

Barrettin ruokatorvi ja mahansuun tulehdus

Markku Voutilainen, Martti Färkkilä ja Pentti Sipponen

Barrettin ruokatorvi on refluksitaudin merkittävin komplikaatio. Sillä tarkoitetaan ruokatorven distaaliosan levyepiteelin korvautumista epäkypsällä intestinaalisella metaplasialla. Barrettin ruokatorveen liittyy lisääntynyt adenokarsinooman riski. Karsinoomaa edeltää asteittain vaikeutuva dysplasia. Leikkauskelpoisille Barrett-potilaille suositellaan tähystys- ja koepalaseurantaa, jotta mahdollisesti kehittyvä syöpä todettaisiin varhaisvaiheessa. Nykäsityksen mukaan metaplastinen limakalvo ruokatorvessa merkitsee segmentin pituudesta riippumatta Barrettin ruokatorvea. Barrett-segmentin pituus on otettava huomioon arvioitaessa tähystysseurannan tarvetta. Mahansuun limakalvon tulehdus (»kardiitti» tai »junktiitti») ja intestinaalinen metaplasia muutoin terveessä mahalaukussa ovat todennäköisesti myös seurausta refluksitaudista. Nämä ovat kuitenkin erotettavissa Barrettin ruokatorvesta tähystyksen ja koepalatutkimuksen avulla. Mahansuun epäkypsää intestinaalista metaplasiaa ilman dysplasiaa ei tarvitse seurata.

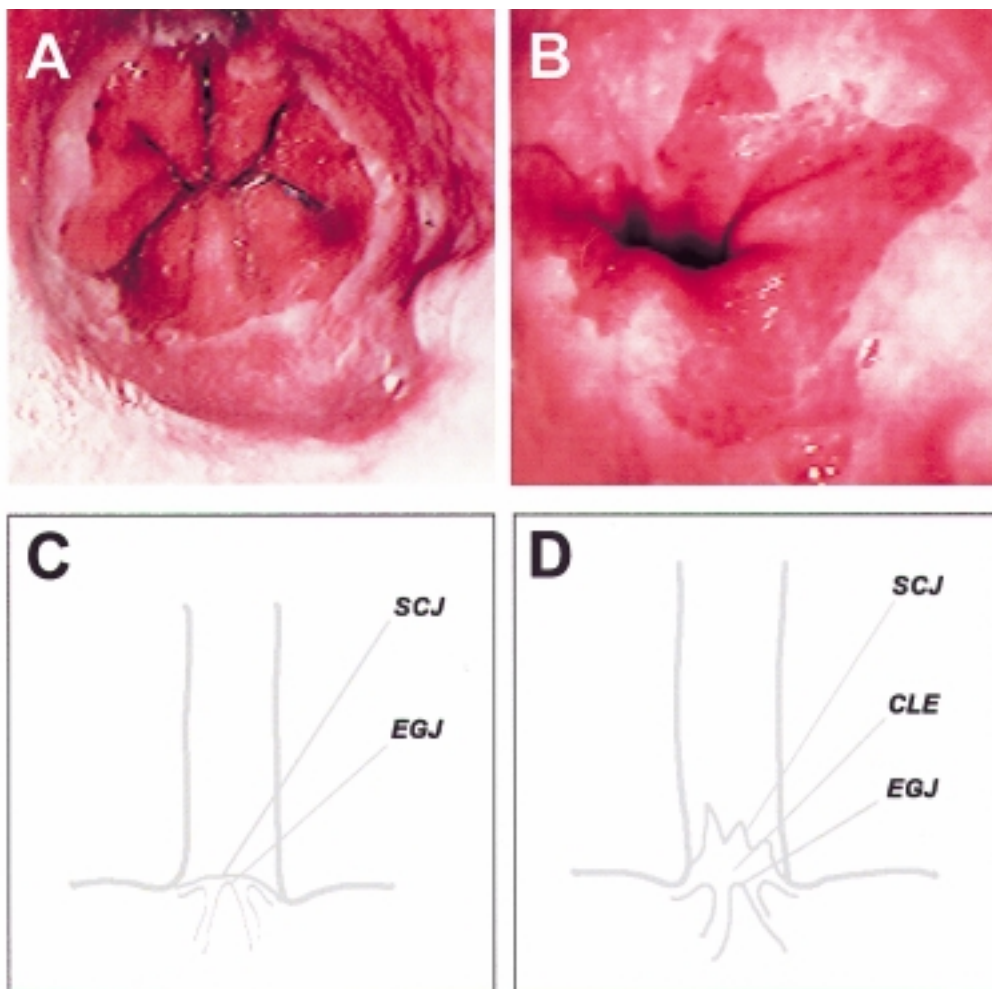
Barrettin ruokatorven diagnoosi edellyttää, että esofagogastrisen juktin oraali- puolella todetaan tyypillinen histologinen löydös. Barrettin ruokatorven epäkypsälle intestinaaliselle metaplasialle on tunnusomaista happaman liman esiintyminen pikarisoluissa ja lieriöepiteelisolujen tyypisissä soluissa (Gottfried ym. 1989).

Tähystyksessä havaittu ruokatorven distaaliosan punainen limakalvo (kuva 1) voi olla mahansuun tai mahalaukun rungon limakalvoa tai epäkypsää intestinaalista metaplasiaa (kuva 2). Vain viimeksi mainittu histologinen löydös oikeuttaa Barrettin ruokatorven diagnoosiin. Tonnainen Barrettin ruokatorven diagnoosi edellytti aikaisemmin, että metaplastisen segmentin tuli ulottua vähintään 3 cm esofagogastrisen juktin yläpuolelle (»pitkän segmentin Barrettin ruokatorvi»). Jos metaplastinen segmentti oli tätä lyhyempi, puhuttiin »lyhyen segmentin Bar-

rettista». Nykyisen määritelmän mukaan metaplastisen segmentin pituudella ei kuitenkaan ole merkitystä Barrettin ruokatorven diagnostiikassa; epäkypä intestinaalinen metaplasia ruokatorvessa on Barrettin ruokatorvi riippumatta metaplastisen segmentin pituudesta (Haggitt 1994, Sampliner ym. 1998). Mahansuussa todettu epäkypä intestinaalinen metaplasia ei siis ole määritelmän mukaan Barrettin ruokatorvi.

Barrettin ruokatorven patofysiologia

Mahalaukun erittämä happo ja pepsiini ovat tärkeimmät ruokatorven limakalvoa vaurioittavat tekijät. Barrett-potilaiden ruokatorven happoaltistus on lisääntynyt verrattuna komplisoi- tumatonta refluksiesofagiitia sairastaviin (Salmi- nen ym. 1999), vaikka mahalaukun hapon- ja pepsiinineritys sinänsä ei ole lisääntynyt (Hirschowitz 1996). Todennäköisesti myös sappi-



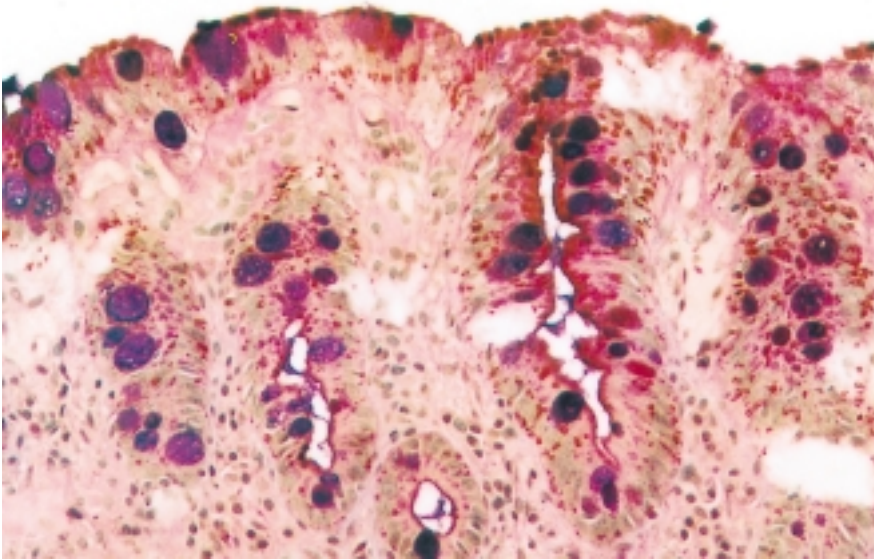
Kuva 1. Ruokatorven ja mahalaukun yhtymäkohta (esofagogastrinen junktio) on mahalaukun limakalvopoimuojen proksimaalipään korkeudella (A). Tavallisesti ruokatorven vaalean levyepiteelin ja mahansuun punaisen lieriöepiteelin raja (Z-linja) on samalla tasolla kuin esofagogastrinen junktio (A, C). Jos lieriöepiteeli ulottuu kielekkeinä tai rengasmaisesti esofagogastrisen junktion oraalipuolelle, on kyseessä lieriöepiteelin peittämä distaalinen ruokatorvi (B, D). Jos ruokatorven lieriöepiteelistä löytyy histopatologisessa tutkimuksessa epäyksyä intestinaalista metaplasiaa, on kyseessä Barrettin ruokatorvi. Barrettin ruokatorven kaltaista metaplastista limakalvoa todetaan normaalin Z-linjan distaalipuolelta otetuissa koepaloissa noin 10 %:lla tähytykseen lähetetyistä potilaista; tällöin kyseessä on mahansuun intestinaalinen metaplasia – ei Barrettin ruokatorvi (Voutilainen ym. 2000b, Scand J Gastroenterologyn luvalla).

CLE = lieriöepiteelin peittämä ruokatorvi, EGJ = esofagogastrinen junktio, SCJ = levy- ja lieriöepiteelin raja (Z-linja).

hapoilla on osuutta Barrettin ruokatorven synnissä, koska näillä potilailla on todettu lisääntynyt duodenogastroesofageaalinen reflukti (Kauer ym. 1995). Myös perintötekijöillä saatata olla merkitystä, koska sekä refluktioireiden että Barrettin ruokatorven esiintyvyyden on todettu lisääntyneen Barrett-potilaiden sukulaisilla (Fahmy ja King 1993, Romero ym. 1997).

Barrettin ruokatorven kuten myös ruokatorven ja mahansuun adenokarsinooman ja cagA-positiivisten helikobakteerikantojen välillä on raportoitu olevan käänteinen riippuvuus (Chow ym. 1998, Vicari ym. 1998)

Barrettin limakalvossa on elektronimikroskooppisessa tutkimuksessa todettu ns. hybridisoluja, joissa on lieriöepiteelisolujen (mikrovil-



Kuva 2. Barrettin ruokatorvelle on tunnusomaista epäkypsä intestinaalinen metaplasia, joka todetaan AB-PAS-värijäyksellä (alcian blue periodic acid Schiff, pH 2.5). Epätäydellisessä intestinaalisessa metaplasiaassa pikarisolut ja lieriöepiteelin kaltaiset solut sisältävät hapanta ja neutraalia limaa, joka värjäytyy sinipunaiseksi.

lukset) ja levyepiteelin piirteitä (soluvälisillat). Todennäköisesti Barrettin limakalvo kehittyy näistä pluripotenteista soluista. Barrettin limakalvossa on osoitettu immunoreaktiivisuutta sytokeratiini 13:een (Salo ym. 1996). Tämä on tyypillistä levyepiteelille ja viittaa siihen, että Barrett-metaplasia on ruokatorviperäistä eikä ole peräisin kardialimakalvosta.

Barrettin ruokatorven esiintyvyys

Suomessa tehtyjen tutkimusten perusteella voidaan arvioida, että terveyskeskuslääkärin vastaanotolle närästyksen tai käänteisvirtauksen takia tulevista potilaista vain noin 1 %:lla on Barrettin ruokatorvi (Heikkinen ym. 1996, Voutilainen ym. 2000a). Yhdysvalloissa Minnesotassa tehdyn ruumiinavaustutkimuksen perusteella on päätelty, että Barrettin ruokatorven todellinen esiintyvyys on 17-kertainen (376 tapausta sataatuhatta asukasta kohti) verrattuna samalta alueelta aikaisemmissa tähystystutkimuksissa raportoituihin lukuihin (23/100 000) (Cameron ym. 1990).

Kliininen kuva

Barrettin ruokatorveen sinänsä ei liity mitään oireita, vaan potilaat hakeutuvat tutkimuksiin refluksitaudin oireiden tai dyspepsian takia. Tutkimusten mukaan refluksioireet ovat kuitenkin Barrett-potilailla harvinaisempia kuin komplisoitumatonta eroosiivista esofagiittia sairastavilla; kotimaisen tutkimuksen mukaan vain 36 % uusista Barrett-potilaista hakeutui tutkimuksiin refluksioireiden takia (Voutilainen ym. 2000a). Tämän ilmiön syy lienee Barrett-potilaiden ruokatorven lisääntynyt kyky sietää hapon aiheuttamaa ärsytystä ilman kipua (Spechler 1989). Jos Barrettin ruokatorveen on kehittynyt syöpäkasvain, on oireena yleensä nielemisvaikeus.

Useimmiten Barrettin ruokatorvi todetaan sattumalöydöksenä dyspepsian vuoksi tehdyssä gastrokopiassa (Voutilainen ym. 2000a). Suomessa Barrettin ruokatorvi on miehillä kaksi kertaa yleisempi kuin naisilla. Omassa tutkimuksessamme vasta diagnosoitujen Barrett-potilaiden keski-ikä oli 61 vuotta (Voutilainen ym. 2000a).

Diagnostiikka

Barrett-potilailla todetaan tähytyksessä ruokatorven distaaliosassa punaista limakalvoa, joka nousee rengasmaisesti tai kielekkeinä ruokatorveen (kuva 1). Metaplastisen Barrett-limakalvon punainen väri voi olla voimakkaampi tai kalpeampi kuin mahalaukun limakalvon väri. Joskus Barrett-limakalvossa nähdään korostunutta verisuonikuvioitusta, tai limakalvon pinta voi olla epätasainen tai metaplastisen epiteelin keskellä todetaan vaaleita levyepiteelisaarekkeita (Tytgat ym. 1989). Metaplastisen segmentin korkeus mitataan mahalaukun poimujen proksimaalipäästä metaplastisen segmentin oraalimpaan huippuun gastroskoopin mitta-asteikolla käyttäen vertailukohtana hampaita tai ikeniä.

Koepalat suositellaan otettaviksi metaplastisesta limakalvosta vähintään 2 cm:n välein joka kvadrantista sekä kaikista havaituista limakalvopoikkeavuuksista. Ne tulisi asettaa imupaperille limakalvon pinta ylöspäin mahdollisen dysplasian vaikeusasteen arvioinnin helpottamiseksi. Barrettin ruokatorvelle tyypillisesti dysplasia ja karsinoma voivat kehittyä ilman endoskooppisesti havaittavaa tuumoria. Dysplasia tarkoittaa paikallista neoplastisesti muuntunutta epiteeliä, joka ei leviä tyvikalvon ulkopuolelle. Tavallisesti Barrettin limakalvoon liittyvä dysplasia jaetaan lievään ja vaikeaan muotoon (Haggitt 1994). Lievälle dysplasiolle on tyypillistä korkeintaan lievä rauhasrakenteen muuntuminen, tumien suurentuminen, hyperkromatisuus ja kerrostuneisuus etenkin rauhassten tyvessä. Vaikealle dysplasiolle taas on tunnusomaista rauhasrakenteiden vaikea häiriintyminen sekä tumakoon ja tumien värjäytyvyyden suurempi vaihtelu kuin lievässä dysplasiassa. Vaikeassa dysplasiassa tumat ovat kerrostuneita myös rauhassten pintaosissa.

Hoito

Jos Barrett-potilaalla on oireileva refluksitauti, se hoidetaan nykysuosituksen mukaan ensisijaisesti protonipumpun estäjällä (PPI) tai fundoplikaatiolla. Barrett-limakalvon hävittäminen pienentäisi todennäköisesti ruokatorvisyövän

riskiä, mutta tämä ei onnistu pitkäaikaisella suuriannoksisella PPI-hoidolla (Sharma ym. 1997). Sama koskee myös fundoplikaation vaikutusta Barrettin ruokatorveen (McDonald ym. 1996). Näiden hoitojen tehon arviointia vaikeuttaa se, että koepaloissa levyepiteelin alta löytyy usein Barrett-metaplasialle tunnusomaisia epäkypsää suolimetaplasiaa (Sharma ym. 1998).

Lupaavimpia tuloksia on saatu ns. ablaatiohoidoista. Näissä hoidoissa Barrett-limakalvo tuhotaan lämpökäsittelyllä (elektrokoagulaatio, laser, argon) tai fotodynaamisella käsittelyllä (Bremner ja DeMeester 1998). Viimeksi mainitussa hoidossa potilaalle annetaan ensin valolle herkistävää ainetta (esim. 5-aminolevuliinihappo) ja sen jälkeen metaplastinen limakalvo tuhoetaan laserilla. Barrettin limakalvo voidaan myös poistaa mekaanisesti ultraäänellä. Ablatiohoitojen jälkeen potilas tarvitsee fundoplikaation tai pysyvän PPI-hoidon. Metaplastisen limakalvon täydellinen poisto on kuitenkin vaikeaa, ja ablaatiohoidot ovat vielä kokeellisia eivätkä kuulu rutiinikäyttöön.

Barrettin ruokatorven seulonta ja seuranta

Barrettin ruokatorvi on merkittävä ruokatorven ja mahansuun karsinoman riskitekijä (Haggitt 1994). Ruokatorven adenokarsinoman ennuste on huono. Oireisista potilaista on elossa viisi vuotta leikkaushoidon jälkeen alle viidesosa ja leikkauskelvottomista alle 1 % viiden vuoden kuluttua. Barrett-potilaiden riski sairastua ruokatorven adenokarsinomaan on 0.2–2 % vuodessa tai yksi karsinoma 208–251 potilasvuotta kohden (Provenzale ym. 1999). Noin 10 %:lla suomalaisista esiintyy refluksioireita päivittäin (Isolauri ja Laippala 1995), ja toisaalta ruokatorven adenokarsinoman vuosittainen ilmaantuvuus on Suomessa vain 3.2/100 000 miehillä ja 1.5/100 000 naisilla (Suomen Syöpärekisteri 1997). Siksi refluksipotilaiden tähytysseulonta Barrettin ruokatorven löytämiseksi ei ole järkevää, vaan etenkin alle 50-vuotiasta närästyspotilasta voidaan hoitaa ilman edeltävää endoskopiaa, ellei hänellä ole hälyttäviä oireita

Taulukko 1. Suositukset Barrettin ruokatorven ja mahansuun intestinaalisen metaplasian seurannasta (ruokatorven tähytys ja koepalat) leikkauskelpoisille potilaille.

Löydös	Seurantaväli
Barrettin ruokatorvi (pituus < 3 cm, ei dysplasiaa)	5 vuotta
Barrettin ruokatorvi (pituus 3 cm, ei dysplasiaa)	2–5 vuotta ¹
Barrettin ruokatorvi ja lievä dysplasia ²	6 kuukauden välein kahdesti, sen jälkeen vuoden välein ³
Barrettin ruokatorvi ja vaikea dysplasia ⁴	Harkittava leikkaushoitoa
Mahansuun intestinaalinen metaplasia ilman dysplasiaa	Ei seurantaa
Mahansuun intestinaalinen metaplasia ja dysplasia	Seuranta kuten Barrett-potilailla

¹ Mitä pidempi Barrett-segmentti, sitä lyhyempi seurantaväli

² Jos refluksiesofagiitti, hoidettava 2–3 kuukautta protonipumpun estäjällä ennen dysplasian lopullista arviointia

³ Jos kahdesti peräkkäin dysplasian suhteen negatiivinen löydös, siirrytään tavanomaiseen Barrett-seurantaan

⁴ Vaikea dysplasia kahden patologin arvioitava

tai löydöksiä (dysfagia, laihuminen, anemia) (Dent ym. 1999). Jos potilas on yli 50-vuotias tai refluksioireet ovat jatkuneet pitkään, on syytä tehdä gastroskopia varhaisvaiheessa (Sampliner ym. 1998).

Ylivoimainen enemmistö diagnosoiduista Barrett-potilaista kuolee muihin sairauksiin kuin ruokatorven adenokarsinomaan (van der Burgh ym. 1996). Näyttö endoskopia- ja koepalaseurannan hyödyllisyydestä Barrett-potilaiden ennusteen kannalta on ristiriitaista, eikä kontrolloituja satunnaistettuja tutkimuksia ole odotettavissakaan seurannan vaikutuksesta Barrett-potilaiden sairastuvuuteen tai -kuolleisuuteen ruokatorven syöpään. Kuitenkin Barrett-potilaiden tähytys- ja koepalaseurannan hyödyllisyydestä katsotaan olevan niin paljon epäsuoraa näyttöä, että seurantaa suositellaan, jos potilas on leikkauskelpoinen (Stein ym. 1996). Mitä pidempi metaplastinen Barrett-segmentti on, sitä todennäköisempää on dysplasian ja adenokarsinoman kehittyminen (Haggitt 1994). Barrett-potilaiden seurantasuosituksot perustuvat arvioihin »pitkän segmentin» potilaiden syöpäriskistä; »lyhyen segmentin» potilaiden seurannasta ei ole suosituksia (Sampliner ym. 1998). Markovin mallin perusteella on seurantaväliksi esitetty viittä vuotta (Provenzale ym. 1999). Myös kansainvälinen asiantuntijaraati on katsonut, että tähytysresurssit huomioon ottaen seurantaväliä voidaan tarvittaessa pidentää kahdesta viiteen vuoteen (Stein ym. 1996). Jos Barrettin ruokatorveen liittyy dysplasiaa, on seurantaväliä lyhennettävä tai ohjattava potilas

leikkausarvioon (Stein ym. 1996, Sampliner ym. 1998).

Seurantatarvetta arvioitaessa on siis otettava huomioon Barrettin ruokatorven pituus ja mahdollinen dysplasia sekä potilaan leikkauskelpoisuuteen vaikuttavat sairaudet. Mahdollinen refluksiesofagiitti tulee hoitaa ennen dysplasian vaikeusasteen lopullista arviointia. Jos epäillään vaikeaa dysplasiaa, on kahden kokeneen patologin tutkittava näytteet (Haggitt 1994). Vaikeaan dysplasiaan liittyy usein jo karsinoma, ja nämä potilaat on lähetettävä leikkausharkintaan (Stein ym. 1996). Taulukossa 1 on oma suosituksemme Barrett-potilaiden seurannasta.

Mahansuun tulehdus ja intestinaalinen metaplasia

Normaalilla paikalla esofagogastrisessa junktiossa sijaitsevan Z-linjan distaalipuolella olevaa mahalaukun osaa nimitetään mahansuuksi eli kardiaksi. Tämän määrittelyn ongelmana on se, että niillä potilailla, joilla on hiatushernia tai ruokatorven alasulkijan tonus on huomattavasti heikentynyt, Z-linja voi sijaita jopa 2 cm esofagogastrisen junktion oraalipuolella (Spechler 1999). Mahansuun endoskooppisesta distaalirajasta ei ole lainkaan määritelmää. Aivan Z-linjan vierestä limakalvorajan distaalipuolella otetuissa koepaloissa todetaan histologisesti kardialimakalvoa, joka muistuttaa mahanportin sopen eli antrumim limakalvoa. Mahansuun limakalvo on yleensä alle viiden millimetrin levyinen

kaistale Z-linjasta distaalisuuntaan (Spechler 1999), ja mahansuunäytteen saamiseksi koepala tulee ottaa Z-linjan poikki niin, että mukaan tulee sekä lieriö- että levyepiteeliä.

Tutkimusten mukaan mahansuun limakalvossa todetaan usein tulehdusta ja suolimetaplasiaa. Mahansuun krooninen tulehdus syntyy nykytiedon mukaan kahdella eri mekanismilla: useimmissa tapauksissa se näyttää olevan osa helicobakteerin aiheuttamaa pangastritiittiä, mutta mahansuussa voi olla myös paikallinen tulehdus, vaikka mahalaukku on muutoin terve. Viimeksi mainittua mahansuun itsenäistä tulehdusta (»kardiitti» tai »junktiitti») voidaan nykytiedon perusteella pitää refluksitautin objektiivisenä merkinä (Öberg ym. 1997, Voutilainen ym. 1999a).

Mahansuun limakalvossa esiintyvä intestinaalinen metaplasia on Barrett-metaplasiaasta poiketen usein tyyppi I eli täydellistä intestinaalista metaplasiaa (Voutilainen ym. 1999b). Tämä metaplasiatyyppi näyttää useimmiten liittyvän helicobakteerin aiheuttamaan multifokaaliseen atrofiseen gastriittiin. Mahansuussa tavataan myös Barrettin ruokatorven kaltaista epäkypsää intestinaalista metaplasiaa, joka liittyy erosiiviseen esofagiittiin ja myös pH-mittauksessa todettuun refluksitautiin (Öberg ym. 1997, Voutilainen ym. 1999b). Histologisesti mahansuun epäkypsä intestinaalinen metaplasia ja Barrett-metaplasia ovat samankaltaisia. Valikoitumattomassa endoskopia-aineistossa mahansuun epäkypsää suolimetaplasiaa todettiin noin 10 %:lla endoskopiaan lähetetyistä potilaista, mutta dysplasiaa tähän muutokseen liittyi harvoin verrattuna Barrettin ruokatorveen (Voutilainen ym. 2000b).

Mahansuun suolimetaplasiaa potevien seulonta ja seuranta

Mahansuun epäkypsää intestinaalista metaplasiaa voidaan siis pitää refluksitautiin viittaava-

na löydöksenä. Kun otetaan huomioon tämän histopatologisen löydöksen yleisyys ja selvästi Barrettin ruokatorvea vähäisempi dysplasiariski, ei seulontaa dysplasian löytämiseksi voida kuitenkaan pitää järkevänä. Ellei tähän limakalvomuutokseen liity jo toteamishetkellä dysplasiaa, ei myöskään seurantaa tarvita. Jos mahansuun epäkypsään intestinaaliseen metaplasiaan liittyy dysplasiaa, voidaan soveltaa suosituksia Barrett-potilaiden seurannasta.

Ruokatorven levyepiteelikoepalat refluksitautin diagnostiikassa

Ruokatorven levyepiteelissä todettavat reaktiiviset muutokset (basaalikerroksen paksuuntuminen ja papillojen pidentyminen) ja tulehdus korreloivat huonosti refluksitautiin (Schindlbeck ym. 1996). Enemmistöllä refluksitautia sairastavista ruokatorven tähystyslöydös on normaali, eikä näiden potilaiden ruokatorvesta ole syytä ottaa koepalaa (Dent ym. 1999).

Lopuksi

Suomessa Barrettin ruokatorvi on noin 1 %:lla refluksioireiden vuoksi yleislääkärille hakeutuvista. Leikkauskelpoiset Barrett-potilaat tulee ohjata tähystys- ja koepalaseurantaan ruokatorvisyövän varhaisvaiheen toteamiseksi. Barrett-limakalvoa muistuttavaa mahansuun epäkypsää intestinaalista metaplasiaa esiintyy noin 10 %:lla tähystykseen lähetetyistä. Tällöin kyseessä ei kuitenkaan määritelmän mukaan ole Barrettin ruokatorvi. Barrettin ruokatorven tavoin itsenäinen mahansuun tulehdus ja intestinaalinen metaplasia näyttävät liittyvän refluksitautiin. Viimeksi mainitun limakalvomuutoksen pahanlaatuistumisriski on kuitenkin merkittävästi pienempi kuin Barrettin ruokatorven, eikä mahansuun intestinaalisen metaplasian tähystys- ja koepalaseuranta ole tarpeen, ellei dysplasiaa ole todettu.

Kirjallisuutta

- Bremner CG, DeMeester TR. Proceedings from an international conference on ablation therapy for Barrett's mucosa. Brittany, France, 31 August – 2 September 1997. *Dis Esophagus* 1998;1:1–27.
- Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, ym. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918–22.
- Chow W-H, Blaser MJ, Blot WJ, ym. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588–90.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, ym. An evidence-based appraisal of reflux disease management. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1–S16.
- Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1262–5.
- Gottfried MR, McClave SA, Boyce HW. Incomplete intestinal metaplasia in the diagnosis of columnar lined esophagus (Barrett's esophagus). *Am J Clin Pathol* 1989;92:741–6.
- Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982–93.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, ym. General practitioners' approach to dyspepsia. Survey of consultation frequencies, treatment, and investigations. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:648–53.
- Hirschowitz BI. Gastric acid and pepsin secretion in patients with Barrett's esophagus and appropriate controls. *Dig Dis Sci* 1996;41:1384–91.
- Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995;27:67–70.
- Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, ym. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995;222:525–33.
- McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, ym. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135–40.
- Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043–53.
- Romero Y, Cameron AJ, Locke GR III, ym. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449–56.
- Salminen JT, Tuominen JA, Rämö OJ, ym. Oesophageal acid exposure: higher in Barrett's oesophagus than in reflux oesophagitis. *Ann Med* 1999;31:46–50.
- Salo JA, Kivilaakso EO, Kiviluoto TA, ym. Cytokeratin profile suggests metaplastic epithelial transformation in Barrett's esophagus. *Ann Med* 1996;28:4:305–9.
- Sampliner RE, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028–32.
- Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:582–5.
- Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, ym. Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath? *Am J Gastroenterol* 1998;93:332–5.
- Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klausner AG, ym. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996;39:151–4.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus: what's new and what to do. *Am J Gastroenterol* 1989;84:220–3.
- Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999;117:218–28.
- Stein HJ, Panel of Experts. Esophageal cancer: screening and surveillance. Results of a consensus conference held at the Vth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 1996;9 Suppl 1:3–19.
- Suomen Syöpärekisteri. Cancer incidence in Finland 1995. 1997.
- Tytgat GNJ, Hameeteman W, Onstenk R, ym. The spectrum of columnar-lined esophagus – Barrett's esophagus. *Endoscopy* 1989;21:177–85.
- van der Burgh A, Dees J, Hop WCJ, ym. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5–8.
- Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, ym. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50–7.
- Voutilainen M, Färkkilä M, Mecklin J-P, ym. Chronic inflammation at the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999(a);94:3175–80.
- Voutilainen M, Färkkilä M, Juhola M, ym. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive esophagitis and gastritis. *Gut* 1999(b);45:644–8.
- Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin J-P, ym. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000(a);61:6–13.
- Voutilainen M, Färkkilä M, Mecklin J-P, ym. Classical Barrett esophagus contrasted with Barrett-type epithelium at normal-appearing esophagogastric junction. Comparison of demographic, endoscopic, and histologic features. *Scand J Gastroenterol* 2000(b);35:2–9.
- Öberg S, Peters JH, DeMeester TR, ym. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;226:522–32.

MARKKU VOUTILAINEN, LKT, osastonylilääkäri
Keski-Suomen keskussairaala, sisätautien poliklinikka
40620 Jyväskylä

MARTTI FÄRKKILÄ, dosentti, ylilääkäri
HUS:n sisätautien klinikka, gastroenterologian tutkimusyksikkö
PL 340, 00029 HYKS

PENTTI SIPPONEN, professori, ylilääkäri
Jorvin sairaalan patologian osasto
02740 Espoo