

Rhonda K. Yantiss¹, Robert D. Odze²

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York, USA

²Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Zasady pobierania wycinków błony śluzowej w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego

Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: The American Journal of Gastroenterology 2009; 104 (3): 774–783.
Copyright © 2010

STRESZCZENIE

Endoskopia z oceną mikroskopową materiału biopsyjnego są ważnymi elementami w diagnostyce i leczeniu chorych z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Wiele częstych chorób zapalnych, na przykład eozynofilowe zapalenie przełyku, przełyk Barretta, zakażenie *Helicobacter pylori*, choroba trzewna, kolagenowe oraz limfocytarne zapalenie jelita grubego, a także nieswoiste choroby zapalne jelit mogą mieć postać nieciągłą, wielogniskową i dlatego w niektórych przypadkach, aby uzyskać miarodajny materiał, konieczne jest pobranie licznych wycinków z błony śluzowej. Zarówno klinicyści, jak

i patomorfologowie dążą do ustalenia optymalnej liczby wycinków, które należy pobrać i zbadać, aby rozpoznać lub wykluczyć te choroby, jednak praktyka w tym względzie różni się istotnie, szczególnie gdy endoskopowy obraz śluzówki jest prawidłowy lub wykazuje jedynie minimalne zmiany. Wymagana liczba wycinków jest ściśle określona w wytycznych jedynie w przypadku niektórych schorzeń, na przykład przełyku Barretta i przewlekłego zapalenia żołądka. Celem tego przeglądu jest omówienie dostępnej literatury na temat zasad pobierania materiału biopsyjnego do badań histopatologicznych podczas endoskopii przewodu pokarmowego.

Gastroenterologia Kliniczna 2009, tom 1, nr 1, 30–42

ABSTRACT

Endoscopic evaluation and mucosal biopsy analysis have assumed important roles in the clinical management of patients with symptoms related to the gastrointestinal tract. Several common inflammatory diseases, including eosinophilic esophagitis, Barrett's esophagus, *Helicobacter pylori* infection, celiac disease, lymphocytic colitis, collagenous colitis, and inflammatory bowel disease, may display a patchy or discontinuous distribution and, thus, multiple mucosal samples may be required to obtain diagnostic tissue in some cases. Not surprisingly, clinicians and pathologists are increasingly challenged to determine the optimum number of procedures and tissue samples necessary to detect, or exclude, the presence of in-

flammatory disorders of the gastrointestinal tract. Unfortunately, clinical practice varies widely with respect to tissue sample procurement in the evaluation of these disorders, particularly when the endoscopic appearance of the gastrointestinal mucosa is normal or shows only minimal changes. Guidelines concerning the appropriate number of tissue samples are well established for some diseases, such as Barrett's esophagus and chronic gastritis, but are not clear in other instances. The purpose of this review is to discuss the available literature pertaining to appropriate endoscopic sampling in the assessment of medical diseases of the gastrointestinal tract, and to develop recommendations regarding the clinical evaluation of common gastrointestinal disorders.

Gastroenterologia Kliniczna 2009, tom 1, nr 1, 30–42

Adres do korespondencji:

Rhonda K. Yantiss M.D.
Department of Pathology
and Laboratory Medicine,
Weill Medical College
of Cornell University
525 East 68th Street, New York,
New York 10021, USA
e-mail: rhy2001@med.cornell.edu

WSTĘP

Endoskopia z biopsją błony śluzowej odgrywa istotną rolę w diagnostyce i leczeniu chorych z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Rozpoznanie wielu chorób, takich jak eozynofilowe zapalenie przełyku, przełyk Barretta (BE, *Barrett's esophagus*), infekcja *Helicobacter pylori*, choroba trzewna, kolagenowe oraz limfocytarne zapalenie jelita grubego, a także nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD, *inflammatory bowel disease*), w dużej mierze opiera się na ocenie prawidłowo pobranego materiału tkankowego. Mimo że zmiany endoskopowe w przebiegu niektórych z wymienionych chorób nie są swoiste i mogą być nieznaczne, ustalenie właściwego rozpoznania jest zwykle możliwe, gdyż każde z nich posiada określoną charakterystykę mikroskopową. Ponieważ wiele z omawianych chorób ma charakter nieciągły, ogniskowy, aby uzyskać diagnostyczny materiał, zazwyczaj konieczne jest pobranie licznych wycinków z różnych miejsc. Niestety, rekomendacje dotyczące liczby wycinków i miejsca ich pobrania nie są jednolite [1]. Celem tego przeglądu jest dostarczenie gastroenterologom aktualnych informacji dotyczących liczby i lokalizacji biopsji koniecznych do prawidłowej diagnostyki pacjentów z dolegliwościami ze strony górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Przegląd ten skupi się na chorobach, w których liczba i miejsce pobrania materiału są istotne dla postawienia właściwej diagnozy — eozynofilowym zapaleniu przełyku, BE, infekcji *H. pylori*, chorobie trzewnej, kolagenowym oraz limfocytarnym zapaleniu jelita grubego i IBD (tab. 1).

ALERGICZNE („EOZYNOFILOWE”) ZAPALENIE PRZEŁYKU

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą określoną przez zespół objawów klinicznych (np. dysfagia, epizody utknięcia ęsa pokarmowego, ból, refluks, wymioty), zmiany endoskopowe (np. pierścienie śluzówkowe, rozlane lub odcinkowe zwężenie światła przełyku, podłużne bruzdy błony śluzowej, wygląd błony śluzowej przypominający krepinę, drobne białe ogniska wysięku, nadżerki) i mikroskopowe (zwiększona liczba eozynofilów śród nabłonkowych, powierzchniowe mikroropnie eozynofilowe, łuski rogowe zawierające degranulowane eozynofile i obrzęk międzykomórkowy). Eozynofilowe zapalenie przełyku jest

rozpoznawane coraz częściej w ciągu ostatniej dekady, głównie z powodu rosnącej świadomości o istnieniu takiej jednostki chorobowej, efektów narażeń środowiskowych oraz dużego rozpowszechnienia chorób alergicznych [2, 3]. Rozpoznanie stawia się wówczas, gdy u pacjenta z typowymi objawami klinicznymi i endoskopowymi, który nie reaguje na duże dawki inhibitorów pompy protonowej, w badaniu mikroskopowym stwierdzi się nacieki z eozynofilów w błonie śluzowej [4]. Niestety nie ma powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznania eozynofilowego zapalenia przełyku: najmniejsza liczba eozynofilów śród nabłonkowych konieczna do postawienia rozpoznania podawana w publikacjach różni się, podobnie jak zalecane protokoły biopsyjne [5].

Dane z badań klinicznych przyniosły kilka istotnych obserwacji dotyczących pobrania materiału u chorych z podejrzeniem tej choroby. Jedną z nich jest fakt, że często zajmuje ona przełyk w sposób nieciągły, wielogniskowy, zarówno makro-, jak i mikroskopowo, a nieprawidłowości histopatologiczne mogą być obecne, nawet gdy śluzówka przełyku jest makroskopowo niezmienną (ryc. 1). Liacouras i wsp. [6] poddali analizie retrospektywnej trwającej 10 lat grupę 381 dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku i stwierdzili, że u 32% z nich obraz endoskopowy śluzówki przełyku był normalny, mimo licznych nacieków eozynofilowych stwierdzanych w badaniu histopatologicznym. W innym badaniu, Gonsalves i wsp. prospektywnie ocenili 341 biopsji śluzówkowych pochodzących od 66 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem eozynofilowego zapalenia przełyku, postawionym na podstawie objawów klinicznych i endoskopowych oraz obecności ponad 15 eozynofilów w polu widzenia (przy 400-krotnym powiększeniu) w badaniu mikroskopowym. Autorzy stwierdzili, że liczba eozynofilów u pacjentów była znacznie zróżnicowana i wynosiła 0–557 (średnio 107) w polu widzenia przy 400-krotnym powiększeniu. Oprócz tego zauważyli, że jeśli przyjąć granicę co najmniej 15 komórek w polu widzenia, to czułość oceny histologicznej pojedynczego bioptatu w rozpoznaniu eozynofilowego zapalenia przełyku wynosiła zaledwie 55%, podczas gdy ocena 5 wycinków pobranych z części proksymalnej, środkowej oraz dystalnej przełyku łącznie charakteryzowała się czułością 100-procentową. Co więcej, na podstawie oceny 20 pacjentów, którzy mieli biopsję zarówno z proksymalnej, jak i dystalnej części przełyku stwierdzono, że u 20% z nich

Tabela 1. Optymalna liczba i miejsca pobrania wycinków endoskopowych w diagnostyce najczęstszych schorzeń gastroenterologicznych

Choroba	Liczba i miejsce pobrania wycinków endoskopowych
Eozynofilowe zapalenie przełyku	Liczne wycinki z błony śluzowej różnych części przełyku i po jednym wycinku z dwunastnicy i żołądka [4] Co najmniej dwa wycinki: 1 z bliższej i 1 z dalszej części przełyku (skuteczność diagnostyczna 80%) [7] Do pięciu wycinków, w tym z proksymalnej, środkowej oraz dystalnej części przełyku (skuteczność diagnostyczna 100%) [7]
Przełyk Barretta	Wykrywanie metaplazji jelitowej (komórek kubkowych) Cztery wycinki celowane z linii Z (skuteczność diagnostyczna 94%) [15] lub Osiem niecelowanych biopsji z segmentu wystanego nabłonkiem walcowatym (skuteczność diagnostyczna 68%) [14] Nadzór w kierunku dysplazji [23] Biopsja kwadrantowa co 2 cm długości segmentu wystanego nabłonkiem walcowatym Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo Nadzór w kierunku wczesnego raka u chorych z dysplazją dużego stopnia [24] Biopsja kwadrantowa co 1 cm długości segmentu wystanego nabłonkiem walcowatym Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo
Przewlekłe zapalenie żołądka	Wykrywanie przewlekłego zapalenia oraz ognisk metaplazji jelitowej [31] Pięć wycinków: 2 z <i>antrum</i> , 2 z trzonu i 1 z kąta żołądka Nadzór w kierunku dysplazji Minimum pięć wycinków: 2 z <i>antrum</i> , 2 z trzonu i 1 z kąta żołądka Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo
Choroba trzewna	Ocena błony śluzowej dwunastnicy [50] Trzy wycinki: 1 z opuszki, 1 z części bliższej i 1 z części dalszej Wykrywanie limfocyтарnego zapalenia żołądka Po jednym wycinku z <i>antrum</i> i trzonu Ocena liczby limfocytów w błonie śluzowej jelita grubego Co najmniej po dwa wycinki z poprzecznicy, zstępnicy i esicy
Mikroskopowe zapalenie jelita grubego	Wykrywanie limfocyтарnego zapalenia jelita grubego Co najmniej po dwa wycinki z poprzecznicy, okrężnicy zstępnicy i esicy Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo Wykrywanie kolagenowego zapalenia jelita grubego Co najmniej po dwa wycinki z prawej połowy okrężnicy, poprzecznicy, zstępnicy i esicy Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo
Nieswoiste choroby zapalne jelit	Nadzór w kierunku dysplazji [79] U chorych z <i>pancolitis</i> 33 biopsje niecelowane, w tym po 5–6 wycinków z prawej połowy okrężnicy, poprzecznicy, zstępnicy, esicy, bliższej i dalszej części odbytnicy lub Biopsje kwadrantowe co każde 10 cm długości jelita w obrębie zmian zapalnych i biopsje kwadrantowe co każde 5 cm długości odbytnicy w obrębie zmian zapalnych Dodatkowe biopsje z nieprawidłowości widocznych endoskopowo

liczba eozynofiliów w wycinkach z części dystalnej przekraczała 15, zaś w wycinkach z części proksymalnej była mniejsza od tej wartości [7]. Należy także zauważyć, że sposób utrwalenia tkanki i jej barwienie hematoksyliną i eozyną może utrudniać wykrycie granulocytów kwasochłonnych w wycinkach. Eozynofile mogą nie być widoczne w tkankach utrwalonych w pły-

nie Bouina lub jeśli odstęp między pobraniem materiału a utwaleniem w formalinie jest długi [4, 8].

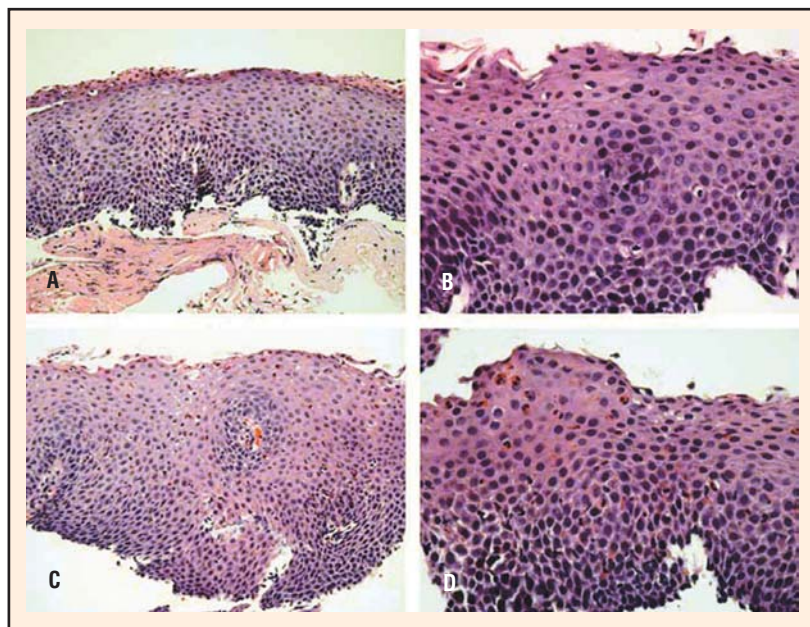
Niedawno stanowisko w tej sprawie zajął zespół 31 ekspertów składający się z uczestników *First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium*, konferencji zorganizowanej w celu ustalenia wytycznych,

sponsorowanej przez *American Gastroenterological Association Institute* i *North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. Zespół ten zalecił szczegółową ocenę i dokumentację obrazu endoskopowego oraz materiału biopsyjnego z przełyku każdego pacjenta z podejrzeniem eozynofilowego zapalenia przełyku. Chociaż autorzy nie podają dokładnej liczby wycinków, które należy pobrać i ocenić w celu potwierdzenia rozpoznania, zalecają pobranie licznych biopsji z proksymalnej, środkowej i dystalnej części przełyku niezależnie od makroskopowego wyglądu śluzówki. Uczestnicy sympozjum zasugerowali, że powinno się także pobierać materiał z żołądka i dwunastnicy, dla różnicowania eozynofilowego zapalenia samego przełyku z zapaleniem obejmującym również inne odcinki przewodu pokarmowego, co może być trudne na podstawie pojedynczego biopiatu z przełyku [4].

PRZEŁYK BARRETTA

Przełyk Barretta jest stanem przedrakowym zdefiniowanym przez *American Gastroenterological Association* (AGA) jako obecność w dystalnej części przełyku widocznego endoskopowo łososiowego nabłonka walcowatego zamiast prawidłowego dla tej okolicy bladoróżowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego w połączeniu ze stwierdzeniem w badaniu mikroskopowym komórek kubkowych (metaplastji jelitowej) [9]. Zarówno częstość wykrywania komórek kubkowych oraz gęstość ich rozmieszczenia zwiększają się wraz z długością przełyku Barretta, który jest klasyfikowany jako długi (> 3 cm), krótki (1–3 cm), i ultrakrótki (< 1 cm) [10–12]. Pacjenci z BE są rutynowo poddawani nadzorowi endoskopowemu w celu wykrycia dysplazji i/lub raka, które mogą być niewidoczne makroskopowo lub mogą objawiać się jako zaczerwieniony obszar, guzek, polip lub owrzodzenie [13]. Klinicyści napotykają często dwa problemy związane z wykrywaniem BE i nadzorem nad pacjentami z potwierdzoną już chorobą. Zgodnie z wytycznymi AGA, aby postawić rozpoznanie BE, konieczne jest stwierdzenie komórek kubkowych, jednak ich rozmieszczenie w nabłonku walcowatym często bywa nierównomierne. Drugim problemem jest liczba wycinków i miejsce ich pobrania, optymalne dla skutecznego wykrycia dysplazji.

Komórki kubkowe u chorych z BE są rozmieszczone nierównomierne i dlatego w celu ich identyfikacji konieczne są liczne



Rycina 1. Zmiany w przebiegu eozynofilowego („alergicznego”) zapalenia przełyku często mają nieciągły, ogniskowy charakter. W prezentowanym przypadku w wycinkach z dystalnej części przełyku stwierdza się nieprawidłowe rogowacenie nabłonka wielowarstwowego płaskiego, hiperplazję podstawnych keratynocytów (A) i pojedyncze eozynofile śród nabłonkowe (1 eozynofil w polu widzenia przy 400-krotnym powiększeniu) (B). W wycinkach z proksymalnego odcinka przełyku od tego samego pacjenta stwierdza się zwiększoną liczbę eozynofiliów śród nabłonkowych (C), które są bardziej liczne w powierzchownych warstwach błony śluzowej (D)

biopsje. Harrison i wsp. ocenili retrospektywnie 1646 wycinków pochodzących od 125 pacjentów, wśród których u 82% pobrano biopsje kwadrantowe co 1–2 cm długości segmentu zajętego przez nabłonek walcowaty. Komórki kubkowe wykryto u 68% osób, u których pobrano 8 próbek i tylko u 35% osób, u których pobrano 4 próbki. Z drugiej strony nie stwierdzono korzyści z pobierania więcej niż ośmiu próbek, chyba że pobierano ich ponad 16. W takich przypadkach komórki kubkowe wykrywano u wszystkich badanych [14]. W innym badaniu, Chandrasoma i wsp. na podstawie oceny 424 wycinków od 32 pacjentów wykonali mapowanie rozmieszczenia różnych typów komórek obecnych w nabłonku Barretta. Komórki kubkowe stwierdzane były najczęściej w pobliżu linii Z: zidentyfikowano je w 94% próbek z proksymalnej części segmentu przełyku wysłanego przez nabłonek walcowaty w porównaniu z 39% próbek z części dystalnej [15]. Ograniczenia tradycyjnej wideoendoskopii u pacjentów z BE doprowadziły ostatnio do wprowadzenia barwień przyżyciowych i innych zaawansowanych technik endoskopowych mających zwiększyć skuteczność wykrywania komórek kubkowych [16–18]. Na przykład Ragunath i wsp. [19], bada-

jąc grupę 57 pacjentów, którzy zostali poddani zarówno konwencjonalnej endoskopii z pobraniem wycinków kwadrantowych, jak i celowanej biopsji po barwieniu błękitem metylenowym, stwierdzili, że chromoendoskopia istotnie zwiększyła odsetek osób, u których wykryto komórki kubkowe (75% v. 68% dla biopsji niecelowanej). Dane dotyczące rozmieszczenia dysplazji i/lub raka są w dużej mierze oparte na badaniu materiału resekcyjnego [20]. Cameron i Carpenter zbadali rozmieszczenie dysplazji dużego stopnia i inwazyjnego gruczolakoraka w 30 preparatach przełyku resektowanego z powodu zmian nowotworowych na podłożu BE. Zauważyli, że zarówno dysplazja, jak i rak często miały postać wieloogniskową, ale nie wykazywały predylekcji do żadnej konkretnej lokalizacji w obrębie segmentu zajętego przez nabłonek walcowaty. U 43% pacjentów z dysplazją dużego stopnia nie było zmian makroskopowych sugerujących jej obecność [21].

Według obecnych zaleceń w celu wykrycia dysplazji u pacjentów z BE powinno się używać konwencjonalnej endoskopii z biopsją kwadrantową co 1–2 cm długości segmentu przełyku wysłanego nabłonkiem walcowatym [22]. Abela i wsp. retrospektywnie ocenili historię naturalną BE u chorych, którzy na przestrzeni 10 lat byli poddawani systematycznemu nadzorowi endoskopowemu z biopsją kwadrantową (n = 180) w porównaniu z chorymi, u których nadzór był prowadzony niesystematycznie (n = 182). Wykazali 13-krotną różnicę w częstości wykrywania dysplazji między tymi grupami: regularnie wykonywane biopsje kwadrantowe doprowadziły do wykrycia dysplazji małego i dużego stopnia odpowiednio u 18,9% i 2,8% pacjentów, podczas gdy biopsje niesystematyczne, u 1,6% i 0%. Dysplazja dużego stopnia wykryta u 2,8% chorych nadzorowanych systematycznie prawie zawsze nadawała się do resekcji endoskopowej, podczas gdy 3 pacjentów z grupy nadzorowanej niesystematycznie zmarło z powodu inwazyjnego gruczolakoraka przełyku [23]. W innym badaniu Reid i wsp. [24] na podstawie analizy 45 chorych z BE i dysplazją dużego stopnia stwierdzili, że biopsja przełyku wykonywana co 2 cm nie wykryła 50% wczesnych raków przełyku, które były wykryte, jeśli materiał pobierany był co 1 cm. Wyniki tych badań wskazują, że biopsja kwadrantowa ma przewagę nad biopsjami wykonywanymi w sposób niesystematyczny w wykrywaniu nowotworów na podłożu BE, a u pacjentów z dys-

plazją dużego stopnia powinno pobierać się więcej wycinków.

Dane dotyczące zastosowania zaawansowanych technik endoskopowych w rozpoznaniu dysplazji są sprzeczne. Niektórzy — choć nie wszyscy — badacze donoszą, że zarówno obrazowanie wąskopasmowe (NBI, *narrow band imaging*), jak i chromoendoskopia z powiększeniem obrazu wykrywają dysplazję w podobnym odsetku, jak biopsje śluzówki pobierane z czterech kwadrantów [25–27]. Lim i wsp. [27] porównali w grupie 30 pacjentów z BE i dysplazją (n = 18) lub bez niej (n = 12) skuteczność celowanych biopsji po barwieniu błękitem metylenowym ze standardowym pobieraniem wycinków kwadrantowych. Stwierdzili, że dysplazja została zidentyfikowana za pomocą tych metod odpowiednio u 9 (50%) i 17 (94%) chorych.

Podsumowując, aby zwiększyć szanse wykrycia komórek kubkowych (metaplazji jelitowej) u chorych z podejrzeniem BE powinno się pobierać wiele wycinków z nabłonka walcowatego w sąsiedztwie linii Z [28]. U chorych z udokumentowanym BE zaleca się nadzór polegający na pobieraniu biopsji kwadrantowych co 2 cm od poziomu połączenia żołądkowo-przełykowego do poziomu linii Z i co 1 cm, jeśli stwierdza się dysplazję dużego stopnia [24]. Ze zmian widocznych makroskopowo, takich jak polipy, guzki, owrzodzenia czy nadżerki, zaleca się pobranie dodatkowego materiału. Istnieją techniki ułatwiające wykrycie komórek kubkowych, ale ich skuteczność nie została porównana z konwencjonalnym sposobem pobieraniem materiału z okolicy linii Z, stąd ich rola w praktyce klinicznej pozostaje niepewna.

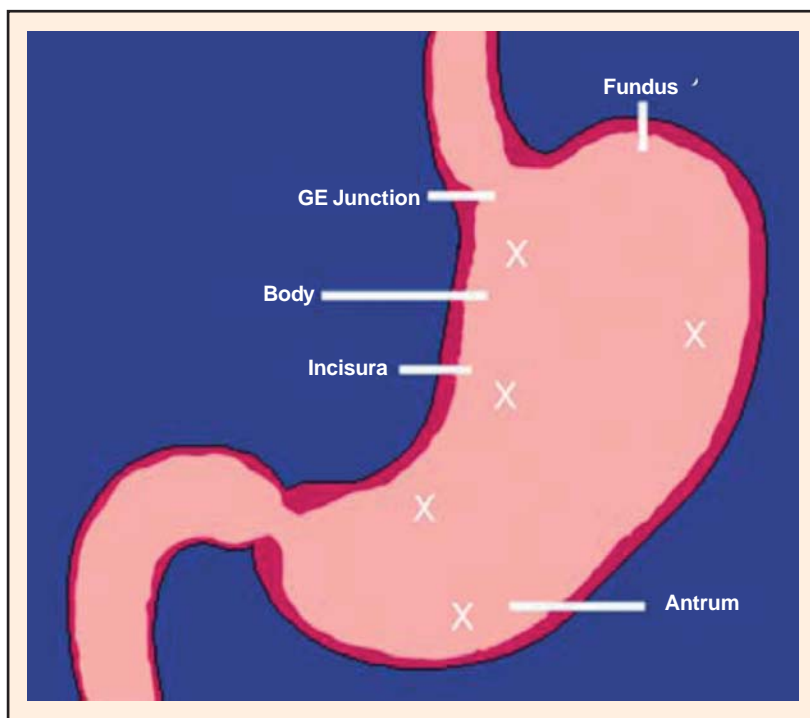
PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ŻOŁĄDKA I INFEKJA *HELICOBACTER PYLORI*

Zarówno przewlekłe zakażenie *H. pylori*, jak i autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie żołądka mogą prowadzić do rozwoju zanikowego zapalenia żołądka, metaplazji jelitowej, dysplazji i raka [16]. Z tego powodu u chorych z przewlekłym zapaleniem żołądka pobiera się wycinki błony śluzowej w celu (I) określenia typu zapalenia, (II) wykrycia metaplazji jelitowej oraz (III) ognisk dysplazji i wczesnego raka. Zalecenia dotyczące wyboru optymalnego miejsca pobrania wycinków i ich liczby są ukierunkowane na wykrycie najczęstszych typów przewlekłego zapalenia żołądka: wywołanego zakażeniem *H. pylori* oraz autoimmunologicznego. Zakażenie *H. pylori* powo-

duże głównie zmiany w okolicy przedodźwiernikowej i kąta żołądka z różnego stopnia zajęciem trzonu i dna, podczas gdy zapalenie autoimmunologiczne dotyczy przede wszystkim trzonu. Xia i wsp. ocenili zestawy po 8 wycinków błony śluzowej żołądka pochodzących od 268 pacjentów, w tym od 113 z potwierdzoną infekcją *H. pylori*. Stwierdzili, że u osób zakażonych w wycinkach z kąta żołądka częściej obecna była błona śluzowa typowa dla części przedodźwiernikowej (84%) lub metaplasja jelitowa (13%) niż u osób bez zakażenia (odpowiednio 18% i 3%) [29]. Eriksson i wsp. poddali ocenie zestawy po co najmniej 6 wycinków pochodzących z endoskopii 272 kolejnych pacjentów, po 2 wycinki z wcięcia kąтового, *antrum* i trzonu. U 9% chorych stwierdzono przewlekłe zapalenie ograniczone wyłącznie do kąta żołądka, jeden chory miał zakażenie *H. pylori* tylko w tym miejscu, a 6% pacjentów miało metaplasję jelitową zlokalizowaną w okolicy kąta, lecz nie w okolicy przedodźwiernikowej i trzonie. Obserwacje te wskazują, że wycinki z okolicy kąta żołądka powinny być zawsze uwzględniane w ocenie chorego z przewlekłym zapaleniem żołądka [30].

Najczęściej zalecanym protokołem biopsyjnym u pacjentów z przewlekłym zapaleniem żołądka jest zaktualizowany protokół z Sydney, według którego pobiera się oddzielnie pięć wycinków: dwa z okolicy przedodźwiernikowej (z krzywizny mniejszej i większej, 2–3 cm od odźwiernika), dwa z trzonu (z krzywizny mniejszej i większej, 8 cm dystalnie od wpustu) i jeden z wcięcia kąтового (ryc. 2) [31]. Wykazano, że metoda ta pozwala na wykrycie zakażenia *H. pylori* w 100% przypadków, chociaż w 50% przypadków nie wykrywa istniejącej metaplasji jelitowej [32]. Aby określić minimalną liczbę wycinków pozwalających na wykrycie przewlekłego zapalenia żołądka i zmian przednowotworowych, Guarner i wsp. ocenili 3969 biopsji uzyskanych z 733 endoskopii i porównali skuteczność diagnostyczną trzech lub pięciu biopsji ze złotym standardem w postaci siedmiu biopsji pobranych w trakcie jednego badania. Wykazali, że trzy próbki z *antrum* i trzonu pozwalały wykryć infekcję *H. pylori*, metaplasję jelitową oraz dysplazję z czułością odpowiednio 99%, 82% i 81%, podczas gdy pięć z czułością odpowiednio 100%, 95% i 95% (33).

Badano także przydatność biomarkerów w diagnostyce pacjentów z zanikowym zapaleniem żołądka i metaplasją jelitową [34]. Korstanje i wsp. przeanalizowali materiał



Rycina 2. Protokół z Sydney zaleca pobieranie 5 wycinków z błony śluzowej żołądka, po dwa wycinki z *antrum* i z trzonu (z krzywizny mniejszej i większej) oraz jeden z kąta żołądka. Fundus — dno żołądka; GE Junction — połączenie żołądkowo-przełykowe; Body — trzon żołądka; Incisura — kąć żołądka

biopsyjny od pacjentów z udokumentowanym przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka typu A, poszukując dowodów serologicznych zaniku śluzówki (niski stosunek pepsynogenu A do pepsynogenu C i podwyższone stężenie gastryny w surowicy). Spośród 20 pacjentów z nieprawidłowymi wynikami tych badań, 17 (85%) miało zanikowe zapalenie żołądka w ocenie histologicznej [35]. W innym badaniu prospektywnym Vaananen i wsp. [36] w grupie 404 chorych wykazali związek między obniżonym stężeniem gastryny-7 i pepsynogenu I a ciężką atrofią odpowiednio — *antrum* i trzonu.

Reasumując, dostępne dane sugerują celowość pobierania pięciu wycinków: dwóch z *antrum*, dwóch z trzonu i jednego z wcięcia kąтового, tak jak to rekomenduje system z Sydney. Taki protokół biopsyjny pozwala skutecznie wykrywać zakażenie *H. pylori* i przewlekłe zapalenia żołądka u chorych bez dysplazji czy metaplasji jelitowej w wywiadach. Pobieranie większej liczby wycinków z makroskopowo niezmięnionej błony śluzowej może mieć uzasadnienie, jeśli istnieje podejrzenie metaplasji i dysplazji. Należy również zawsze pobrać materiał z widocznych nieprawidłowości, takich jak polipy, guzy, owrzodzenia lub obszary o nierównej powierzchni błony śluzowej. Chociaż ocena biomarkerów w surowicy

jest nieinwazyjną formą badania chorych z dyspepsją i podejrzeniem zanikowego zapalenia żołądka, nie ma dowodów, że ten typ diagnostyki jest bardziej skuteczny niż ocena histologiczna materiału endoskopowego przez patomorfologa.

CHOROBA TRZEWNA

Sposób pobierania wycinków u pacjentów z chorobą trzewną jest zagadnieniem kontrolnym. Chociaż chorobę trzewną można podejrzewać na podstawie klasycznych objawów endoskopowych, mogą one nie być obecne u części pacjentów, szczególnie gdy zmiany chorobowe są odcinkowe i nieciągłe [37]. Standardem w rozpoznawaniu choroby pozostaje stwierdzenie histologiczne typowych zmian w jelicie cienkim odpowiadających nadwrażliwości na gluten. Obrazy mikroskopowe choroby trzewnej są zróżnicowane: od prawidłowej architektury kosmków ze zwiększoną liczbą śródnałonkowych limfocytów CD3+/CD8+, aż po całkowity zanik kosmków z hiperplazją krypt i złożonym z komórek jednojądrowych naciekiem zapalnym w blaszce właściwej błony śluzowej [38]. W chorobie trzewnej często stwierdza się również nadmierną liczbę limfocytów w nabłonku innych części przewodu pokarmowego, szczególnie żołądka i jelita grubego [39–43]. Częstość „limfocytarnego zapalenia żołądka” u chorych z chorobą trzewną wynosi 10–45%. Z drugiej strony, wśród dzieci i dorosłych z limfocytarnym zapaleniem żołądka, chorobę trzewną rozpoznaje się odpowiednio w 60–100% i 33% przypadkach [44–48].

Niestety, choroba trzewna może zajmować jelito cienkie w sposób nieciągły i w związku z tym nie ustalono do tej pory optymalnego sposobu pobierania materiału do badania mikroskopowego. Ravelli i wsp. prospektywnie ocenili grupę 110 dzieci z podwyższonym stężeniem przeciwciał antyendomyzjalnych i/lub przeciwciał transglutaminazie tkankowej w surowicy oraz klinicznymi objawami choroby trzewnej. U wszystkich pacjentów wykonano biopsję opuszki dwunastnicy, jak również jej dalszych części, proksymalnej, pośredniej i dystalnej, w pobliżu więzadła Treitza. Dziewięćdziesiąt trzy procent chorych miało zmiany odpowiadające chorobie trzewnej przynajmniej w jednym wycinku, a 50% we wszystkich. Żaden z wycinków nie był prawidłowy, chociaż zupełny zanik kosmków częściej obserwowano w materiale z dystalnej części dwunastnicy

[49]. W innym badaniu, Bonamico i wsp. zbadali grupę 102 dzieci z rozpoznaną chorobą trzewną, u których pobrali pięć wycinków błony śluzowej dwunastnicy, w tym jeden z opuszki. Stwierdzili, że w 16% przypadków zmiany chorobowe były ogniskowe. Co ważne, zajęcie opuszki dwunastnicy było obecne u wszystkich badanych, a u 25% zmiany były ograniczone tylko do tego miejsca [50]. Wreszcie, Hopper i wsp. poddali analizie 56 pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał antyendomyzjalnych i/lub przeciwciał transglutaminazie tkankowej, u których pobrali po 9 wycinków z dwunastnicy (jeden z opuszki, cztery z części bliższej dwunastnicy i cztery z dalszej). Chorobę trzewną rozpoznano u 53 pacjentów, a w 10 przypadkach (19%) zmiany miały charakter ogniskowy, nieciągły. U wszystkich 53 pacjentów rozpoznaniem było możliwe już na podstawie badania trzech wycinków, w tym jednego z opuszki [51].

Z przedstawionych badań wynika, że przy podejrzeniu choroby trzewnej powinno się oceniać materiał z opuszki dwunastnicy. Warto jednak pamiętać, że uszkodzenia trawienne, często spotykane w tej okolicy, mogą przypominać zmiany obserwowane w chorobie trzewnej. Dlatego, z punktu widzenia patomorfologa, jeśli wykonuje się biopsję opuszki, należy także pobrać materiał z innych części dwunastnicy. W wątpliwych przypadkach, przydatna dla potwierdzenia rozpoznania może być ocena próbek z innych odcinków przewodu pokarmowego, szczególnie z żołądka (ryc. 3).

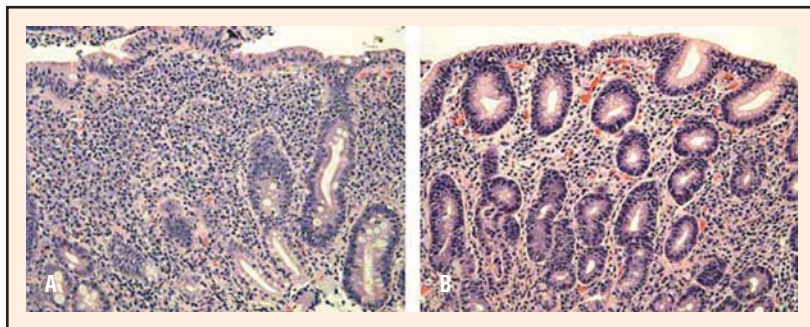
MIKROSKOPOWE ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

Zapalenie limfocytarne i kolagenowe to dwie najczęstsze formy mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Klinicznie cechują się przewlekłą wodnistą biegunką i prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem kolonoskopowym i radiologicznym jelita [52]. Rozpoznanie limfocytarnego i kolagenowego zapalenia jelita grubego opiera się wyłącznie na ocenie histologicznej. Zapalenie limfocytarne charakteryzuje się występowaniem rozlanego nacieku zapalnego błony śluzowej bogatego w komórki jednojądrowe oraz zwiększoną liczbą śródnałonkowych limfocytów T [53]. Obraz histologiczny w zapaleniu kolagenowym jest podobny; dodatkowo obecne jest pogrubienie podnałonkowej warstwy kolagenu [54].

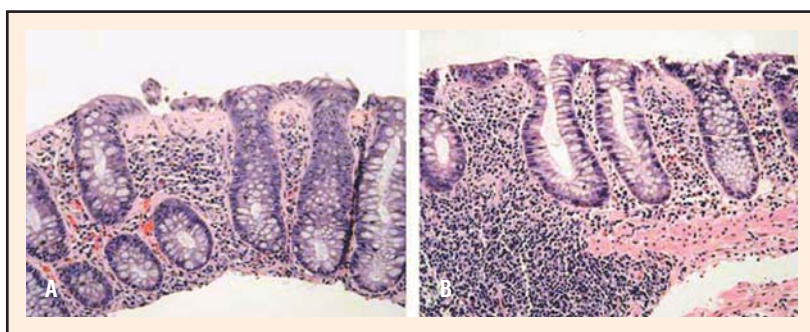
Limfocytarne zapalenie jelita grubego z reguły zajmuje równomiernie całe jelito, choć zdarza się, że zmiany są nieciągłe, co sprawia, że w celu uzyskania pewnego rozpoznania konieczne jest pobieranie licznych wycinków. Thijs i wsp. zidentyfikowali 12 pacjentów z tą chorobą wśród 103 chorych z przewlekłą biegunką w wywiadach i stwierdzili, że tylko 83% z nich miało rozlane zmiany w całym jelicie grubym. U dwóch chorych choroba była ograniczona do proksymalnej części jelita grubego [55]. Podobnie, Matteoni i wsp., badając grupę 58 chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (w tym 34 z zapaleniem limfocytowym i 24 z kolagenowym), u których wykonano biopsję błony śluzowej prawej i lewej części jelita grubego, stwierdzili, że u 33 chorych (97%) rozpoznanie limfocytowego zapalenia jelita grubego było możliwe na podstawie badania wycinków pochodzących tylko z lewej części. U jednego pacjenta dostępny był tylko jeden bioptat z tej okolicy i był on zupełnie prawidłowy [56].

Uważa się, że pobranie materiału z prawej połowy okrężnicy (poprzecznicą i wstępnicą) ma większe znaczenie u pacjentów z podejrzeniem zapalenia kolagenowego. W tej chorobie, biopsje z odbytnicy i esicy wykazują charakterystyczne zmiany histologiczne tylko w 66% przypadków (ryc. 4) [57]. Badając grupę 56 pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita grubego, Offner i wsp. [58] zaobserwowali, że biopsjaty z poprzecznicą umożliwiały rozpoznanie w 83% przypadków. Z kolei Tanaka i wsp., analizując wycinki pobrane od 33 chorych, stwierdzili, że pewne rozpoznanie można postawić u 82% pacjentów już na podstawie oceny pojedynczej próbki z lewej części jelita grubego. Jednak u 9% pacjentów pogrubiała warstwa kolagenu podnabłonkowego była obecna wyłącznie w wycinkach z kątnicy. Co więcej, wycinki z odbytnicy były całkowicie prawidłowe w 73% przypadków [59].

Podsumowując, chociaż fibrosigmoidoskopia z pobraniem wycinków może służyć do wstępnej oceny pacjentów z podejrzeniem mikroskopowego zapalenia jelita grubego, brak zmian patologicznych w esicy i odbytnicy nie może być podstawą do wykluczenia tej choroby. W takiej sytuacji może być konieczna pełna kolonoskopia z pobraniem wycinków z poprzecznicą i wstępnicy.



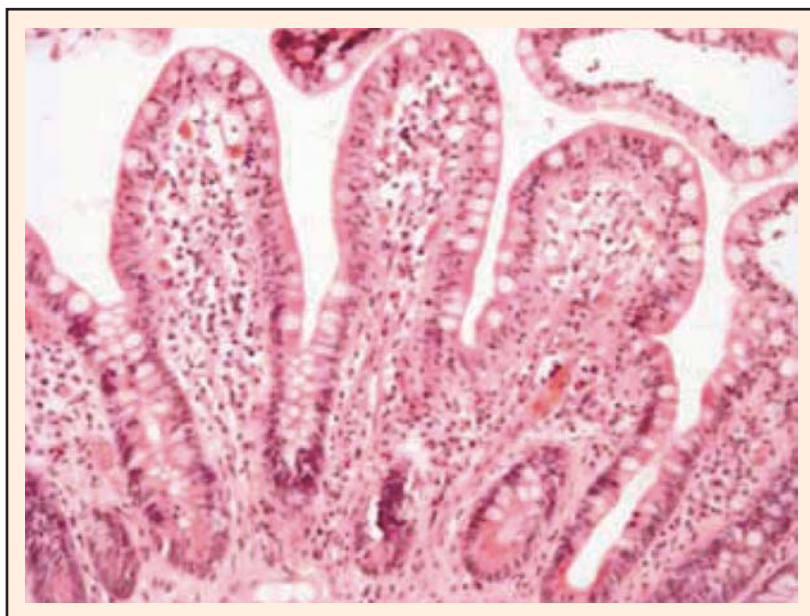
Rycina 3. Wycinki z dwunastnicy u chorych na chorobę trzewną wykazują różny stopień zaniku kosmków z nagromadzeniem limfocytów w blaszce właściwej i nabłonku (A). W wycinkach z żołądka także można stwierdzić cechy zapalenia limfocytarnego (B)



Rycina 4. Klasyczne cechy kolagenowego zapalenia jelita grubego są często bardziej wyrażone w proksymalnej części jelita grubego. Obejmują nieznacznie wzmożony naciek zapalny w blaszce właściwej i nabłonku z zaznaczonym odkładaniem kolagenu podnabłonkowo (A). W przeciwieństwie do tych zmian, w wycinkach z dystalnej części jelita grubego warstwa podnabłonkowego kolagenu może mieć grubość zbliżoną do normalnej lub być nieregularnie pogrubiała. Takie zmiany, bez innych cech choroby, nie są wystarczające od rozpoznania (B)

BIOPSJA BŁONY ŚLIZOWEJ JELITA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIEGUNKĄ

Celowość pobierania materiału z końcowego odcinka jelita cienkiego i z okrężnicy u osób z przewlekłą biegunką i prawidłowym obrazem endoskopowym jest przedmiotem dyskusji. Yusoff i wsp. [60] zbadali 362 takich pacjentów i stwierdzili, że konkretną jednostkę chorobową udało się rozpoznać zaledwie u 5% z nich. Podobnie Marshall i wsp. [61] w grupie 111 pacjentów z biegunką i bez zmian endoskopowych nie stwierdzili żadnego przypadku IBD czy mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Nowsze dane sugerują jednak, że istotna część chorych z przewlekłą biegunką o niewyjaśnionej etiologii odnosi korzyść z kolonoskopii z biopsją [62–66]. Da Silva i wsp. u 162 chorych z prawidłowym obrazem endoskopowym i przewlekłą biegunką stwierdzili nieprawidłowości w badaniu histologicznym wycinków u 69% badanych. Trzydzieści



Rycina 5. Ocena wycinków pobranych z normalnego makroskopowo jelita krętego mogą mieć znaczenie w diagnostyce chorych z chorobą trzewną lub „mikroskopowym” zapaleniem jelita grubego, ponieważ w obu schorzeniach obserwuje się zwiększoną liczbą limfocytów śródna-błonkowych

jeden osób miało mikroskopowe zapalenie jelita grubego, a 22 osoby ziarniniaki, z których część miała podłoże infekcyjne. Wśród 52 chorych z istotnymi zmianami w materiale biopsyjnym 15% miało zmiany ograniczone do proksymalnej części jelita grubego [64]. W rezultacie większość ekspertów rekomenduje wykonanie biopsji u pacjentów z przewlekłą biegunką i prawidłowym obrazem endoskopowym.

Nie ma wystarczających dowodów, które uzasadniałyby wykonywanie biopsji jelita końcowego w analogicznych przypadkach. Pobranie wycinków może być jednak przydatne w sytuacji, kiedy w jelicie stwierdza się nieprawidłowości radiologiczne lub endoskopowe [60]. W cytowanej pracy Yusoff i wsp. [60] jedynie 5% pacjentów z przewlekłą biegunką miało nieprawidłowy obraz śluzówki jelita końcowego i nieprawidłowości w badaniu histopatologicznym. U osób z prawidłowym obrazem endoskopowym biopsje nie prowadziły do wykrycia istotnej patologii. McHugh i wsp. ocenili 414 pacjentów, u których wykonano intubację i biopsję jelita końcowego. Stwierdzili oni, że skuteczność diagnostyczna takiego postępowania była najwyższa u pacjentów z podejrzeniem choroby Crohna (40%), u osób z nieprawidłowościami w badaniach obrazowych (32%) oraz w przypadkach, w których endoskopowo stwierdzano zmiany zapalne (84%)

lub owrzodzenia i nadżerki (69%). Pobieranie wycinków było nieprzydatne, gdy obraz śluzówki jelita końcowego w endoskopii był prawidłowy [67]. Co ciekawe, zdarza się, że u pacjentów z chorobą trzewną w biopsji z jelita końcowego stwierdza się zwiększoną liczbę limfocytów śródna-błonkowych. O ile dotyczy to pacjenta, u którego choroba trzewna nie była wcześniej rozpoznana, powinno się w takiej sytuacji wykonać badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego lub badania serologiczne (ryc. 5) [68].

NADZÓR ONKOLOGICZNY U CHORYCH Z NIESWOISTYMI CHOROBYMI ZAPALNYMI JELIT

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (CU, *colitis ulcerosa*) lub chorobą Crohna jelita grubego mają zwiększone ryzyko raka jelita grubego, szczególnie jeśli: okres trwania zapalenia wynosi więcej niż 8–10 lat, zapaleniu jelita towarzyszy pierwotnie stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pacjent ma dodatnie rodzinne wywiady w kierunku raka jelita grubego lub zajęte jest całe jelito grube, a przebieg choroby jest ciężki [69–71]. Chociaż rzadsze niż CU, rozległe zapalenie jelita grubego w chorobie Crohna także niesie zwiększone ryzyko raka. Dane uzyskane od 692 pacjentów z IBD wskazują, że standaryzowany wskaźnik zapadalności na raka jelita grubego wśród osób z chorobą Crohna wynosi 1,9 w porównaniu z 2,4 dla chorych z CU [72].

Dysplazja związana z zapaleniem jelita może być obecna w płaskiej błonie śluzowej, lub w zmianach widocznych endoskopowo, mających postać polipa, guza lub owrzodzenia. Wczesne rozpoznanie dysplazji jest kluczowe w prewencji raka jelita grubego u chorych z IBD [73–77]. Według aktualnych zaleceń w nadzorze onkologicznym w IBD powinno się pobierać liczne wycinki z płaskiej błony śluzowej oraz ze wszystkich zmian podejrzanych, zarówno wyniosłych, jak i owrzodziałych. Rubin i wsp. [78] po przeanalizowaniu danych na temat 101 chorych z CU (w tym 81 osób z wysokim ryzykiem i 20 z niskim) stwierdzili, że do wykluczenia dysplazji z 95-procentową pewnością konieczne było pobranie co najmniej 56 niecelowanych biopsji dużymi kleszczykami (*jumbo*). Przy 33 negatywnych próbkach dysplazję można wykluczyć z 90-procentową pewnością. Spostrzeżenie to stało się podstawą powszechnej praktyki pobierania kilku wycinków co każde 10–12 cm długości

jelita lub po 5–6 wycinków z poszczególnych segmentów jelita (wstępnicą, poprzecznica, zstępnica, esicę, proksymalna i dystalna odbytnica). Liczne towarzystwa naukowe zaproponowały rozszerzone protokoły, różniące się między sobą pod względem momentu rozpoczęcia nadzoru, odstępów między badaniami w ramach nadzoru oraz zalecanej liczby wycinków i miejsca ich pobierania. Na przykład *American College of Gastroenterology* zaleca rozpoczęcie nadzoru onkologicznego 8–10 lat po rozpoznaniu choroby i powtarzanie go co 1–2 lata z pobraniem wielu wycinków co 10 cm długości jelita, niezależnie od zasięgu zmian zapalnych. W odróżnieniu od zaleceń amerykańskich *British Society of Gastroenterology* rekomenduje 3-letnie odstępy między badaniami do 20 roku trwania choroby, 2-letnie dla osób chorujących 20–30 lat i badania coroczne dla pacjentów chorujących dłużej niż 30 lat [74].

Ostatnio *Crohn's and Colitis Foundation of America* przedstawiło szczegółowe wytyczne dotyczące kontroli i nadzoru chorych z IBD. Są one następujące: Po pierwsze, u chorych z rozległym zajęciem jelita powinno się pobierać co najmniej 33 wycinki (4 wycinki pobierane co 10 cm długości jelita). Pobieranie biopsji kwadrantowych co 10 cm długości jelita, od dystalnej części odbytnicy do proksymalnej granicy zmian zapalnych wydaje się wystarczające dla pacjentów z potwierdzonym histologicznie zapaleniem o ograniczonym zasięgu. Z powodu większej częstości raka w esicy i odbytnicy można rozważyć pobieranie materiału z tych odcinków jelita co 5 cm długości [79]. Należy także dodać, że wycinki z różnych odcinków jelita grubego powinny być pobrane do oddzielnych, odpowiednio oznakowanych pojemników. Dotyczy to również wycinków ze zmian uniesionych.

Niestety częstym zjawiskiem jest pobieranie zbyt małej liczby wycinków w trakcie badań wykonywanych w ramach nadzoru. Eaden i wsp. przeprowadzili badanie ankietowe wśród 341 brytyjskich gastroenterologów pracujących zarówno w ośrodkach akademickich, jak i nieakademickich. Celem projektu było zbadanie, jak w praktyce wygląda nadzór onkologiczny nad chorymi z IBD w Wielkiej Brytanii. Chociaż okazało się, że wszyscy ankietowani lekarze zapewniają swoim pacjentom nadzór, tylko 50% z nich pobiera podczas kolonoskopii 10 lub więcej wycinków [80]. Rodriguez i wsp. [76] przeprowadzili podobne badanie w Stanach Zjednoczonych. Tylko 54% z 312 ankietowanych

gastroenterologów pobierało 31 lub więcej wycinków.

Pojawiają się dowody przemawiające na korzyść nowych, zaawansowanych technik endoskopowych w wykrywaniu dysplazji u chorych z IBD. Kiesslich i wsp. [81] przeprowadzili badanie z doborem losowym obejmujące 165 pacjentów z CU, u których wykonano albo konwencjonalną kolonoskopię, albo kolonoskopię z chromoendoskopią. W tej drugiej grupie odsetek osób, u których wykryto dysplazję, był 3-krotnie wyższy. Korzystne wydaje się także połączenie kolonoskopii z powiększeniem obrazu i chromoendoskopii, które zwiększa wykrywalność zmian dysplastycznych 4,75-krotnie w porównaniu z tradycyjną endoskopią, mimo że w technice tej pobiera się znacząco mniej (50%) wycinków [82]. Inne techniki, w tym obrazowanie wąskopasmowe, endoskopia fluorescencyjna, optyczna tomografia koherencyjna, konfokalna laserowa mikroskopia endoskopowa także zwiększają wykrywalność dysplazji. Czy będą w tej mierze przewyższać chromoendoskopię, wykażą wyniki badań.

PODSUMOWANIE

Zmiany w przebiegu chorób zapalnych przewodu pokarmowego często mają charakter nieciągły, ogniskowy i dlatego pobranie małej liczby wycinków błony śluzowej może nie wystarczyć do postawienia rozpoznania. W wielu sytuacjach klinicznych systematyczne pobieranie licznych próbek znacznie zwiększa skuteczność diagnostyczną badania mikroskopowego, szczególnie jeżeli próbki pobiera się z obszarów nieprawidłowych makroskopowo. Aktualne zalecenia dotyczące eozynofilowego zapalenia przełyku mówią o konieczności pobrania materiału z proksymalnej, środkowej oraz dystalnej części przełyku. U pacjentów z BE powinno się pobierać wycinki kwadrantowe co 1–2 cm długości odcinka przełyku wysłanego nabłonkiem walcowatym. Zgodnie z protokołem z Sydney u chorych z przewlekłym zapaleniem żołądka należy pobrać pięć wycinków. W diagnostyce choroby trzewnej zaleca się z kolei trzy biopsje z różnych części dwunastnicy, włączając w to opuszkę. Fibrosigmoidoskopia ma dużą czułość w wykrywaniu zarówno limfocytarnego, jak i kolagenowego zapalenia jelita grubego, szczególnie jeśli pobiera się kilka wycinków. Nie należy jednak zaniechać

pełnej kolonoskopii, jeśli wyjściowy materiał jest niediagnostyczny. Kolonoskopia powinna być także wykonywana w ramach nadzoru onkologicznego u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Podczas badania powinno się pobierać biopsje kwadrantowe

co 10 cm długości jelita. Prawdopodobnie w przyszłości niektóre z podanych zaleceń ulegną zmianie. Można się również spodziewać, że nowe techniki endoskopowe poprawią wykrywalność dysplazji u pacjentów wysokiego ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Amamra N., Touzet S., Colin C. i wsp. Current practice compared with the international guidelines: endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *J. Eval. Clin. Pract.* 2007; 13: 789–794.
2. Cherian S., Smith N.M., Forbes D.A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 1000–1004.
3. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 418–419.
4. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H. i wsp. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–1363.
5. Dellon E.S., Aderoju A., Woosley J.T. i wsp. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2300–2313.
6. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E. i wsp. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 1198–1206.
7. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q. i wsp. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 313–319.
8. Potter J.W., Saeian K., Staff D. i wsp. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 355–361.
9. Sampliner R.E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1888–1895.
10. Oberg S., Johansson J., Wenner J. i wsp. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann. Surg.* 2001; 234: 619–626.
11. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M. i wsp. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670–1677.
12. Weston A.P., Sharma P., Mathur S. i wsp. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1657–1666.
13. Montgomery E., Bronner M.P., Greenon J.K. i wsp. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 27–31.
14. Harrison R., Perry I., Haddadin W. i wsp. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1154–1161.
15. Chandrasoma P.T., Der R., Dalton P. i wsp. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1188–93.
16. Breyer H.P., Silva De Barros S.G., Maguilnik I. i wsp. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? *Gastrointest. Endosc.* 2003; 57: 505–509.
17. Hoffman A., Kiesslich R., Bender A. i wsp. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 1–8.
18. Lin O.S., Schembre D.B., Mergener K. i wsp. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 65: 577–583.
19. Ragnath K., Krasner N., Raman V.S. i wsp. A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003; 35: 998–1003.
20. McArdle J.E., Lewin K.J., Randall G. i wsp. Distribution of dysplasias and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 479–482.
21. Cameron A.J., Carpenter H.A. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 586–591.
22. Levine D.S., Blount P.L., Rudolph R.E. i wsp. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1152–1157.
23. Abela J.E., Going J.J., Mackenzie J.F. i wsp. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 850–855.
24. Reid B.J., Blount P.L., Feng Z. i wsp. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3089–3096.
25. Anagnostopoulos G.K., Yao K., Kaye P. i wsp. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 501–507.
26. Sharma P., Marcon N., Wani S. i wsp. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2006; 38: 1206–1212.
27. Lim C.H., Rotimi O., Dexter S.P. i wsp. Randomized cross-over study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 195–199.
28. Chandrasoma P. Four directed biopsies are better than eight random biopsies to find intestinal metaplasia in columnar lined esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2352–2353; author reply 2353–2354.
29. Xia H.H., Kalantar J.S., Talley N.J. i wsp. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization):

- a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 114–121.
30. Eriksson N.K., Farkkila M.A., Voutilainen M.E. i wsp. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 532–536.
 31. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. i wsp. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161–1181.
 32. El-Zimaity H.M., Graham D.Y. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney system. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 72–77.
 33. Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A. i wsp. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for pre-neoplastic lesions. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 28–31.
 34. Rembiasz K., Konturek P.C., Karcz D. i wsp. Biomarkers in various types of atrophic gastritis and their diagnostic usefulness. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 474–482.
 35. Korstanje A., van Eeden S., Oudehaas J.A. i wsp. Comparison between serology and histology in the diagnosis of advanced gastric body atrophy: a study in a Dutch primary community. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42: 18–22.
 36. Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. i wsp. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 885–891.
 37. Oxentenko A.S., Grisolo S.W., Murray J.A. i wsp. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 933–938.
 38. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.
 39. Alsaigh N., Odze R., Goldman H. i wsp. Gastric and esophageal intraepithelial lymphocytes in pediatric celiac disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 865–870.
 40. Fine K.D., Lee E.L., Meyer R.L. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? *Hum. Pathol.* 1998; 29: 1433–1440.
 41. Lamps L.W., Lazenby A.J. Colonic epithelial lymphocytosis and lymphocytic colitis: descriptive histopathology versus distinct clinicopathologic entities. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7: 210–213.
 42. Sapp H., Ithamukkala S., Brien T.P. i wsp. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1484–1492.
 43. Wolber R., Owen D., Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum. Pathol.* 1990; 21: 1092–1096.
 44. De Giacomo C., Gianatti A., Negrini R. i wsp. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease. *J. Pediatr.* 1994; 124: 57–62.
 45. Feeley K.M., Heneghan M.A., Stevens F.M. i wsp. Lymphocytic gastritis and celiac disease: evidence of a positive association. *J. Clin. Pathol.* 1998; 51: 207–210.
 46. Karttunen T., Niemela S. Lymphocytic gastritis and coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 436–437.
 47. Wolber R., Owen D., DelBuono L. i wsp. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or spruelike intestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 310–315.
 48. Wu T.T., Hamilton S.R. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 153–158.
 49. Ravelli A., Bolognini S., Gambarotti M. i wsp. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 177–185.
 50. Bonamico M., Mariani P., Thanasi E. i wsp. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38: 204–207.
 51. Hopper A.D., Cross S.S., Sanders D.S. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008; 40: 219–224.
 52. Ayata G., Ithamukkala S., Sapp H. i wsp. Prevalence and significance of inflammatory bowel disease-like morphologic features in collagenous and lymphocytic colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1414–1423.
 53. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M. i wsp. Lymphocytic (“microscopic”) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum. Pathol.* 1989; 20: 18–28.
 54. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M. i wsp. Pitfalls in the diagnosis of collagenous colitis: experience with 75 cases from a registry of collagenous colitis at the Johns Hopkins Hospital. *Hum. Pathol.* 1990; 21: 905–910.
 55. Thijs W.J., van Baarlen J., Kleibeuker J.H. i wsp. Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *Neth. J. Med.* 2005; 63: 137–140.
 56. Matteoni C.A., Wang N., Goldblum J.R. i wsp. Flexible sigmoidoscopy for the detection of microscopic colitis. *Am. J. Med.* 2000; 108: 416–418.
 57. Surawicz C.M. Collating collagenous colitis cases. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 307–308.
 58. Offner F.A., Jao R.V., Lewin K.J. i wsp. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 451–457.
 59. Tanaka M., Mazzoleni G., Riddell R.H. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
 60. Yuso D I.F., Ormonde D.G., Hoffman N.E. Routine colonic mucosal biopsy and ileoscopy increases diagnostic yield in patients undergoing colonoscopy for diarrhea. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17: 276–280.
 61. Marshall J.B., Singh R., Diaz-Arias A.A. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 372–376.
 62. Chan A.O., Hui W.M., Chan C.K. i wsp. Colonoscopy demand and practice in a regional hospital over 9 years in Hong Kong: resource implication for cancer screening. *Digestion* 2006; 73: 84–88.
 63. Patel Y., Pettigrew N.M., Grahame G.R. i wsp. The diagnostic yield of lower endoscopy plus biopsy in nonbloody diarrhea. *Gastrointest. Endosc.* 1997; 46: 338–343.
 64. da Silva J.G., De Brito T., Cintra Damiao A.O. i wsp. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 44–48.
 65. Shah R.J., Fenoglio-Preiser C., Bleau B.L. i wsp. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1091–1095.
 66. Dafnis G., Blomqvist P., Pahlman L. i wsp. The introduction and development of colonoscopy within a defined population in Sweden. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35: 765–771.

67. McHugh J.B., Appelman H.D., McKenna B.J. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1084–1089.
68. Padmanabhan V., Callas P.W., Li S.C. i wsp. Histopathological features of the terminal ileum in lymphocytic and collagenous colitis: a study of 32 cases and review of literature. *Mod. Pathol.* 2003; 16: 115–119.
69. Soetikno R.M., Lin O.S., Heidenreich P.A. i wsp. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56: 48–54.
70. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
71. Pinczowski D., Ekbohm A., Baron J. i wsp. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117–120.
72. Jess T., Loftus E.V. Jr, Velayos F.S. i wsp. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039–1046.
73. Bernstein C.N. Natural history and management of flat and polypoid dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2006; 35: 573–579.
74. Konda A., Duffy M.C. Surveillance of patients at increased risk of colon cancer: inflammatory bowel disease and other conditions. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2008; 37: 191–213.
75. Thomas T., Abrams K.A., Robinson R.J. i wsp. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 657–668.
76. Rodriguez S.A., Collins J.M., Knigge K.L. i wsp. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 65: 432–439.
77. Rubin D.T., Turner J.R. Surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: the gastroenterologist-pathologist partnership. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1309–1313.
78. Rubin C.E., Haggitt R.C., Burmer G.C. i wsp. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611–1620.
79. Itzkowitz S.H., Present D.H. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 314–321.
80. Eaden J.A., Ward B.A., Mayberry J.F. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51: 123–128.
81. Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M. i wsp. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888.
82. Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K. i wsp. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–882.