

Viktor Jovič<sup>1</sup>, Anton Cerar<sup>2</sup>

# Histopatološke značilnosti Barrettovega požiralnika

## *Histopathological Changes in Barrett's Esophagus*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** Barrettov, požiralnik, gastroezofagealni refluks, adenokarcinom

Barrettov požiralnik je metaplastična sprememba večskladnega ploščatega epitelijskega distalnega požiralnika v žlezni epitelij, ki nastane kot posledica kronične gastroezofagealne refluksne bolezni. Predstavlja predrakavo spremembo, saj se pri 0,5–1 % bolnikov z Barrettovim požiralnikom razvije adenokarcinom, ki je glede na hitrost naraščanja pojavnosti v zahodni populaciji vse pogostejši. Razvoj žlezne epitelije Barrettovega požiralnika v adenokarcinom je počasen in stopenjski. V začetku ugotavljamo displazijo nizke, nato displazijo visoke stopnje in prehod v adenokarcinom. Namen članka je študentom medicine razložiti lastnosti osnovnih morfoloških sprememb v Barrettovem požiralniku in displastičnih sprememb, s katerimi se vse pogosteje srečamo pri endoskopskih biopsijah, ki so najpomembnejše za sledenje bolnikov.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** Barrett's, esophagus, gastroesophageal reflux disease, adenocarcinoma

Barrett's esophagus is precancerous condition in which metaplastic change from squamous to glandular epithelium of distal tubular esophagus is encountered, as a result of chronic gastroesophageal reflux disease. Adenocarcinoma arises in 0,5–1% of patients with Barrett's esophagus, with growing frequency in the western population. The development of adenocarcinoma from Barrett's esophagus is slow and gradual, starting from low-grade through high grade epithelial dysplasia. The aim of this article is to bring close the scope of morphological changes in glandular mucosa in its gradual evolution to adenocarcinoma to medical students, especially in light of growing number of control biopsies during endoscopic follow-up of patients with Barrett's esophagus.

---

<sup>1</sup> Asist. Viktor Jovič, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; viktor.jovic @mf.uni-lj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Anton Cerar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Glede na naraščajočo stopnjo letne pojavnosti v zadnjem desetletju je adenokarcinom (žlezni karcinom) požiralnika med najpomembnejšimi rakavimi boleznimi, ki po hitrosti naraščanja pojavnosti dosega druge tumorje, predvsem raka debelega črevesa in danke, pljuč, prostate in melanoma (1, 2). Vse večji delež žlezni karcinomov med karcinomi požiralnika (≈ 50%) se lahko pojasni z naraščajočo stopnjo gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) in nastankom Barrettovega požiralnika (BP), ki predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja za stopenjski razvoj žleznega karcinoma iz displazije (3–6). Presejalne endoskopske metode pri bolnikih s simptomatsko refluksno boleznijo izstopajo kot najpomembnejše orodje za diagnostiko in spremljanje BP. Namen tega članka je študentom medicine razložiti osnovne morfološke spremembe pri BP in razvoju epitelne displazije zlasti v luči vse pogostejših kontrolnih biopsij in novejših metod zdravljenja.

## DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA IN MAKROSKOPSKE ZNAČILNOSTI BP

BP je metaplastična sprememba sluznice spodnje tretjine požiralnika, ki nastane kot rezultat dolgotrajne kronične gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Sluznica požiralnika z večskladnim ploščatim epitelijem se spremeni v žlezno sluznico, pokrito z visokoprizmatskim epitelijem. V širšem smislu upoštevamo kot BP vsako različico žlezne metaplazije ne glede na tip epitelija (3, 7–9). Po definiciji *American College of Gastroenterology* je BP endoskopsko razpoznavna sprememba sluznice, pri kateri se histološko dokaže intestinalna (črevesna) metaplazija večskladnega ploščatega epitelija v visokoprizmatski epitelij oziroma prisotnost morfološko jasnih čašastih celic (1, 4). Takšna opredelitev je bolj ponovljiva in histomorfološko upravičena glede na dejstvo, da je predvsem intestinalni fenotip metaplastičnega epitelija povezan z nastankom žleznega karcinoma, vendar ni povsod enako sprejeta. Drugi avtorji (angleški in japonski) tako v starejši kot tudi v novejši literaturi kot BP še vedno upošte-

vajo vsako obliko visokoprizmatskega epitelija in ga odvisno od vrste sluznice klasificirajo v kardialni, fundusni (oksentični) in najpogostejši, intestinalni tip (8, 9). Za morfološko definicijo BP so izjemno pomembna topografska področja požiralnika, v katerih se lahko endoskopsko intenzivnejše oranžno rdeča, žametasta sluznica BP loči od bolj blede rožnate sluznice požiralnika (slika 1). Glede na sorazmerno nejasen prehod cevastega požiralnika v želodec in tudi pogosto spremljajočo hiatalno kilo pri BP je prehod med požiralnikom in želodcem po dogovoru definiran kot zgornja meja želodčnih gub oziroma spodnja meja vzdolžnega žilja požiralnika (9). Drugo pomembno topografsko mesto je prehod ploščatega epitelija v žlezni (ali Z-črta), ki je idealno na nivoju prehoda želodca v požiralnik, vendar lahko tudi do 2 cm nad njim, kar dodatno zapleta definicijo BP. Pri BP je ta prehod nepravilen, nazobčan in z jezički, kar ga loči od normalnega prehoda sluznice, in endoskopsko diagnosticirano za BP.

Danes opredelimo kot BP vsako endoskopsko vidno žlezno sluznico cevastega požiralnika nad prehodom požiralnika v želodec, ki vsebuje čašice, oziroma prisotnost visokoprizmatskega epitelija kakršnega koli tipa 3 cm ali več proksimalno od prehoda. Glede na dolžino delimo BP na dolgosegmentnega (> 3 cm), kratkosegmentnega (1–3 cm) in ultrakratkosegmentnega (< 1 cm) (1). Iz tega histološko izključimo primere intestinalne metaplazije kardije pri kroničnem atrofičnem gastritisu.

BP najdemo pri 0,5–4% endoskopij požiralnika oziroma kar v 7,5–14% pri bolnikih z GERB. Tveganje za nastanek adenokarcinoma iz BP je različno in se giblje med 0,23 in 1,9%, odvisno od raziskave in populacije, absolutno tveganje je približno 0,5–1% na leto (3, 5, 6). Čeprav je pojavnost GERB približno enaka med spoloma sta BP in žlezni karcinom skoraj 10-krat pogostejša pri moških (2). Nevarnost za razvoj adenokarcinoma je odvisna predvsem od prisotnosti intestinalnega fenotipa epitela v žlezni sluznici. Ta ni omejen zgolj na najdbo čašic, temveč tudi imunohistokemično in/ali molekularno dokazano intestinalno diferenciacijo celic, ki lahko izražajo intestinalne označevalce CDX-2, Hep-Par-1 (hepatocitni antigen), vilin, DAS-1 in



Slika 1. Makroskopski preparat distalnega dela požiralnika s prehodom v kardijo želodca. Opažamo ostro razmejeno žametasto žlezno sluznico Barrettovega požiralnika in žarišče adenokarcinoma. Debela puščica – prehod požiralnika v kardijo želodca, tanka puščica – žlezna sluznica Barrettovega požiralnika, x – adenokarcinom.

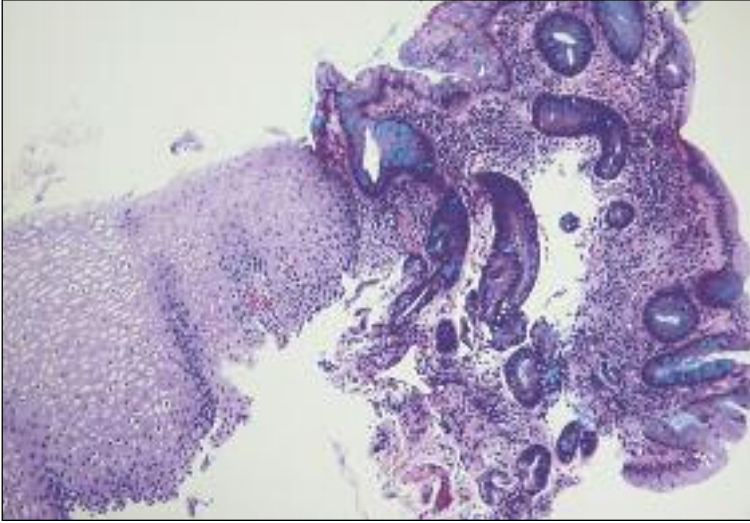
MUC-2 (10–12). Ti dejavniki vplivajo na začetek displastične preobrazbe in napredovanje v žlezni karcinom bolj kot intestinalna metaplazija, vendar še vedno ne sodijo v rutinske preiskave (12).

## HISTOPATOLOŠKE LASTNOSTI BP

Endoskopist mora v izvidu označiti točno mesto odvzema makroskopsko sumljivega področja, saj to zahtevajo kriteriji za diagnozo Barrettovega požiralnika. V primerih kratkega odseka sluznice BP je nujna prisotnost čašic med visokoprizmatскими celicami (psevdoabsorpcijskimi, foveolarnimi in endokrini mi). Čašice lahko dokažemo s specialnimi barvanji za dokaz kislil sialomucinov (angl. *Kreyberg-Jareg*, *alcian blue*), pri katerih se mucinske vakuole pobarvajo intenzivno modro (slika 2), medtem ko so visokoprizmatične celice BP intenzivno PAS-pozitivne (angl. *Periodic Acid Schiff*), kar je značilno za t. i. kompletno intestinalno metaplazijo (tip I). Če v sluznici opazimo tudi večskladni epitelij, izvodila mucinskih žlez požiralnika ali njihove acinuse, mešane mucinozne in intestina-

lizirane žleze, intestinalizirane kripte pod ploščatoceličnim epitelijem, prisotnost BP še dodatno potrdimo (13, 14). Imunohistološko in fenotipsko večskladni epitelij izraža tako črevesne označevalce kot tudi označevalce ploščatega epitelija (13). Kronična limfocitno-plazmocitna vnetna infiltracija blage do zmerne stopnje in aktivno vnetje (foveolitis) sta pogosto prisotna, prav tako tudi kronične in akutne razjede. Površina žlezne sluznice je običajno nepravilna, pokrita z resicami, v globljih delih pa vsebuje razredčene nepravilne jamice (foveole). Nasprotno so pri intestinalni metaplaziji v sklopu kroničnega atrofičnega vnetja želodčne sluznice žleze enakomerneje razporejene, pogosto s parietalnimi celicami in aktivnim vnetjem, pri katerem lahko najdemo bakterijo *Helicobacter pylori* (14). Sluznica BP kaže značilno podvojitve mišične plasti sluznice (lat. *lamina muscularis mucosae*) z nekoliko tanjšo površinsko plastjo, kar lahko dodatno zaplete določanje stadija morebitnega adenokarcinoma (15).

Poleg čašastih celic, ki jih lahko opazimo morfološko in histokemično tudi dokažemo, so med epitelnimi celicami intestinalne meta-



Slika 2. Barrettov požiralnik z značilno intestinalno metaplazijo v žlezni sluznici ob prehodu ploščatoceličnega v žlezni epitel (Kreyberg-Jareg, 10 $\times$ ).

plazije tudi zrele in nezrele visokoprizmatske absorpcijske in Panethove celice. Tudi v teh celicah se prav tako lahko dokažejo kisli mucini, ki so lahko sialomucini ali žveplasti mucini (sulfomucini). Sialomucine in sulfomucine lahko ločimo s pomočjo kombiniranega histokemičnega barvanja z orceinom in alcian modrim (angl. *alcian blue*), pri katerem se kisli sialomucini obarvajo modro, žveplasti mucini pa temno rjavo (16). Ob prisotnosti sialomucinov in sledov sulfomucinov v celicah BP z manjšim številom Panethovih in čašastih celic govorimo o nekompletni intestinalni metaplaziji tipa II. Ob prisotnosti samo kislih sulfomucinov v epitelnih celicah nekompletne intestinalne metaplazije (t. i. nekompletni intestinalni metaplaziji tipa III) je tveganje za razvoj adenokarcinoma večje (2,7–5%) (3, 16). Kljub temu prisotnost žveplastih mucinov nima vrednosti neodvisnega dejavnika napovedi za nastanek adenokarcinoma, saj jih izražajo celice epitela BP v približno 74–83% (16).

Tudi imunohistokemična preiskava določenih citokeratinov v epitelnih celicah BP je lahko značilna. Izražanje citokeratina 7 (CK7) in citokeratina 20 (CK20) lahko pomaga, vendar ne zanesljivo v ločevanju med BP in intestinalno metaplazijo želodčne sluznice. Celice krovnege epitelija in epitelija povrhnjih žlez v BP so namreč pozitivne na CK20, med-

tem ko so celice v metaplastičnih žlezah negativne na CK20 in pozitivne na CK7 (t. i. »Barrettov imunofenotip«), globoke in povrhnje žleze v želodčni intestinalni metaplaziji pa so pozitivne na CK20 in negativne ali šibko pozitivne na CK7 (18). Kljub morebitni rutinski uporabi so opisane preiskave še vedno zgolj relativnega pomena za bolj specifično imunohistološko diagnostiko (19). V prid bolj specifični opredelitvi tako tipa žleznega epitela kot tudi razvoja BP v sklopu GERB govorijo izražanje informacijske RNA (iRNK) za določene tipe mucinov gastrointestinalnega trakta. Celice ploščatoceličnega epitela izražajo iRNK mucinov MUC1 in MUC4, žlezne celice želodčnega epitela MUC5AC in MUC6, celice črevesnega epitela pa izražajo MUC2. V epitelu BP se odvisno od stadija razvoja lahko dokaže iRNK za vse tipe mucina, posamezne bolj značilne za histološko opredeljen tip epitela (ezofagealni, želodčni ali črevesni). Tako se v celicah črevesno metaplastične sluznice BP in tudi epitelne displazije najpogosteje ugotovi prisotnost iRNK za MUC2, vendar v vsaj 50% primerov le-te vsebujejo tudi iRNK mucinov MUC5AC in MUC6 (20). V začetku sprememb celice ploščatoceličnega epitela izražajo MUC1 in MUC4. Relativna značilnost izražanja iRNK mucinov za določeni tip epitela podpira tudi hipotezo

o stopnjevitem nastanku BP po peptični okvari sluznice požiralnika, in sicer iz nezrelih celic ploščatoceličnega epitela požiralnika skozi želodčno metaplazijo (20).

## DISPLAZIJA ŽLEZNEGA METAPLASTIČNEGA EPITELIJA BP

Displazija epitelijskega v sklopu BP je predrakavo stanje in pomeni spremembe v zgradbi celic oziroma odstopanje od običajnih citoloških in arhitekturnih morfoloških lastnosti metaplastičnega visokoprizmatskega epitelijskega sluznice BP. V skladu z uradno enotno dunajsko klasifikacijo epitelne displazije sluznice gastrointestinalnega trakta je tudi sprememba epitela v BP lahko (21):

1. negativna za displazijo;
2. sumljiva, vendar ne popolnoma značilna za displazijo (angl. *indefinite for dysplasia*);
3. displazija epitela sluznice nizke stopnje, v katero sodita:
  - 3.1. adenom nizke stopnje in
  - 3.2. displazija nizke stopnje;
4. displazija epitela sluznice visoke stopnje, v katero sodijo:
  - 4.1. adenom ali displazija visoke stopnje,
  - 4.2. neinvazivni karcinom (karcinom *in situ*),
  - 4.3. sprememba, sumljiva za invazivni adenokarcinom,
  - 4.4. intramukozni karcinom (karcinom z invazijo v lamino proprijio);
5. adenokarcinom z invazijo v submukozo.

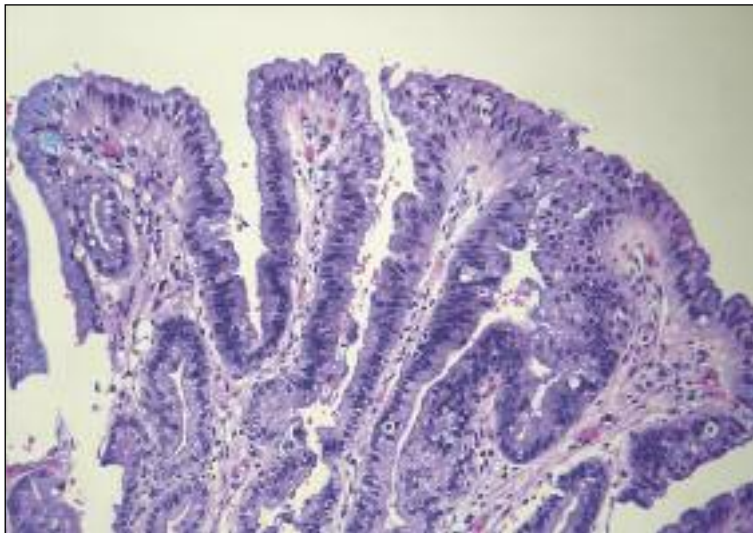
Zaradi vnetja, ki spremlja razjede in čire, pride v sluznici BP do poskusov obnove epitelijskega, ki lahko spominjajo na displazijo, zaradi celičnih atipij, ki se pojavijo ob povečani proliferacijski aktivnosti (3, 22). Pri sumu na displazijo so arhitekturne spremembe blage, ni brstenja žlez, le-te so manj gosto razporejene. Kljub hiperkromatičnosti so jedra jasno neprekinjena in se ne prekrivajo. Opažamo bogato eozinofilno citoplazmo, v lamini proprijio je veliko vnetnic, praviloma tudi aktivno vnetje. Med patologi je veliko razlik pri diagnostiki displazije, zlasti v razlikovanju vnetnih in atipičnih sprememb, s sumom na displazijo in displazije nizke stopnje. Strinjanje o epitelni displaziji nizke stopnje in atipičnih

spremembah, sumljivih za displazijo, dobimo le v 60 % primerov med osmimi ožje specializiranimi patologi (22). Prav tako včasih ni mogoče določiti niti stopnje nedvomno prisotnih displastičnih sprememb, medtem ko je manj nestrinjanja pri diagnostiki displazije visoke stopnje in adenokarcinoma (23–25).

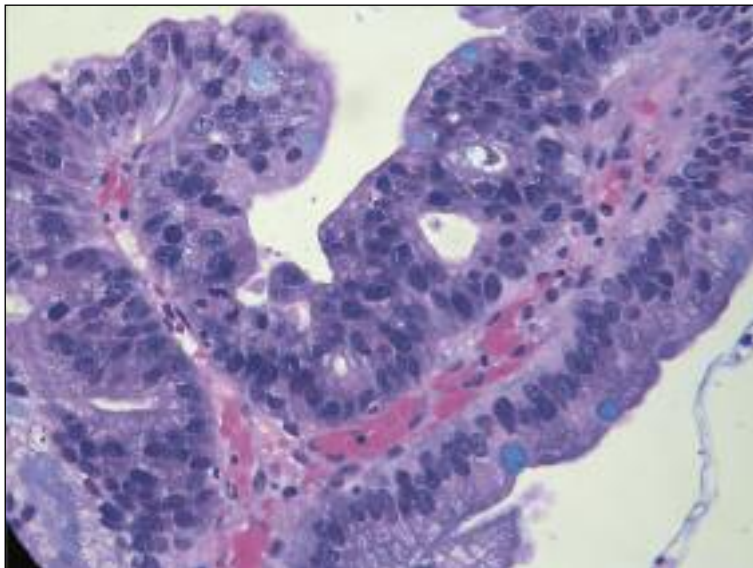
Tveganje za razvoj adenokarcinoma je še večje pri bolnikih z displazijo v epiteliju BP. V okrog 59 % primerov je epitelna displazija visoke stopnje povezana s hkratnim ali naknadnim razvojem adenokarcinoma, ampak le kadar so bile endoskopsko ugotovljene vozličaste ali ploščate zadebelitve oziroma razjede sluznice BP (26). V primerih brez endoskopskih sprememb je bila pogostost adenokarcinoma bistveno nižja (26, 27). Displazija epitelijskega nizke stopnje redkeje napreduje v karcinom, in sicer pri 2–6 % bolnikov z žlezno metaplazijo (28). Pogosto ugotovimo tudi regresijo (izginotje) displazije nizke stopnje (tudi do 75 %) pri bolnikih z antacidno terapijo zaradi refluksne bolezni (27, 28).

Pri displaziji nizke stopnje so kriptne sorazmerno ohranjene, vendar lahko podaljšane in gosto razporejene, z zmanjšano vsebino mucina, manj številnimi čašicami, hiperkromnimi, pomnoženimi in nekoliko povečanimi jedri. Opažamo številnejše mitoze, apoptoze in prisotnost displastičnih sprememb tudi v vrhnjem epiteliju (slika 3).

Pri displaziji visoke stopnje izstopajo arhitekturne spremembe z zelo gosto razporejenimi, razoblikovanimi in nepravilno razvejanimi žlezami, ki so lahko cistično razširjene s še manj številnimi čašicami in čipkastim vzorcem rasti. Jedra se med seboj po obliki zelo razlikujejo, niso več polarizirana, mitoze so številne (slika 4). Značilen je sorazmerno oster prehod iz nedisplastične sluznice v displastično v primerjavi s spremembami, pri katerih se pojavlja samo sum na displazijo. Pri adenokarcinomu je stroma skoraj preraščena s pomnoženimi žlezami. V stromi so manjše skupine in/ali posamezne tumorske celice, solidne skupine malignih celic in nekroza. Poleg nedvomno najpomembnejših histomorfoloških obstajajo tudi molekularne in imunohistokemične značilnosti, ki prispevajo k diagnozi displazije v žlezni sluznici BP, in sicer izguba heterozigotnosti za kromosoma 9p in 17p, aneuploidija DNA ter povečana in



Slika 3. Displazija epitelijske nizke stopnje. Vidna so hiperkromna, povečana podolgovata jedra v žlezah in vrhnjem epitelu, gosto razporejene kripte in zmanjšano število čašic (Kreyberg-Jareg, 20 ×).



Slika 4. Displazija epitelijske visoke stopnje. Čipkast vzorec rasti displastičnih celic s hudim pleomorfizmom in izginotjem stratifikacije jeder ter pičlo stromo (Kreyberg-Jareg, 40 ×).

topografsko spremenjena izraznost proliferacijskega označevalca Ki-67 (22, 29). Ugotovili so tudi veliko pogostejšo izražanje  $\alpha$ -metila-

cil-koencim A-racemaze v celicah displastičnega epitelijskega v primerjavi z nedisplastičnim in epiteliju s sumom na displazijo (30).

## ZDRAVLJENJE BP IN PRIPOROČILA ZA SLEDENJE

Metode zdravljenja bolnikov z žlezno metaplazijo sluznice požiralnika se med seboj razlikujejo, odvisno od centra, v katerem se zdravijo in tipa displazije. Nedvomno je presejalna endoskopska preiskava (ezofagogastroskopijska) z biopsijami preobrazene sluznice najpomembnejša pri sledenju bolnikov z BP. Bolnike z refraktno simptomatiko in BP brez displazije najprej intenzivno zdravimo z zaviralci protonске črpalke, antacidi in/ali antagonisti H<sub>2</sub>. Temu sledi kontrolna endoskopijska, in če takrat ne ugotovimo displazije, prihaja pacient na presejalne endoskopijske požiralnika in želodca vsake 2–3 leta (25, 31). Enako velja za bolnike s spremembami, pri katerih se pojavi sum na displazijo. Če po drugi endoskopiji spremembe ne izginejo ali ugotovimo displazijo nizke stopnje, nadaljujemo kontro-

lo po navodilih za bolnike z displazijo epitelijske nizke stopnje, in sicer z enoletnimi kontrolnimi endoskopijami in biopsijami poleg antacidne terapije. V primerih displazije visoke stopnje so protokoli različni. Bolnike večinoma intenzivno spremljajo s 3-mesečnimi endoskopijami požiralnika in jemanjem biopsij na 1–2 cm iz vsakega od 4 kvadrantov žlezne sluznice (25, 32, 33). Posamezni zdravstveni centri uporabljajo tudi invazivne endoskopske posege, kot so fotodinamična mukozna ablacija, elektrokoagulacijska terapija (z argon plazma koagulacijo) in tudi endoskopska mukozna resekcija (25, 34, 35). Pri ponavljajoči se displaziji epitelijske visoke stopnje je včasih treba operacijsko odstraniti del požiralnika, vendar je treba poseg prilagoditi posameznemu bolniku, zlasti glede na način izvedbe in na sorazmerno višjo stopnjo obolevnosti ter smrtnosti po taki operaciji v manjših centrih (36, 37).

## LITERATURA

1. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett esophagus and related neoplastic precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132 (10): 1577–85.
2. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, et al. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *Int J Cancer.* 2002; 99: 860–8.
3. Day DW, Jass JR, Price AB, et al. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology.* 4th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing Ltd.; 2003.
4. Wang KK, Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 788–97.
5. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999; 116: 277–85.
6. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology.* 2002; 122: 588–90.
7. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histological spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1976; 295: 476–80.
8. Takubo K. *Pathology of the Esophagus. An Atlas and Textbook.* 2nd ed. New York: Springer; 2007.
9. Philips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1442–7.
10. Chu PG, Ishizawa S, Wu E, et al. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10 and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 978–88.
11. Freund JN, Domon-Dell C, Keding M, et al. The Cdx-1 and Cdx-2 homeobox genes in the intestine. *Biochem Cell Biol.* 1998; 76: 957–69.
12. Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1375–80.
13. Glickman JN, Chen YY, Wang HH, et al. Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25 (5): 569–78.

14. Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, et al. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett's esophagus from carditis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1733-41.
15. Takubo K, Sasajima K, Yamashita K, et al. Double muscularis mucosae in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1991; 22: 1158-61.
16. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus (Barrett's oesophagus): a prospective biopsy study. *J Clin Pathol.* 1984; 37 (6): 607-10.
17. Haggitt RC, Reid BJ, Rabinovitch PS, et al. Barrett's esophagus. Correlation between mucin histochemistry, flow cytometry, and histologic diagnosis for predicting increased cancer risk. *Am J Pathol.* 1988; 131 (1): 53-61.
18. Couvelard A, Cauvin JM, Goldfain, et al. Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at normal oesophago-gastric junction indicates its aetiology. *Gut.* 2001; 49 (6): 761-6.
19. El-Zimaity HM, Graham DY. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1378-82.
20. Guillem P, Billeret V, Buisine MP, et al. Mucin gene expression and cell differentiation in human normal, premalignant and malignant esophagus. *Int J Cancer.* 2000; 88 (6): 856-61.
21. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002; 51 (1): 130-1.
22. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 1029-38.
23. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1988; 19: 166-78.
24. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol.* 2001; 32: 379-88.
25. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Grading Dysplasia in Barrett's Esophagus [internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins Pathology; c2000-2010. Dosegljivo na: [http://pathology2.jhu.edu/beWeb/study\\_images.cfm](http://pathology2.jhu.edu/beWeb/study_images.cfm)
26. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1607-19.
27. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1630-9.
28. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus: incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1931-9.
29. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, et al. Crypt dysplasia with surface maturation: a clinical, pathologic and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 423-35.
30. Dorer R, Odze RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 871-7.
31. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2002; 183: 274-9.
32. Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 927-35.
33. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 2004; 127: 310-30.
34. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 334-51.
35. Johnston MH. Technology insight: ablative techniques for Barrett's esophagus: current and emerging trends. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2: 323-30.
36. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: A risk analysis. *World J Surg Oncol.* 2005; 3: 37.
37. Park DP, Welch CA, Harrison DA, et al. Outcomes following oesophagectomy in patients with oesophageal cancer: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2009; 13 Suppl 2: S1.