteroskopické (jedno i dvojbaloňková technologie včetně výkonů peroperačních) a enteroskopie kapslová. **Kapslová endoskopie** je endoskopickou metodou, kterou je možno vyšetřit celé tenké střevo. Je to technologie spočívající ve spolknutí vyšetřovací kapsle velikosti větší fazole, která je posléze motilitou trávicí trubice posouvána distálním směrem. Záznam pak v druhé době vyhodnocuje lékař. **Intraoperační enteroskopie** je stále častěji nahrazována enteroskopiemi baloňkovými. Zůstala možností pro ty pacienty, u nichž klasická či dvojbaloňková enteroskopie neumožnila definitivní vyřešení jejich potíží, tedy především u pacientů se střevními adhezemi či u vícečetných lézí tenkého střeva, endoskopicky neřešitelných. **Baloňková enteroskopie** je moderní endoskopická metoda k vyšetření celého tenkého střeva, která s sebou nese také možnost provádění terapeutických výkonů tam, kde to rutinní endoskopie dosud neumožňovala. V některých indikacích nahradila intraoperační enteroskopii. **Závěr:** Tyto tři metody se vzájemně doplňují a navazují na sebe ve vyšetřovacím algoritmu, nejsou vzájemně zaměnitelné. Některými autory jsou dnes již považovány za zlatý standard vyšetřování tenkého střeva.

Klíčová slova

familiární polypózní syndromy – kapslová endoskopie – intraoperační endoskopie – baloňková enteroskopie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Klímová

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: kliminka@hotmail.com

Summary

Backgrounds: Familial polypous syndromes include, in particular, familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome and familial juvenile polyposis. The cumulative risk of developing cancer of the small intestine is higher and ranges between 5 to 13%. Close follow-up is therefore very important in the prevention of both malignant and benign complications of the basic disease. Currently there are many methods that can be offered to follow up patients with hereditary polyposis syndromes. The anatomy of the gastrointestinal tract can be investigated by endoscopy or double-contrast radiological techniques. The part of the small intestine between the duodenum and terminal ileum is difficult to reach by standard endoscopy and can only be judged by radiological enteroclysis, which has the disadvantage of exposing the patient to X-rays, moreover, it is impossible to examine the pathological findings histologically. However, new and more accurate enteroscopic (single and double-balloon, including intraoperative) methods and capsule endoscopy have recently started to be used in routine clinical practice: **Capsule endoscopy** is an endoscopic method that enables us to examine the whole small intestine. This technology consists of swallowing a capsule the size of a bean that is later moved by motility of the gastrointestinal tract distally. A doctor then evaluates the record. Intraoperative endoscopy is ever more often substituted by balloon endoscopy. However, it remains a possibility when traditional double-balloon endoscopy does not solve the patient's problems definitely; this occurs mainly in patients with intestinal adhesions or multiple lesions of the small intestine, endoscopically insoluble. **Balloon enteroscopy** is a modern endoscopic method that is used to examine the whole small intestine that also enables therapeutic efforts to be carried out when routine endoscopy is not successful. In some indications it has substituted intraoperative endoscopy. **Conclusion:** These three methods are complementary, are connected in the examination algorithm and cannot be replaced by each other. Some authors consider them the golden standard in investigating the small intestine.

Key words

familial polypous syndromes – capsule endoscopy – intraoperative endoscopy – balloon enteroscopy

Úvod

Při hereditárních familiárních polypózách může být postižen trávicí trakt v celé své délce, přičemž dominuje postižení tlustého a tenkého střeva, kde množství polypů dosahuje počtu až několika tisíc. Pacient je ohrožen časným vznikem zhoubného nádoru s rizikem procentuálně značně převyšujícím obecnou populaci. Pečlivá dispenzarizace má proto zcela zásadní význam.

V diagnostice tumorů tenkého střeva patří konvenční diagnostické metody stále k metodám první volby. Použití rentgenové (RTG) pasáže gastrointestinálního traktu (GIT) je pro svou nízkou senzitivitu v této indikaci již překonáno, nejčastěji je používána kvalitně provedená enteroklýza.

Ačkoliv v některých starších publikacích je udávána diagnostická výtěžnost enteroklýzy pro nádory tenkého střeva až 90 %, novější studie s kapslovou enteroskopií prokazují výrazně vyšší procento falešně negativních nálezů. Problémem enteroklýzy je její vysoká závislost na zkušenosti odcítajícího lékaře. Proto je pouze cca 50–60 % nádorů tenkého střeva diagnostikováno pomocí konvenčních RTG metod [1]. Ale i tento postup je výrazně závislý na technice provedení, kvalitě kontrastní látky a rychlosti její aplikace, na zkušenosti vyšetřujícího lékaře a v neposlední řadě i na spolupráci vyšetřovaného.

Provedení výpočetní tomografie (CT) a ultrazvukového (UZ) vyšetření dutiny břišní je určeno k posouzení průniku procesu mimo střevní stěnu a zhodnocení event. metastáz. Postupy lze rovněž kombinovat s aplikací kontrastní látky (CT enteroklýza). V rukou zkušeného lékaře je i UZ vyšetření střeva metodikou cennou a přínosnou. Magnetická rezonance (MR) enteroklýza/enterografie představuje vzhledem k neinvazivitě a absenci RTG záření perspektivní vyšetřovací metodu do budoucna [2].

Nezastupitelnou roli při dispenzarizaci a časně diagnostice hrají metody endoskopické.

V průběhu standardní gastrokopie je zpravidla možno přehlédnout proximální část duodena (D1–D3) [3]. Duodenoskopie je významná především v diagnostice nádorů Vaterovy papily a perivaterské oblasti. Push-enteroskopie má sice vynikající diagnostickou výtěžnost v oblasti duodena a proximálního jejunu (94 %), její použití ale limituje omezený dosah výrazně snižující celkovou výtěžnost metody pro ložiskové postižení tenkého střeva (53 %) [4]. Tato metoda je dosud užívána zejména na pracovištích, která nemají k dispozici vyšetření dvojbalónovou technikou. Používá se enteroskopů, které jsou aktivně zaváděny endoskopujícím lékařem. Obvykle lze dosáhnout maximálně 100–200 cm za pylorus. Oproti balónovému enteroskopu

je práce s push-enteroskopem obtížnější a výtěžnost vyšetření je menší [5]. Při rutinní koloskopii můžeme zavést endoskop retrográdně do ilea a vyšetřit až 30 cm terminálního ilea.

Zásadní předností endoskopických metod je vizuálního posouzení vyšetřované oblasti GIT a možnost odběru biopsie či výkony terapeutické (polypektomie, ošetření argon plasma koagulací (APC) či technika mukosektomie). Zvýšení výtěžnosti optického hodnocení lze dosáhnout filtrací části vlnových délek bílého světla pomocí již i na našem trhu dostupné Narrow Band Imaging (NBI), která umožňuje barevně rozlišit léze premaligní a benigní. S přispěním NBI lze rovněž posoudit slizniční změny s větším přiblížením endoskopu ke sliznici při zachování ostrého kvalitního obrazu [6]. V lokální diferenciativní diagnostice lze využít i chromodiagnostiky. Ke znázornění povrchových struktur sliznice se využívají absorbtivní barviva (metylenová modř) nebo kontrastní barvení (indigo-karmín). Aplikují se nejčastěji pomocí sprejovacích katétrů, a to ke zviditelnění konkrétního ložiska nebo sliznice celého tlustého střeva (panchromoendoskopie) [7]. Chromodiagnostika s následným zvětšením podezřelého místa umožnila vytvořit tzv. pit pattern classification podle Kudy, ve které jsou nálezy na střevní sliznici rozděleny celkem do 5 typů. „Pit pattern“ 1–2 predikuje ne-

nádorové léze a „pitt pattern“ 3–5 koresponduje s intraepiteliální neoplazií (dysplazií nebo invazivním karcinomem) [7]. Další možností je „endoskopická mikroskopie“. Patří sem tzv. konfokální mikroskopie – optické neinvasivní zobrazení sliznice pomocí laserového skenování o určité vlnové délce. Dovoluje analyzovat na základě odraženého světla sliznici v hloubce 200–500 nm. Další a velmi perspektivní se zdá tzv. endocytoskopie, poskytující při rutinní endoskopii pomocí speciální sondy zvětšení sliznice až 1 200krát. V kombinaci s chromoendoskopií lze získat velmi přesné a jemné zobrazení detailů sliznice ihned v průběhu vyšetření, event. modifikovat další postup [6].

Do širší praxe jsou nyní zaváděny nové endoskopické metody – vyšetření enteroskopické a kapslová endoskopie.

Kapslová endoskopie je vysoce specializovaná, minimálně invazivní endoskopická metoda určená k vyšetření tenkého střeva, jícnu nebo kolon, která je v posledních letech nedílnou součástí diagnostického algoritmu vyšetření při onemocnění tenkého střeva. V České republice je již relativně dobře dostupná a zavedená. Diagnostický systém zahrnuje endoskopickou kapsli, systém antén, datarekordér, prohlížeč a pracovní stanici. Endoskopická kapsle, kterou pacient spolkně, umožňuje snímání endoskopického obrazu při průchodu GIT a jeho bezdrátový přenos [8].

Jedno- či dvojbaloňová enteroskopie je další moderní endoskopickou metodou umožňující vyšetření větší části a případně i celého tenkého střeva. Vyšetření celého tenkého střeva je vzácně možné z orálního přístupu, častěji kombinací orálního a aborálního přístupu, tedy kombinací dvou vyšetření [10].

Intraoperační enteroskopie je endoskopickou metodou umožňující vyšetření celého tenkého střeva, současně dovoluje provádět diagnostické výkony (bioptický odběr sliznice k histologickému vyšetření) či terapeutické zákroky (elektrokoagulace, polypektomie). Endoskopicky neřešitelné patologické nálezy může v druhé době výkonu – v téže anestezii – řešit chirurg. Nevýhodou je invazivita, nutnost celkové anestezie a laparotomie (laparoskopie) [9–10].

Tyto tři metody se vzájemně doplňují a navazují na sebe ve vyšetřovacím algoritmu, nejsou vzájemně zaměnitelné. Některými autory jsou dnes již považovány za zlatý standard vyšetřování tenkého střeva.

Kapslová endoskopie

Kapslová endoskopie představuje novou diagnostickou metodu, která byla do klinické praxe zavedena v roce 2001 a od té doby se neustále rozvíjí. Touto endoskopickou metodou je možno vyšetřit tenké střevo, ale i jícen či kolon, kde však v žádném případě není konkurencí endoskopie. Z pohledu vyšetřovaného se jedná o technologii vcelku akceptovatelnou, spočívající ve spolknutí vyšetřovací kapsle velikosti větší fazole, která je posléze motilitou trávicí trubice posouvána distálním směrem. Je tak zcela závislá na kvalitě motoriky GIT (může přetrvávat dlouhodobě např. v žaludku), rizikem je „skokový“ posun při možné kombinaci pohybu GIT a změny polohy či při pohybu těla vyšetřovaného, který s sebou nese riziko přehlédnutí i významnějších nálezů. Dále je třeba počítat s možným přechodným překrytím optiky kapsle střevním obsahem, stagnací pohybu podmíněnou zúžením lumina (toto je i kontraindikací vyšetření). Zanedbatelná není ani cena výkonu (samotná kapsle má hodnotu zhruba 15 000 Kč) a skutečnost, že vyšetření je vázáno na souhlas revizního lékaře. Stále se jedná o postup nový, probíhají srovnávací studie s ostatními metodikami, technologie je stále zdokonalována (za ideální je mj. pokládána možnost zevně ovládat pohyb kapsle). Rovněž informace o poloze kapsle jsou zatím stále pouze přibližné – dané elektrickým signálem přenášeným do snímačů na kůži stěny břišní vyšetřovaného a jeho vyhodnocením.

Hodnocení nálezu neumožňuje spolehlivě rozpoznávat různé typy nádorů, ani odlišit maligní nebo benigní struktury. Základním úkolem je rozlišit suspektní tumor od artefaktů způsobených peristaltikou, útlakem zvenčí či dalších nenádorových lézí [5].

Závažné komplikace vyšetření se dle literatury vyskytují výjimečně. Nejčastější z nich je retence endoskopické kapsle, tj. uvíznutí v GIT na dobu delší než

dva týdny. Není obvykle provázena symptomy a nevyžaduje ani akutní intervenci.

U pacientů s Peutz-Jeghersovým syndromem, kde klasická dispenzarizace představuje vysokou kumulativní dávku rentgenového záření, pomáhá zařazení kapslové endoskopie do dispenzárního programu optimálnímu načasování enteroskopie (intraoperační či balóňové) s následným odstraněním polypů (větších než 1–1,5cm) endoskopicky či chirurgicky. U pacientů s familiární adenomatózní polypózou (FAP) jsou vyšetření duodena a proximálního tenkého střeva součástí dispenzarizace. Specifickým problémem kapslové endoskopie je horší přehlednost v oblasti Vaterovy papily. Metoda tedy není vhodná k detekci ampulomů, zde je prozatím stále vhodnější vyšetření duodenoskopem. Kapslová endoskopie je využitelná k identifikaci polypů jejunu a ilea, dále u pacientů s těžkým postižením duodena (stadium III a IV Spigelmanovy klasifikace, u níž se jedním až třemi body hodnotí počet polypů, velikost polypů, histologie a stupeň dysplazie) [5,14–15]. Orientační určení lokalizace polypů umožňuje rozhodnout mezi push a interaoperační či balóňovou enteroskopií v dalším kroku.

Pracoviště provádějící kapslovou endoskopii ji musí provádět samo nebo musí mít bezprostřední návaznost na pracoviště provádějící intraoperační a jedno- či dvojbaloňovou endoskopii. Nezbytností je také těsná spolupráce s chirurgem [5].

V současné době je kapslová endoskopie používána v České republice standardně pouze k diagnostice chorob tenkého střeva.

Využití kolonické kapsle při screeningu či sledování nádorů tlustého střeva je nyní předmětem výzkumných studií. Studie prokazují vysoké negativní prediktivní hodnoty vyšetření kolonickou kapslí pouze pro tzv. signifikantní léze (tzn. s jasnou patologií, jako např. polyp, tumor), srovnatelné s koloskopií (88 % a 84 % vs 84 %) [13]. Dále bylo potvrzeno zvyšování diagnostické výtěžnosti v dalších čteních, související s nárůstem zkušeností s metodou. Na základě prvotních informací prozatím tedy není možno uzavírat, zda by se vyšetření kolonickou kapslí mohlo skutečně stát alternativní metodou pro screening karcinomu tlustého střeva.

Intraoperační enteroskopie

Intraoperační (peroperační) enteroskopie byla prvním enteroskopickým výkonem zavedeným do praxe v době před balónkovými enteroskopiemi. Její zásadní předností byla možnost posoudit nesrovnatelně větší rozsah tenkého střeva než dovozovala do té doby používaná technika enteroskopu zaváděného maximálně s podporou overtube (převlečená trubice, která je navlečená na endoskop). Spoluprací endoskopisty s chirurgem pracujícím technikou laparotomie bylo možno nesrovnatelně snadněji posouvat enteroskopem v lumen střeva, při utlumení světla operační lampy detailněji posoudit prosvětlením stěny tenkého střeva event. anatomické odchylky a v případě pozitivního nálezu pak ihned provést potřebný operační zásah. K nevhodám výkonu patřila nezbytnost provedení vyšetření na operačním sále a spojení se zátěží danou výkonem v celkové anestezii. V současnosti je postup využíván se stále menší frekvencí a je do značné míry nahrazován enteroskopiemi balónkovými. Zůstal možností pro ty pacienty, u nichž klasická či dvojbálonková enteroskopie neumožnila definitivní vyřešení jeho potíží, tedy především u pacientů se střevními adhezemi či u vícečetných lézí tenkého střeva, endoskopicky neřešitelných.

Balónková enteroskopie

Balónková enteroskopie je moderní endoskopická metoda k vyšetření celého tenkého střeva, která s sebou nese také možnost provádění terapeutických výkonů tam, kde to rutinní endoskopie dosud neumožňovala.

V některých indikacích nahradila intraoperační enteroskopii, která však zůstává nezastupitelnou metodou tam, kde DBE nedokáže vyšetřit celé tenké střevo, což se týká především pacientů se střevními adhezemi po předchozích chirurgických výkonech [11].

V současnosti jsou k dispozici dva systémy: dvojbálonkový – využívající soustavu dvou zevně insuflovaných balonků, z nichž jeden je lokalizován na overtube a druhý pak pevně spojen s koncem enteroskopu. Střídavou insuflací a desuflací balonků v kombinaci s posunem enteroskopu i overtube je

celá soustava zasouvána lumenem tenkého střeva distálně – v ideálním případě až do oblasti Bauhinské chlopně. V případě, že nelze perorálním přístupem potřebné polohy dosáhnout, je maximální dosažená pozice ve střevu označena vnitřně použitelným barvivem a ve druhé době je došetřena zbývající část střeva transanálním přístupem.

Umístění balónku na konci enteroskopu nedovoluje jeho vysunutí z overtube během vyšetření a následné pokračování ve výkonu.

Jednobálonková technologie je velmi podobná pouze s tím rozdílem, že na enteroskopu není umístěn druhý balónek a střevo je při zpětném posunu enteroskopu udržováno v kontaktu s přístrojem pouze jeho tlakem na stěnu střeva.

Na trhu se objevily i další modifikace enteroskopie: 1) umístění nafukovacího balónku přímo na enteroskop zevně a zavedení druhého balónku bioptickým kanálem enteroskopu (modifikace dvojbálonkového postupu bez potřeby overtube), 2) zevně na enteroskopu lokalizovaná šroubovice (velmi podobná původnímu lodnímu šroubu českého vynálezce Resslera), která svou rotací posouvá enteroskop distálně. V obou případech se jedná o systémy, které jsou na trhu krátce a vyžadují širší ověření klinickou praxí.

Závěr

Při hereditárních familiárních polypózách může být postižen trávicí trakt v celé své délce, přičemž dominuje postižení tenkého a tlustého střeva, kde množství polypů dosahuje počtu až několika tisíc.

Endoskopická dispenzarizace se provádí u nosičů mutace, osob s neurčitým výsledkem testu a rizikových jedinců, kteří nebyli testováni. U jedinců z rodin s klasickou formou FAP se provádí od 10 do 12 let věku v ročním intervalu sigmoideoskopie, která je pro většinu těchto jedinců dostatečná. AFAP vyžaduje kolonoskopii od konce 2. nebo začátku 3. decenia a zahájení endoskopické dispenzarizace upřesňujeme podle toho, v jakém věku byly zachyceny polypy u postižených členů rodin [12].

Nové metody kapslové endoskopie, dvojbálonkové enteroskopie a intraoperační enteroskopie významně obohatily

možnosti jak diagnostiky postižení tenkého střeva, tak i možnosti terapeutických zákroků.

V současné době představuje kapslová endoskopie spíše screeningovou metodu. Negativní kapslová enteroskopie bohužel patologii zcela nevyklučuje a v případě pozitivní rodinné anamnézy či nálezu na jiné endoskopii či RTG nelze hodnocení postavit pouze na její negativitě. Ze studií vyplývá, že kapslová endoskopie obohatila naše znalosti o prevalenci nádorů tenkého střeva. Tato metoda může zlepšit prognózu nemocných s nádory tenkého střeva především díky jejich včasnému odhalení. V budoucnosti je nutno doplnit studie o kvalitní sledování pacientů po kapslové endoskopii a následně ohodnotit přínos vyšetření ke snížení mortality a morbidit pacientů s polypózními syndromy. Poměrně obtížné je při současných technických možnostech stanovení přesné velikosti nádoru a lokalizace postižení. Při zlepšování technických parametrů lze očekávat dále zvýšení diagnostické výtěžnosti metody a snížení falešně negativních výsledků vyšetření [5].

Balónková enteroskopie již nahradila v některých indikacích intraoperační enteroskopii, která ale zůstává metodou volby u malého počtu nemocných, kde není jinými metodami možno celé tenké střevo vyšetřit.

Vedle běžných zobrazovacích metod lze na našem pracovišti k vyšetření tenkého střeva využít jak klasické, tak i kapslové, balónkové a intraoperační enteroskopie. S přibývajícím zkušenostmi budeme schopni posoudit přínos a využitelnost těchto metod pro běžnou klinickou praxi.

Literatura

1. Minardi AJ Jr, Zibari GB, Aultman DF et al. Small-bowel tumours. *J AM Coll Surg* 1998; 186: 664–668.
2. Boudiaf M, Jaff A, Soyer P et al. Small-bowel diseases: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. *Radiology* 2004; 233: 338–344.
3. Schulman K, Schwiege K. Capsule endoscopy for small bowel surveillance in hereditary intestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endosc. Clinician* 2004; 14: 149–158.
4. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 1431–1438.
5. Tachecí I a kol. Kapslová enteroskopie. Hradec Králové: Nucleus 2008.

6. Beneš Z, Hep A. Význam gastroscopie pro dnešní praxi. *Med Pro Praxi* 2006; 4: 197–198.
7. Lukáš M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom. Nové souvislosti a další perspektivy. *Čes a Slov Gastroent a Hepat* 2006; 60(3): 113–118.
8. Tachecí I, Drastich P, Suchánek Š et al. Kapslová endoskopie – standard endoskopického vyšetření tenkého střeva. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP. *Čes a slov Gastroent a Hepat* 2007; 61(5): 269–275.
9. Kopáčová M. Dvojbalonová enteroskopie, její možnosti a alternativy. *Čas Lék Čes* 2009; 148(2): 91–96.
10. Bureš J, Rejchrt S, Široký M et al. Enteroskopie: diagnostické a terapeutické možnosti endoskopického vyšetření tenkého střeva. *Interní medicína pro praxi* 2000; 2: 34–36.
11. Yamamoto H, Kita H, Sunada K et al. Endoscopic diagnosis and treatment of small intestinal diseases using the double-balloon enteroscopy. *Gastrointestinal Endoscop* 2004; 59: 100.
12. Frič P, Zavoral M. Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu. *Čes a Slov Gastroent a Hepat* 2006; 60(5): 199–200.
13. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24–28.
14. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783–785.
15. www.mudr.org/web/gastroenterologie