

УДК: 616.329+616.003.972+616-07+616-08

# ПИЩЕВОД БАРРЕТТА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Мошко Ю.А.

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь*

**Ключевые слова:** пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, метаплазия, дисплазия, рак пищевода

## Сокращения к статье

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ
- Organisation Mondiale de Gastro-Enterologie/World Organization of Gastroenterology (OMGE) — Всемирная организация гастроэнтерологов;
- Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive/World Organization of Digestive Endoscopy (OMED) — Всемирная организация по эндоскопии пищеварительного тракта;
- United European Gastroenterology Federation (UEGF) — Европейская гастроэнтерологическая федерация;
- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) — Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии;
- Cancer Research and Prevention Foundation of America (CRPFA) — Американский фонд по исследованию и профилактике рака;

➤ Union Internationale Contre le Cancer/International Union against Cancer (UICC) — Международный союз против рака.

➤ American College of Gastroenterology (ACG)

## Введение

23 марта 2002 года стартовала Всемирная кампания по предотвращению рака пищеварительной системы. Её начало провозгласил на ее первом пленуме в Риме главный редактор OMED профессор Alberto Montori. Главной целью этой кампании было определено «содействие скринингу, раннему выявлению и первичной профилактике рака органов пищеварения по всему миру через международный союз организаций, имеющих такую же цель». [117]

2002 год можно считать датой формирования Международного союза по раку органов пищеварения (International Digestive Cancer Alliance, или IDCA), основателя-

ми которого стали ведущие международные организации гастроэнтерологов и онкологов: OMGE, OMED, UEGF, ESGE, CRPFA, UICC. Членами IDCA стали также 48 международных и 21 национальное научное общество. Деятельность IDCA одобрил в специальной речи Папа Римский Ян Павел II, который теперь является патроном этой организации.

Чем же вызвано столь оживлённое внимание мирового медицинского сообщества к проблеме рака органов пищеварения? Прежде всего, тем, что рак органов пищеварения считается наиболее распространённым из всех видов рака на Земле. В 2002 году во всем мире было выявлено 3 миллиона новых случаев гастроинтестинального рака, и 2,2 млн человек погибло от этого заболевания.

Один из видов рака пищеварительной системы, частота которого выросла за последние годы — это аденокарцинома пищевода. В

2000 году её частота во всем мире составила 71163 случая, в этом же году от рака пищевода умерло 63938 человек [118]. Аденокарцинома пищевода продолжает являться наиболее быстро растущим видом рака в США [4, 5].

Главным предшественником аденокарциномы пищевода считается пищевод Барретта. Подавляющее большинство аденокарцином пищевода сопровождается кишечной метаплазией его дистального конца [6-10]. Многие аденокарциномы пищевода-желудочного соединения также ассоциированы с пищеводной кишечной метаплазией [11-13].

В связи с этим пищевод Барретта в последние годы находится под пристальным вниманием наиболее известных учёных и врачей практической медицины. В ряде государств Западной Европы и Америки изданы рекомендации Национальных обществ гастроэнтерологов, являющиеся руководством для практических врачей соответствующей страны в области диагностики, лечения и профилактики пищевода Барретта.

Одним из наиболее значительных изданий такого рода является «Руководство по диагностике, наблюдению и лечению пищевода Барретта», разработанное под эгидой Американского гастроэнтерологического колледжа (ACG) [1]. Первое издание «Руководства» вышло в 1998 году и сразу же стало одним из наиболее цитируемых источников в мировой гастроэнтерологической прессе.

За истекшие пять лет наблюдался значительный прогресс в изучении болезней пищевода. Увеличилось количество информации о течении дисплазии слизистой оболочки пищевода высокой степени. Разработаны новые подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с использованием ингибиторов протонной помпы. В связи с этим в 2002 году вышло «Переработанное руководство по диагностике, наблюдению и лечению пищевода Барретта»

[119]., основные положения которого изложены в настоящей статье.

## Определение понятия «пищевод Барретта»

Определение пищевода Барретта изменялось в течение последних двух десятилетий от «пищевода выстеленного цилиндрическим эпителием» [2], до «3 см цилиндрического эпителия или кишечной метаплазии в пищеводе» [3], и до обязательного наличия кишечной метаплазии в пищеводе, без определения ее протяженности.

В настоящее время оно звучит так:

*Пищевод Барретта — это изменение эпителия пищевода любой протяженности, которое может быть выявлено при эндоскопическом обследовании, и подтверждено путем обнаружения кишечной метаплазии при биопсии.*

Понятие «пищевод Барретта» не включает кишечную метаплазию кардии.

Кишечная метаплазия дистальной части пищевода менее 3 см длиной называется «*коротким сегментом пищевода Барретта*» [14-16]. Такие нарушения, как изменение пищевода pH и давление в нижнем пищеводном сфинктере при коротком сегменте пищевода Барретта протекают менее тяжело, чем при длинном сегменте пищевода Барретта, вместе с тем, они качественно сходны [17, 18].

Необходимо различать два разных патологических состояния: короткий сегмент пищевода Барретта и кишечную метаплазию кардиального отдела желудка. Кишечная метаплазия кардиального отдела желудка — это патология желудка, невидимая при рутинной гастроскопии. Эпидемиология и клиническое значение её менее известны [19-21].

Дисплазия эпителия чаще встречается при коротком сегменте пищевода Барретта, чем при кишечной метаплазии области кардии [22].

## Скрининг пищевода Барретта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)

Основной группой пациентов, нуждающейся в обследовании на предмет наличия у них пищевода Барретта, являются больные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [23]. Доказано, что тяжесть симптомов рефлюкса коррелирует с риском развития аденокарциномы пищевода [26]. В дополнение к этому есть данные свидетельствующие, что чем больше длительность существования симптомов рефлюкса, тем чаще при эндоскопическом исследовании выявляется пищевод Барретта [24, 25].

Пищевод Барретта может быть обнаружен случайно у пациентов, не жалующихся на изжогу. Это указывает на то, что существует много больше пациентов с пищеводом Барретта, чем можно судить по наличию симптомов [110]. Эта группа пациентов формируется в результате различной склонности больных к обращению за медицинской помощью и предполагаемым повышенным порогом чувствительности к воздействию кислоты у пациентов с пищеводом Барретта [11, 112].

Некоторые эксперты рекомендуют однократное проведение эндоскопии в течение всей жизни пациентов с ГЭРБ для исключения пищевода Барретта [1, 27].

*Пациенты с хроническими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются наиболее вероятными кандидатами на развитие пищевода Барретта и должны подвергаться эндоскопическому исследова-*



Рис. 1

Стадии дисплазии слизистой при пищеводе Барретта. (Источник — сайт John Hopkins University — <http://pathology2.jhu.edu/>)

нию.

В настоящее время проводится повторная оценка возрастного порога выполнения первичной эндоскопии [28].

Факторы пола, расы и возраста могут быть использованы для определения порогового времени выполнения эндоскопического обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на наличие пищевода Барретта. Это связано с тем, что есть данные о значительном преобладании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у белых мужчин [6-10]. Большой процент выявления пищевода Барретта может ожидать у белых мужчин с хроническими симптомами ГЭРБ.

Выявление пациентов с пищеводом Барретта без симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни пока остается проблемой. Из-за наличия таких пациентов число аденокарцином ассоциированных с пищеводом Барретта в реальности может быть большим, чем наблюдается при обследованиях больных [29].

Возможность бессимптомно протекающего пищевода Барретта требует внимательной оценки дистальной части пищевода при проведении эндоскопического ис-

следования по любым показаниям.

## Диагностика пищевода Барретта

Диагностика пищевода Барретта требует систематической биопсии патологически измененной слизистой пищевода для документирования кишечной метаплазии и выявления дисплазии.

Если при эндоскопическом исследовании выявляется «слизистая, напоминающая желудочную» или «пищевод, выстланный цилиндрическим эпителием», то необходима множественная биопсия для выявления кишечной метаплазии.

## Стандартное эндоскопическое исследование

Для выявления пищевода Барретта важно точно определить место соединения плоского и цилиндрического эпителия (зубчатую линию) и место пищеводно-желудочного перехода.

Если зубчатая линия смещена в проксимальном направлении от желудочно-пищеводного перехода, (т.е. имеются косвенные признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), то может присутствовать пищевод Барретта.

Эрозивный эзофагит или эри-

тема могут быть визуально спутаны с пищеводом Барретта. Это является одной из причин, почему биопсия необходима для диагностики пищевода Барретта. Иногда необходимо повторное проведение эндоскопии для выявления пищевода Барретта [30, 31] после проведения антисекреторного лечения. Такой сценарий дает основу для проведения обследования после достижения контроля над симптомами рефлюкса.

Часть пациентов с пищеводом Барретта имеют очень низкое давление нижнего пищеводного сфинктера [17, 32], что делает сложным определение дистального конца пищевода. Границей и местом локализации пищеводно-желудочного соединения в хиатальной грыже является проксимальная граница желудочных складок при нерасправленной дистальной части пищевода [1, 33].

## Хромозэндоскопия

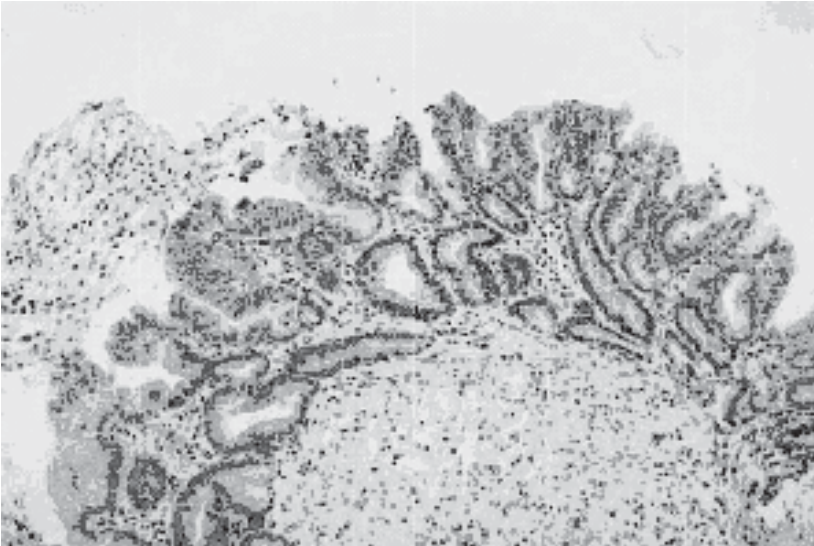
Для улучшения выявления пищевода Барретта используется несколько методик эндоскопического окрашивания. Прижизненное окрашивание проводится с помощью следующих красителей:

- ◆ раствора Люголя [34]
- ◆ толуидинового синего [35]
- ◆ индиго кармина [36]
- ◆ метиленового синего [37, 38].

Хромозэндоскопия, возможно является наиболее многообещающей методикой, т.к. она позволяет диагностировать пищевод Барретта путем взятия меньшего количества биопсий и улучшить выявление короткого сегмента пищевода Барретта [39].

## Эндоскопия с увеличением

Эндоскопия с увеличением может улучшить диагностику пищевода Барретта путем улучшения изображения деталей слизистой и выявления наиболее подходящих для биопсии участков [40, 41].



Дисплазия пищевода низкой степени. (John Hopkins University — pathology2.jhu.edu)

Рис. 2

## Оценка результатов биопсии

Необходимое число биопсий для выявления кишечной метаплазии не определено. Чем больше биоптатов берется, тем больше вероятность выявления кишечной метаплазии. Чем больше длина патологически выглядящего пищевода, тем больше вероятность выявить кишечную метаплазию при биопсии [39, 42].

Степень выявления кишечной метаплазии при морфологическом исследовании, т.е. обнаружение специфических бокаловидных желез, увеличивается при использовании краски alcian blue при pH 2.5 [43]. Эта окраска позволяет уменьшить вероятность пропуска бокаловидных клеток или неправильной интерпретации клеток с кистозными структурами в цитоплазме как бокаловидных клеток.

Если эндоскопист подозревает пищевод Барретта, необходимо проведение биопсии для выявления дисплазии.

*Дисплазия — это изменение архитектоники и клеточной структуры метапластических желез, которые являются первым шагом к неопластическому процессу.*

## Наблюдение за пациентами с пищеводом Барретта

Степень дисплазии определяет интервал между эндоскопиями.

Трёхлетний интервал между контрольными эндоскопиями является приемлемым.

Наличие гиперплазии или язвенных изменений слизистой требует дополнительной биопсии.

Период между эндоскопиями увеличивается при отсутствии дисплазии при двух последовательных эндоскопических исследованиях.

Основанием для выполнения контрольных эндоскопий пациентам с пищеводом Барретта является повышенный риск развития аденокарциномы и фатальной природой этого вида рака.

У пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта может развиваться дисплазия [49, 50] и рак [51-53]. Нередко пациенты с коротким сегментом пищевода Барретта имеют ту же частоту рака пищевода, что и пациенты с длинным сегментом [53]. Это является основой для наблюдения пациентов с коротким сегментом.

Целью наблюдения у пациентов с пищеводом Барретта является выявление дисплазии и раннего рака.

Дисплазия появляется на фоне метаплазии. Она характеризуется глубокими изменениями цитологии и клеточной архитектоники, и является последним шагом на пути к малигнизации. Дисплазия — лучший индикатор риска озлокачествления.

Разделение дисплазии при пищеводе Барретта по степеням основано на системе разработанной для язвенного колита [54].

Различают следующие степени дисплазии:

- ◆ отсутствующая (отрицательная, или негативная)
- ◆ неопределённая
- ◆ позитивная:
  - низкой степени
  - высокой степени
- ◆ карцинома

Степень совпадения диагноза у различных исследователей при различении дисплазии высокой степени и карциномы слизистой от дисплазии низкой степени, неопределённой или отсутствующей дисплазии составляет 85 % [55].

Степень совпадения диагноза при попытке отличить отсутствие или неопределённую степень дисплазии от ее высокой степени и карциномы была значительной, а при определении четырех степеней дисплазии (нет дисплазии, неопределённая, высокая и карцинома) средней.

Необходимо понимать, что дисплазия является первым шагом неопластического процесса и, что любая степень дисплазии может располагаться над или примыкать к участку явной карциномы. Выявление дисплазии любой степени при биопсии оправдывает повторное выполнение эндоскопического обследования с множественной биопсией области дисплазии для исключения аденокарциномы.

Необходимые интервалы наблюдения пациентов с пищеводом Барретта определяются степенью

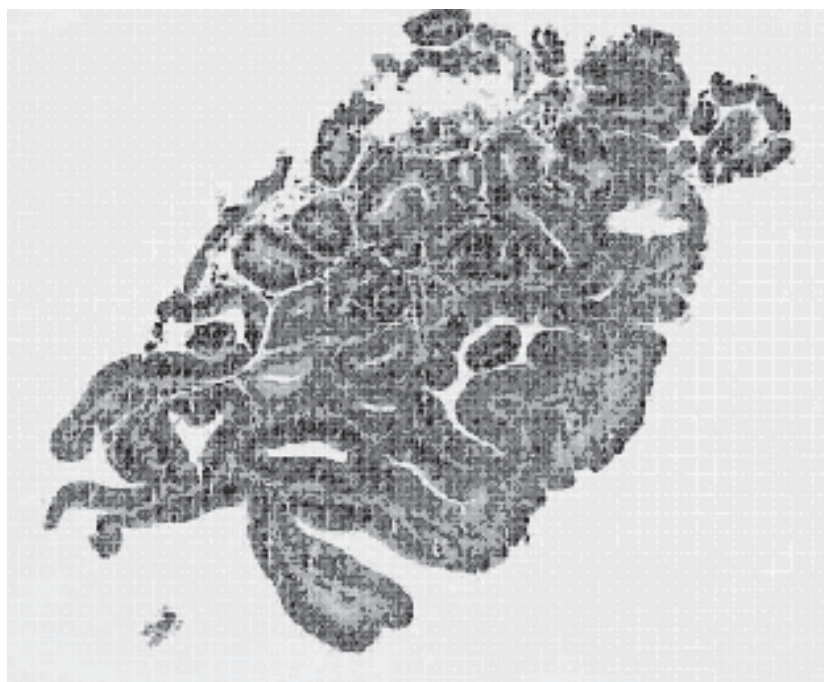


Рис 3

*Дисплазия слизистой пищевода высокой степени. (John Hopkins University — pathology2.jhu.edu)*

дисплазии. Примером, иллюстрирующим частоту развития аденокарциномы у больных пищеводом Барретта дает исследование 783 пациента в течение, от 3 до 7 лет. [61-65]:

Развитие аденокарциномы в зависимости от степени дисплазии.

- У 382 пациентов без дисплазии рак развился у 9 (2 %).

- У 72 пациентов с дисплазией низкой степени рак развился у 5 (7 %).

- У 170 пациентов с дисплазией высокой степени рак развился у 37 (22 %).

Иногда дисплазия низкой степени может быть преходящим явлением. Например, в исследовании, включавшем 34 пациента с дисплазией низкой степени, у 73 % признаки дисплазии отсутствовали по крайней мере при одной из последующих эндоскопий [68].

Если два опытных патолога специализирующихся на патологии ЖКТ приходят к согласию о существовании дисплазии низкой степени, то существует значительный риск ее прогрессирования в дисплазию высокой степени или рак [69].

Узловые изменения слизистой дают возможность проведения эндоскопической резекции слизистой [70, 71]. Это дает возможность морфологически исследовать больший участок ткани, чем при эндоскопической биопсии и точнее диагностировать и установить стадию раннего рака. Интервал между эндоскопическими исследованиями с биопсией будет увеличиваться с появлением большего количества данных по исходу дисплазии. Интервал наблюдения пациентов с пищеводом Барретта и отсутствием дисплазии при систематической биопсии при двух последовательных эндоскопических исследованиях может быть продлен до 3 лет

### Алгоритм ведения больных с пищеводом Барретта

- ◆ При отсутствии дисплазии при двух последовательных ФГДС эндоскопия выполняется 1 раз в 3 года.

- ◆ При дисплазии низкой степени - 1 раз в год до подтвержде-

ния отсутствия дисплазии.

- ◆ Дисплазия высокой степени - Повторная ФГДС с множественной биопсией для исключения рака и подтверждения дисплазии высокой степени. При этом:

- Морфологически подтвержденная фокальная дисплазия высокой степени - эндоскопия 1 раз в 3 месяца.

- Мультифокальная дисплазия высокой степени - операция.

- Бугристая слизистая - эндоскопическая резекция слизистой.

У пациентов с дисплазией низкой степени при эндоскопическом исследовании с концентрической биопсией области дисплазии рекомендуется выполнение ежегодного эндоскопического исследования до тех пор, пока не будет подтверждено отсутствие дисплазии.

Обнаружение дисплазии высокой степени требует повторного выполнения эндоскопии с особым вниманием к любым изменениям слизистой и возможным выполнением эндоскопической резекции слизистой. В этом случае рекомендуется множественная биопсия, желательно с использованием терапевтического эндоскопа и больших биопсийных щипцов.

Наличие дисплазии высокой степени должен подтвердить опытный морфолог. При фокальной дисплазии высокой степени (менее 5 крипт) может быть использовано наблюдение с интервалом в 3 месяца.

В дифференцировании дисплазии высокой степени и рака может помочь множественная биопсия при эндоскопии [75].

Перед контрольным взятием биопсии пациенту с ГЭРБ должно быть проведено лечение для достижения заживления слизистой оболочки. Острое воспаление может вызвать клеточную атипию, которая может быть неправильно интерпретирована как дисплазия. Множественная биопсия необходима из-за того, что часто диспла-

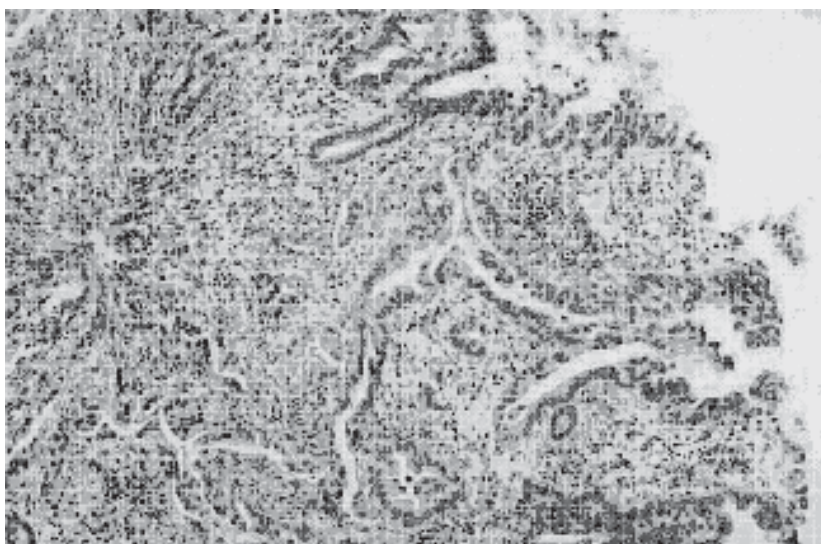


Рис 4

*Инвазивная аденокарцинома пищевода . (John Hopkins University — pathology2.jhu.edu)*

зия и рак у таких пациентов предполагаются небольшими участками.

Систематическая биопсия должна браться и из «нормально выглядящей» слизистой. В дополнение к этому отдельная биопсия должна браться из любой патологически выглядящей слизистой, включая эрозии, язвы, узловое изменения или стриктуры.

В настоящее время в попытке лучше понять процесс канцерогенеза изучаются биологические и генетические маркеры пищевода Барретта [85]. В процессе исследования находятся такие показатели, как индексы пролиферации [86-87], патология ДНК [88-90], генетические мутации [91-93], и фактор роста [94, 95]. Недавно было документировано повышение уровня циклооксигеназы-2 у пациентов с пищеводом Барретта или с аденокарциномой, ассоциированной с пищеводом Барретта [96-98].

## Лечение дисплазии

При подтверждении наличия у пациентов мультифокальной дисплазии высокой степени должна быть рассмотрена возможность лечебного вмешательства.

Существуют противоречия по

вопросам лечения дисплазии высокой степени, особенно при выявлении более низкого ее прогрессирования в рак, в особенности в случае фокальной дисплазии высокой степени. Дисплазия высокой степени может иметь интермиттирующий характер или может регрессировать в дисплазию низкой степени даже при длительных сроках наблюдения [64].

Хотя эзофагэктомия обычно рекомендуется для пациентов с высокой степенью дисплазии [72-73], нужно принимать во внимание вероятность осложнений, связанных с этим вмешательством, уровень смертности, наблюдаемый в небольших лечебных учреждениях [74] и вариабельность естественного течения дисплазии высокой степени. Поэтому осторожность при рекомендации такой операции вполне оправдана. В крупных клиниках эзофагэктомия остается разумным стратегическим подходом у пациентов без противопоказаний к хирургическому лечению и имеющих диффузную дисплазию высокой степени подтвержденной опытным морфологом.

Разумным является выполнение оперативного вмешательства до выявления очевидного рака и

его метастазов. Необходимость операции определяется путем достижения согласия между врачом и пациентом. Такое согласие обязательно необходимо как при эндоскопическом, так и при хирургическом лечении.

При резекции пищевода по поводу ранней стадии аденокарциномы при пищеводе Барретта пятилетняя выживаемость может достигать 90 % [78-82].

## Лечение пациентов с пищеводом Барретта

*Цель терапии пищевода Барретта — контроль симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и поддержание слизистой в жившем состоянии.*

Постановка диагноза пищевода Барретта не означает необходимости применения специфической терапии.

У пациентов с пищеводом Барретта наблюдается более выраженный рефлюкс кислоты, чем у других пациентов с ГЭРБ [103, 104], и устранение симптомов у них может потребовать большей чем обычно дозы ингибиторов протонной помпы [105, 106]. Если прием ингибитора протонной помпы один раз в день не купирует симптоматику, то разумно увеличить дозировку вдвое.

Является ли конечной целью терапии пищевода Барретта достижение контроля над симптомами или «нормализация» кислотного воздействия? Факты свидетельствуют, что даже высокие дозы ингибиторов протонной помпы практически полностью устраняющие воздействие кислоты на пищевод обычно не приводят к обратному развитию пищевода Барретта [102, 113, 114].

Несмотря на достижения контроля над воздействием кислоты на пищевод, у некоторых больных сохраняется желудочно-пищеводный рефлюкс, [102]. Для них, так же как и пациентов с внепищеводными проявлениями может быть

оправдано применение хирургического лечения.

Пациенты с отсутствием противопоказаний могут быть отобраны для выполнения антирефлюксной операции.

В связи с тем, что стандартное медикаментозное и хирургическое лечение обычно не устраняет кишечной метаплазии, используются различные эндоскопические технологии позволяющие достичь этой цели. В сочетании с терапией ингибиторами протонной помпы [57-59, 61] или антирефлюксной операцией эти методы вызывают резпитализацию пищевода плоским эпителием.

## Перспективы диагностики и лечения пищевода Барретта.

В ряде исследований аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства снижали риск развития рака пищевода [115] в том числе и аденокарциномы [116]. Этот факт дает прекрасную возможность для использования этих лекарств в исследованиях по химиопрофилактике пищевода Барретта.

Дальнейшие исследования пищевода Барретта нацелены на решение следующих вопросов:

- ◆ Разработка специфических подходов к эндоскопическому исследованию больных с ГЭРБ.
- ◆ Обоснование интервалов наблюдения пациентов с пищеводом Барретта.
- ◆ Определение биологических маркеров для выявления пациентов с повышенным риском аденокарциномы.
- ◆ Выработка врачебной тактики при дисплазии слизистой высокой степени.
- ◆ Достижение идеального уровня подавления кислотной продукции.
- ◆ Уточнение роли эндоскопии в лечении дисплазии и раннего рака.

## Литература

1. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Sampliner R. (1998) Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 93:1028-1032
2. Naef A.P., Savary M. and Ozzello L. et al. (1975) Columnar-lined lower esophagus. An acquired lesion with malignant predisposition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:826-835
3. VA Gastroesophageal Disease Study Group Spechler S.J. (1992) Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 326:786-792
4. Blot W.J., Devesa S.S. and Kneller R.W. et al. (1991) Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265:1287-1289
5. Devesa S.S., Blot W.J. and Fraumeni J. (1998) Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83:2049-2053
6. Haggitt R.C., Tryzelaar J. and Ellis F.H. et al. (1978) Adenocarcinoma complicating columnar epithelial lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 70:1-5
7. Skinner D.B., Walther B.C. and Riddell R.H. et al. (1983) Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 198:554-565
8. Smith R.R.L., Hamilton S.R. and Boitnott J.K. et al. (1984) The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 8:563-573
9. Rosenberg J.C., Budey H. and Edwards R.C. et al. (1985) Analysis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus utilizing a staging system. *Cancer* 55:1353-1360
10. Paraf F., Flejou J.F. and Pignon J.P. et al. (1995) Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 19:183-191
11. Cameron A.J., Lomboy C.T. and Pera M. et al. (1995) Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 109:1541-1546
12. Clark G.W., Smyrk T.C. and Budiles P. et al. (1994) Barrett's metaplasia: the source of adenocarcinomas of the cardia?. *Arch Surg* 129:609-614
13. MacDonald W.C. and MacDonald J.B. (1987) Adenocarcinoma of the esophagus and/or gastric cardia. *Cancer* 60:1094-1098
14. Weston A.P., Krmpotich P. and Makdisi W.F. et al. (1996) Short segment

Barrett's esophagus. Clinical and histological features, associated endoscopic findings and associations with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 91:981-986

15. Hirota W., Loughney T. and Lazas D. et al. (1999) Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 116:277-285
16. Johnston M.H., Hammond A.S. and Laskin W. et al. (1996) The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1:1507-1511
17. Loughney T., Maydonovitch C. and Wong R. (1998) Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 93:916-919
18. Fass R., Hell R.W. and Garewall H.S. et al. (2001) Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's esophagus length. *Gut* 48:310-313
19. Spechler S.J., Zeroogian J.M. and Antonioli D.A. (1994) Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 343:14-18
20. Chalasani N., Wo J.M. and Hunter J.G. et al. (1997) Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 42:603-607
21. Morales T.G., Sampliner R.E. and Bhattacharyya A. (1997) Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 92:414-418
22. Sharma P., Weston A. and Morales T. et al. (2000) Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal esophagus and the gastric cardia. *Gut* 46:9-13
23. DeVault K. and Castell D. (1999) Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 94:1434-1442
24. Eisen G.M., Sandler R.S. and Murray S. et al. (1997) The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 92:27-31
25. Lieberman D., Oehlke M. and Helfand M. (1997) GORE Consortium. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 92:1293-1297
26. Lagergren J., Bergstrom R. and Lindgren A. et al. (1999) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl*

*J Med* 340:825-831

27. Freston J.W. , Malagelada J.R. and Petersen H. et al. (1995) Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:577-586
28. Eloubeidi M.A. and Provenzale D. (2001) Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 3:306-309
29. Drewitz D.J. , Sampliner R.E. and Garewal H.S. (1997) The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 92:212-215
30. Weinstein W. (1999) Erosive esophagitis impairs accurate detection of Barrett's esophagus: A prospective randomized double blind study. *Gastroenterology* 116:A352(G1538)(abstract)
31. Schmitz R.J. , Sharma P. and Topalovski M. et al. (2000) Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 95:2433(abstract)
32. Iascone C. , DeMeester T.R. and Little A.G. et al. (1983) Barrett's esophagus. *Arch Surg* 118:543-549
33. McClave S.A. , Boyce H.W. and Gottfried M.R. (1987) Early diagnosis of columnar lined esophagus: A new endoscopic criterion. *Gastrointest Endosc* 33:413-416
34. Woolf G.M. , Riddell R.H. and Irvine E.J. et al. (1989) A study to examine agreement between endoscopy and histology for the diagnosis of columnar lined (Barrett's) esophagus. *Gastrointest Endosc* 35:541-544
35. Chobanian S.J. , Cattau E.L. and Winters C. et al. (1987) In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 33:99-102
36. Stevens P.D. , Lightdale C.J. and Green P.H.R. et al. (1994) Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 40:747-749
37. Canto M.I. , Setrakian S. and Petras R.E. et al. (1996) Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 44:1-7
38. Canto M.I. , Setrakian S. and Willis J. et al. (2000) Methylene blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 51:560-568
39. Sharma P. , Topalovski M. , Mayo M.S. and Weston A.P. (2001) Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 54:289-293
40. Guelrud M. , Herrera I. and Essenfeld H. et al. (2001) Enhanced magnification endoscopy: A new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 53:559-565
41. Sharma P. , Weston A. and Sampliner R.E. (2001) Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 53:AB63(329)(abstract)
42. Wallner B. , Sylvan A. , Stenling R. and Janunger K. (2000) The esophageal z-line appearance correlates to the prevalence of intestinal metaplasia. *Scand J Gastroenterol* 35:17-22
43. Zwas F. , Shields H.M. and Doos W.G. et al. (1986) Scanning electron microscopy of Barrett's epithelial and its correlation with light microscopy and mucin stains. *Gastroenterology* 90:1932-1941
44. Streitz J.M. , Andrews C.W. and Ellis F.H. (1993) Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:383-388
45. Peters J.H. , Clark G.W.B. and Ireland A.P. et al. (1994) Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and non-surveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:811-822
46. vanSandick J. , vanLanschoot J. and Kuiken B. et al. (1998) Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 43:216-222
47. VanderBurgh A. , Dees J. and Hop W.C.I. et al. (1996) Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 139:5-8
48. MacDonald C.E. , Wicks A.C. and Playford R.J. (2000) Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: Observational study. *Br Med J* 321:1252-1255
49. Weston A. , Krmpotich P. and Cherian R. et al. (1997) Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 42:597-602
50. Sharma P. , Morales T. and Bhattacharyya A. et al. (1997) Dysplasia in short segment Barrett's esophagus-A prospective 3 year follow-up. *Am J Gastroenterol* 92:2012-2016
51. Hamilton S. , Smith R. and Cameron J. (1988) Prevalence and characteristics of Barrett's esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 19:942-948
52. Rudolph R. , Vaughan T. and Storer B. et al. (2000) Effect of segment length on risk for neo-plastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 132:612-620
53. Schnell T. , Sontag S. and Chejfec G. (1992) Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 37:137-143
54. Riddell R.H. , Goldman H. and Ransohoff D.E. et al. (1983) Dysplasia in inflammatory bowel disease. Standardized classification with provisional clinical information. *Hum Pathol* 14:931-968
55. Reid B.J. , Haggitt R.C. and Rubin C.E. et al. (1988) Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 19:166-178
56. Montgomery E. , Bronner M.P. and Goldblum J.R. et al. (2001) Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: A reaffirmation. *Hum Pathol* 32:368-378
57. Salo J.A. , Nemlander A. and Farkkila M. et al. (1996) Treatment of Barrett's metaplasia by antireflux surgery and endoscopic laser ablation. Clinical experience in ten patients. *Gastroenterology* 108:A1243(abstract)
58. Sampliner R.E. , Fennerty M.B. and Garewal H.S. (1996) Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: Preliminary results. *Gastrointest Endosc* 44:523-525
59. Overholt B.F. and Panjehpour M. (1996) Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: Clinical update. *Am J Gastroenterol* 91:1719-1723
60. Overholt B.F. and Panjehpour M. (2000) Photodynamic therapy in the management of Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastrointest Surg* 4:129-130
61. Schulz H. , Mehlke S. and Antos D. et al. (2000) Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 51:659-663
62. Robertson C.S. , Mayberry I.F. and Nicholson D.A. et al. (1988) Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 75:760-763
63. Miros M. , Kerlin P. and Walker N. (1991) Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 32:1441-1446
64. Reid B. , Levine D. and Longton G.



- et al. (2000) Predictors of progression to cancer in Bar-rett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low and high risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 95:1669-1676
65. Weston A. , Badr A. and Hassanein R. (1999) Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histologic factors predictive of the development of Barrett's multifocal high grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 94:3413-3419
66. Schnell T.G. , Sontag S.J. and Chejfec G. et al. (2001) Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Gastroenterology* 120:1607-1619
67. O'Connor J. , Falk G. and Richter J. (1999) The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 94:2037-2042
68. Skacel M. , Petras R.E. and Gramlich T.L. et al. (2000) The diagnosis of low grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 95:3383-3387
69. Buttar N.S. , Want K.K. and Sebo T.J. et al. (2001) Extent of high grade dysplasia in Bar-rett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 120:1630-1639
70. Ell C. , May A. and Gossner L. et al. (2000) Endoscopic mucosal resection of early cancer and high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 118:670-677
71. Nijhawan P. and Wang K. (2000) Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 52:328-332
72. Gross G. , Canto M. and Hixson J. et al. (1999) Management of Barrett's esophagus. A national study of practice patterns and their cost implications. *Am J Gastroenterol* 94:3440-3447
73. Falk G. , Ours T. and Richter J. (2000) Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointest Endosc* 52:197-203
74. Begg C. , Cramer L. and Hoskins W. et al. (1998) Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 280:1747-1751
75. Levine D.S. , Haggitt R.C. and Blount P.L. et al. (1993) An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 105:40-50
76. Edwards M.J. , Gable D.R. and Lentsch A.B. et al. (1996) The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Ann Surg* 223:585-591
77. Heitmiller R.F. , Redmond M. and Hamilton S.R. (1996) Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Ann Surg* 224:66-71
78. Holscher A. , Bollschweiler E. and Schneider P. et al. (1997) Early adenocarcinoma in Bar-rett's esophagus. *Br J Surg* 84:423-429
79. Ruol A. , Merigliano S. and Baldan N. et al. (1997) Prevalence, management, and outcome of early adenocarcinoma (pT1) of the esophagogastric junction. Comparison between early cancer in Barrett's esophagus (type I) and early cancer of the cardia (type II). *Dis Esophagus* 10:190-195
80. Nigro J. , Hagen J. and DeMeester T. et al. (1999) Occult esophageal adenocarcinoma. Ex-tent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 230:433-440
81. vanSandick J. , vanLanschoot J. and tenKate F. et al. (2000) Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Cancer* 88:2429-2437
82. Stein H. , Feith M. and Mueller J. et al. (2000) Limited resection of early adenocarcinoma of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 67:733-742
83. Levine D.S. , Haggitt R.C. and Blount P.L. et al. (1993) An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 105:40-50
84. Reid B.J. , Blount P. and Feng Z. et al. (2000) Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 95:3089-3096
85. Gray M.R. , Hall P.A. and Nash J. et al. (1992) Epithelial proliferation in Barrett's esophagus by proliferating cell nuclear antigen immunolocalization. *Gastroenterology* 103:1769-1776
86. Gillen P. , McDermott M. and Grehan D. et al. (1994) Proliferating cell nuclear antigen in the assessment of Barrett's mucosa. *Br J Surg* 81:1766-1768
87. Hong M.K. , Laskin W.B. and Herman B.E. et al. (1995) Expansion of the Ki67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer* 75:423-429
88. Reid B.J. , Haggitt R.C. and Rubin C.E. et al. (1987) Barrett's esophagus. Correlation between flow cytometry and histology in detection of patients at risk for adenocarcinoma. *Gastroenterology* 93:1-11
89. McKinley M.J. , Budman D.R. and Grueneberg D. et al. (1987) DNA content in Barrett's esophagus and esophageal malignancy. *Am J Gastroenterol* 82:1012-1015
90. Fennerty M.B. , Sampliner R.E. and Way D. et al. (1989) Discordance between flow cytometric abnormalities and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 97:815-820
91. Ramel S. , Reid B.J. and Sanchez C.A. et al. (1992) Evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus by two parameter flow cytometry. *Gastroenterology* 102:1220-1228
92. Younes M. , Lebovitz R.M. and Lechago L.V. et al. (1993) p53 protein accumulation in Bar-rett's metaplasia, dysplasia, and carcinoma. A follow-up study. *Gastroenterology* 105:1637-1642
93. Neshat K. , Sanchez C.A. and Galipeau P.C. et al. (1994) p53 in Barrett's adenocarcinoma and high grade dysplasia. *Gastroenterology* 106:1595-1598
94. Jankowski J. , Hopwood D. and Wormsley K.G. (1992) Flow-cytometric analysis of growth regulatory peptides and their receptors in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 27:147-154
95. Brito M.J. , Filipe M.I. and Linehan J. et al. (1995) Association of transforming growth factor alpha (TGF $\alpha$ ) and its precursors with malignant change in Barrett's epithelium: Biological and clinical variables. *Int J Cancer* 60:27-32
96. Zimmerman K. , Sarbia M. and Weber A. et al. (1999) Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59:198-204
97. Wilson K. , Fu S. and Ramanujam K. et al. (1998) Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 58:2929-2934
98. Shirvani V. , Ouatu-Lascar R. and Kaur B. et al. (2000) Cyclooxygenase-2 expression in Bar-rett's esophagus and adenocarcinoma. Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 118:487-496
99. Reid B.J. , Prevo L.J. and Galipeau P.C. et al. (2001) Predictors of progression in Barrett's esophagus II: Baseline I7p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 96:2839-2848
100. Reid B. , Levine D. and Longton G. et al. (2000) Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low and high risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 95:1669-

- 1679
101. Teodori L., Gohde W. and Persiani M. et al. (1998) DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia-free Barrett's esophagus. Thirteen year follow-up study on a cohort of patients. *Cytometry* 34:257-263
102. Sharma P., Sampliner R.E. and Camargo E. (1997) Normalization of esophageal pH with high dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 92:582-585
103. Stein H.J., Hoeft S. and DeMeester T.R. (1993) Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *Thorac Cardiovasc Surg* 105:107-111
104. Vaezi M.E. and Richter J.E. (1996) Role of acid and duodenogastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 111:1192-1199
105. Katzka D.A. and Castell D.O. (1994) Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 89:989-991
106. Fass R., Sampliner R.E. and Malagon I. et al. (2000) Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol* 14:597-602
107. Yau P., Watson D. and Devitt P. et al. (2000) Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with Barrett's esophagus. *Arch Surg* 135:801-805
108. Farrell T., Smith C. and Metreveli R. et al. (1999) Fundoplication provides effective and durable symptom relief in patients with Barrett's esophagus. *Am J Surg* 178:18-21
109. Haag S., Nandurkar S. and Talley N. (1999) Regression of Barrett's esophagus: The role of acid suppression, surgery and ablative methods. *Gastrointest Endosc* 50:229-240
110. Cameron A.J., Zinsmeister A.R. and Ballard D.J. et al. (1990) Prevalence of columnar lined (Barrett's) esophagus. *Gastroenterology* 99:918-922
111. Johnson D.A., Winters C. and Spurling T.J. et al. (1987) Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 9:23-27
112. Grade A., Pulliam G. and Johnson C. et al. (1997) Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 92:2040-2043
113. Malesci A., Savarino V. and Zenith P. et al. (1996) Partial regression of Barrett's esophagus by long term therapy with high dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 44:700-705
114. Peters F., Ganesh S. and Kuipers E. et al. (1999) Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment: A randomised double blind study. *Gut* 45:489-494
115. Langman M., Cheng K. and Gilman E. et al. (2000) Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: Case control study in general practice research database. *BMJ* 320:1642-1646
116. Farrow D., Vaughn T. and Hansen P. et al. (1998) Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:49-102
117. Montori A. Message from the OMED senior editor. *World Gastroenterology News*, 2002, p. 6-7
118. Globocan 2000, Lyons: IARC, 2001
119. Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the ACG. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95.

## Barrett's esophagus. Current concepts of diagnosis and treatment

Moshko Y.A.

The article is based on American College's of Gastroenterology "Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus". Questions of contemporary clinical, pathomorphological and instrumental diagnostic methods in GERD and Barrett's esophagus are discussed. New therapeutic approaches are suggested.

## Стравоход Барретта. Сучасні підходи до діагностики та лікування.

Мошко Ю.О.

Стаття ґрунтується на практичних рекомендаціях щодо діагностики та лікування стравоходу Барретта виданих Американським коледжем по гастроентерології. Дискутуються питання сучасних підходів до діагностики ГЕРХ та стравоходу Барретта клінічними, ендоскопічними та морфологічними методами. Надані сучасні рекомендації по лікуванню.