

Revisión crítica del diagnóstico y manejo del esófago de Barrett: Taller de la AGA Chicago, 2004♦

Prateek Sharma,* Kenneth Mcquaid,† John Dent,‡ M. Brian Fennerty,§ Richard Sampliner,|| Stuart Spechler,¶ Alan Cameron,** Douglas Corley,†† Gary Falk,‡‡ John Goldblum,‡‡ John Hunter,§ Janusz Jankowski,|||| Lars Lundell,¶¶ Brian Reid,*** Nicholas J. Shaheen,††† Amnon Sonnenberg,§ Kenneth Wang,** Wilfred Weinstein§§§

* University of Kansas School of Medicine and VA Medical Center, Kansas City, Missouri; † University of California and VA Medical Center, San Francisco, California; ‡ Royal Adelaide Hospital and University of Adelaide, Adelaide, Australia; § Oregon Health & Science University and VA Medical Center, Portland, Oregon; || Southern Arizona VA Health Care System and Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona; ¶ University of Texas Southwestern and VA Medical Center, Dallas, Texas; ** Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; †† University of California, San Francisco, California; ‡‡ Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; |||| Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom; ¶¶ Huddinge Hospital, Stockholm, Sweden; *** Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, Washington; ††† University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, y ‡‡‡ University of California, Los Angeles, California.

♦Publicado en: *Gastroenterology* 2004; 127: 310-30.

Abreviaturas:

AA azul Alciano, **EB** esófago de Barrett, **CK** citoqueratina, **UGE** unión gastroesofágica, **EBSL** esófago de Barrett de segmento largo, **IBP** inhibidor de la bomba de protones, **EBSC** esófago de Barrett de segmento corto

RESUMEN Antecedentes y objetivos: el diagnóstico y manejo del esófago de Barrett (EB) es controversial. Se realizó una revisión crítica de la literatura sobre EB a manera de proporcionar una guía sobre temas clínicamente relevantes. **Métodos:** un grupo multidisciplinario de 18 participantes evaluó el respaldo y grado de evidencias de 42 enunciados sobre diagnóstico, escrutinio, vigilancia y tratamiento del EB. Cada uno de los integrantes votó de manera anónima para aceptar o rechazar los enunciados basados en la contundencia de la evidencia y su opinión experta. **Resultados:** existió un sólido consenso en la mayoría de los enunciados para aceptación o rechazo. Los miembros rechazaron los enunciados de que el escrutinio para EB ha mejorado la mortalidad por adenocarcinoma o de que es costo-efectivo. Contrario a las guías clínicas publicadas, no consideran que el escrutinio debe ser recomendado en general para adultos mayores a 50 años, sin tomar en cuenta la edad o duración de las agruras. Los miembros estuvieron divididos en relación a que si la vigilancia prolongue la sobrevida, aunque la mayoría estaba de acuerdo en que detecta neoplasia curable y que en pacientes seleccionados puede ser costo-efectiva. La mayoría considera que el tratamiento de reducción de ácido reduzca el riesgo de adenocarcinoma de esófago, pero sí coinciden en que

SUMMARY Background & Aims: The diagnosis and management of Barrett's esophagus (BE) are controversial. We conducted a critical review of the literature in BE to provide guidance on clinically relevant issues. **Methods:** A multidisciplinary group of 18 participants evaluated the strength and the grade of evidence for 42 statements pertaining to the diagnosis, screening, surveillance, and treatment of BE. Each member anonymously voted to accept or reject statements based on the strength of evidence and his own expert opinion. **Results:** There was strong consensus on most statements for acceptance or rejection. Members rejected statements that screening for BE has been shown to improve mortality from adenocarcinoma or to be cost-effective. Contrary to published clinical guidelines, they did not feel that screening should be recommended for adults over age 50, regardless of age or duration of heartburn. Members were divided on whether surveillance prolongs survival, although the majority agreed that it detects curable neoplasia and can be cost-effective in selected patients. The majority did not feel that acid-reduction therapy reduces the risk of esophageal adenocarcinoma but did agree that nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with a cancer risk reduction and are of promising (but unproven) value. Participants rejected

los fármacos antiinflamatorios no-esteroides están asociados con una disminución del riesgo de cáncer y que tienen un valor prometedor (aún no comprobado). Los participantes rechazaron la noción que la ablación de la mucosa con supresión ácida previene el adenocarcinoma en el EB, pero lo consideran una estrategia apropiada en un subgrupo de pacientes con displasia de alto grado. **Conclusiones:** basado en esta revisión de EB, las opiniones de los miembros del taller sobre los temas pertinentes al escrutinio y vigilancia varían de las guías clínicas publicadas con anterioridad.

*the notion that mucosal ablation with acid suppression prevents adenocarcinoma in BE but agreed that this may be an appropriate strategy in a subgroup of patients with high-grade dysplasia. **Conclusions:** Based on this review of BE, the opinions of workshop members on issues pertaining to screening and surveillance are at variance with published clinical guidelines*

El aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago y el reconocimiento del esófago de Barrett (EB) como su precursor premaligno han despertado mucho interés.^{1,2} Desde su primera descripción en la década de los cincuenta, la definición de EB ha sido sometida a modificaciones que incluyen los hallazgos histológicos mismos.^{3,4} La controversia sobre el manejo de los pacientes con EB incluye controversias sobre si el escrutinio y vigilancia, existiendo dudas de su justificación al papel de la supresión de ácido, de la cirugía antirreflujo y terapias ablativas.

A la fecha se carece de revisiones publicadas, sistematizadas sobre los abordajes idóneos de diagnóstico y manejo de pacientes con EB. Dadas las controversias que involucran esta lesión, se convocó un taller para evaluar de manera crítica la información actual relacionada con el EB con el propósito de ofrecer un análisis a fondo de los temas clínicos asociados a esta afección. El Taller sobre Esófago de Barrett de la Asociación Americana Gastroenterológica (AGA) se llevó a cabo del 1 al 3 de febrero de 2003, en Chicago, Illinois. El taller fue patrocinado por la Sección de Práctica Clínica de la AGA con el apoyo del Consejo Directivo de la AGA. Este taller condujo a una revisión crítica de la literatura enfocada al diagnóstico, escrutinio, vigilancia y tratamiento del EB. Más que proponer guías y recomendaciones o de llegar a un consenso, la finalidad de este taller fue evaluar y calificar la evidencia actual para proporcionar a los clínicos información y guías sobre temas prácticos importantes, así como identificar áreas que requieren estudios adicionales. El taller fue diseñado específicamente para proporcionar detalles en cuanto a cómo calificó el grupo del taller los enunciados clínicamente relevantes y así proporcionar a los lectores una apreciación honesta del grado de divergencia de la opinión entre expertos.

METODOLOGÍA DEL TALLER

El formato del taller fue diseñado con base en la apreciación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico basado en evidencias del taller de "Genval".⁵ El taller incluyó 18 médicos (15 gastroenterólogos, dos cirujanos, un patólogo) de cuatro países. Todos los participantes tienen un reconocido interés en la investigación básica o clínica sobre epidemiología, diagnóstico o tratamiento del EB y/o experiencia en procesos de revisión basado en evidencias. El material se dividió en cuatro áreas de contenido, cada una con un líder designado: definición y diagnóstico, escrutinio, vigilancia y tratamiento. Los cuatro líderes y presidentes de sección desarrollaron 42 enunciados clínicamente relevantes, los cuales formaron la base para las discusiones del taller. Precediéndola cada uno de los participantes llevó a cabo una revisión de la literatura de tres o cuatro de los enunciados que les fueron asignados.

El taller se realizó en tres segmentos. Primero, cada uno de los cuatro líderes de contenido proporcionó una revisión actualizada para su área asignada, la cual sirvió como esquema para discusiones subsecuentes. Después, se formaron cuatro grupos de trabajo conducidos simultáneamente (compuestos de un líder de contenido y tres expertos de la misma información), cada experto de contenido revisó la evidencia de tres a cuatro enunciados. Después de cada enunciado, el grupo discutía la evidencia presentada, calificó la fuerza de esta evidencia y le asignó al enunciado una calificación grado numérica consensada para el "Grado de Evidencia" y una calificación de "Recomendación" (*Cuadro 1*).⁵ El subgrupo de "aceptación" o "rechazo" para cada enunciado se basó en el consenso del grupo después de revisar la información y de una discusión abierta. No existieron criterios predeterminados para distinguir evidencias "sólidas" o "buenas".

CUADRO 1
ESQUEMA DE CALIFICACIÓN PARA LOS SUBGRUPOS DE TRABAJO

Categoría Naturaleza de la evidencia

- I Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo controlado, bien diseñado, al azar
- II Evidencia obtenida de estudios de cohorte o caso, casos y controles bien diseñados
- III Evidencia obtenida de series de casos, reportes de caso o ensayos clínicos anecdóticos
- IV Opiniones de autoridades reconocidas en función de su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos
- V Evidencia insuficiente para formar una opinión

Categoría Nivel de apoyo del subgrupo para el enunciado

- A Existe evidencia sólida para apoyar el enunciado
- B Existe evidencia buena para apoyar el enunciado
- C Existe evidencia insuficiente para apoyar el enunciado, pero es útil hacer recomendaciones sobre otras bases
- D Existe evidencia suficiente para rechazar el enunciado
- E Existe evidencia sólida para rechazar el enunciado

NOTA. Esquema de calificación para los subgrupos de trabajo, adaptado de Dent y cols.⁵

CUADRO 2
ESQUEMA DE CALIFICACIÓN DE GRUPO
PARA NIVEL DE APOYO PARA CADA ENUNCIADO

- A Acepta la recomendación completamente
- B Acepta la recomendación con algunas reservas
- C Acepta la recomendación con grandes reservas
- D Rechaza la recomendación con reservas
- E Rechaza la recomendación completamente

NOTA. Esquema de calificación de grupo para nivel de apoyo para cada enunciado adaptada de Dent y cols.⁵

En el tercero y último segmento, los 18 miembros del taller se reagruparon, revisaron los resúmenes de los subgrupos y discutieron más a fondo cada tema. Después de cada una de las discusiones, incluida la evaluación del subgrupo sobre la solidez de la evidencia al igual que su recomendación, cada miembro votaba de manera anónima su "Nivel de Apoyo" para el enunciado (*Cuadro 2*).⁵

La calificación sobre las evidencias utilizadas en este taller refleja el uso de respaldo para evaluar el diseño del estudio, realización del estudio, consistencia de los efectos del tratamiento y la asignación de diseños no al azar, series de casos o de modelos estadísticos, cualitativos y la probidad de la metodología. Esto resultó particularmente cierto para el EB dada la falta de estudios al azar controlados o prospectivos sobre el escrutinio, vigilancia o tratamiento.

Este artículo incluye revisión y análisis por los líderes de grupo, seguido del voto y discusión para una serie

de enunciados relevantes al diagnóstico, escrutinio, vigilancia y tratamiento del EB. Cada sección empieza con una revisión breve del tema. El resultado de la votación para el enunciado en cada una de las cuatro diferentes sesiones de temas se muestra en los cuadros 3-6. La contabilización de los votos crudos se proporciona para enfatizar las áreas en las cuales existe un alto grado de consenso o desacuerdo para la aceptación o el rechazo.

**ESÓFAGO DE BARRETT:
DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO**

La definición del esófago de Barrett ha evolucionado en los últimos 30 años. Las definiciones sugeridas han incluido desde la observación directa de "metaplasia columnar extensa" en 1975,⁶ una combinación de criterios endoscópicos, histológicos y manométricos (1987);⁷ y, más recientemente, una combinación de criterios endoscópicos e histológicos que consisten de una mucosa esofágica distal de apariencia anormal (EB endoscópico) con evidencia histológica de metaplasia intestinal (EB confirmado/histológico).⁴ Una definición idónea y práctica de EB requiere de criterios claros, aceptados, reproducibles y clínicamente relevantes con evidencia de aumentar el riesgo para adenocarcinoma esofágico en aquellos con la lesión. El entrenamiento adecuado permite reproducir con consistencia suficiente los criterios endoscópicos para EB;⁸ sin embargo, aún así se presentan inconsistencias diagnósticas.⁹ Además, tanto los gastroenterólogos como los patólogos frecuentemente son incapaces de documentar adecuadamente

CUADRO 3
DIAGNÓSTICO DEL ESÓFAGO DE BARRET

Enunciado	Naturaleza de la evidencia	Apoyo subgrupo	Calificación de grupo (%)				
			Acepta completamente	Acepta con alguna reserva	Acepta con reserva mayor	Rechaza con reserva	Rechaza completamente
1. La metaplasia intestinal esofágica documentada por histología es prerequisite para el diagnóstico de EB	IV	C	28	44	16	6	6
2. Tinciones especiales (como azul alciano, PAS y otros) se requieren del diagnóstico histológico de EB	V	D	6	—	—	72	22
3. Marcadores como la tinción con citoqueratina distinguen la metaplasia intestinal del esófago de la metaplasia intestinal del estómago	III	D	—	11	39	44	6
4. La definición pragmática de EB es el desplazamiento de la unión escamo-columnar proximal a la unión esofagogástrica	III	B	39	50	—	11	—
5. La endoscopia con múltiples biopsias sistematizadas es necesaria para establecer el diagnóstico de EB	III	A	83	11	6	—	—
6. El EB de segmento largo (> 3 cm) y de segmento corto (<3 cm) son entidades clínicas diferentes	III	D	—	—	6	55	39
7. El margen proximal de los pliegues gástricos es un marcador endoscópico confiable para la unión gastroesofágica	IV	C	—	78	22	—	—
8. El uso de técnicas como la cromoendoscopia, endoscopia de magnificación, endoscopia fluorescente inducida con luz y espectroscopia no han sido suficientemente probadas de utilidad para la detección de la metaplasia o displasia intestinal	III	A	39	50	11	—	—
9. La unión escamo-columnar de apariencia y localización normal no debe ser biopsiada	IV	C	78	22	—	—	—
10. Pacientes con esófago distal recubierto de epitelio columnar sin metaplasia intestinal confirmada por biopsia requiere endoscopia de vigilancia	III	C	17	33	22	22	6

NOTA. Ver los cuadros 1 y 2 para esquemas de calificación.

CUADRO 4
ESCRUTINIO PARA ESÓFAGO DE BARRETT

Enunciado	Naturaleza de la evidencia	Apoyo subgrupo	Calificación de grupo (%)				
			Acepta completamente	Acepta con alguna reserva	Acepta con reserva mayor	Rechaza con reserva	Rechaza completamente
11. El escrutinio endoscópico para EB y displasia ha mostrado mejorar la mortalidad por adenocarcinoma esofágico	V	E	—	—	6	39	55
12. El escrutinio endoscópico para EB y displasia ha mostrado ser costo efectivo	IV	C	—	—	22	50	28
13. El escrutinio endoscópico de rutina para la detección de esófago de Barrett debe recomendarse a todos los adultos de ≥ 50 años de edad	V	D	—	—	—	44	56
14. Se puede identificar grupo de alto riesgo para el desarrollo de EB	II	A	39	39	17	—	5
15. Este grupo es beneficiado por la endoscopia de escrutinio	V	D	6	6	11	55	22
16. El escrutinio endoscópico para EB y displasia debe hacerse en todos los adultos de ≥ 50 años de edad con agruras	V	E	—	—	—	39	61
17. El escrutinio endoscópico para EB y displasia debe hacerse en todos los adultos de ≥ 50 años de edad con $> 5-10$ años con agruras	IV	D	—	—	17	78	5
18. El escrutinio endoscópico para EB y displasia debe hacerse en todos los adultos de raza blanca ≥ 50 años de edad con $> 5-10$ años con agruras	IV	D	—	—	17	72	11
19. La endoscopia estándar con biopsia es actualmente el medio más confiable para establecer un diagnóstico de EB	III	A	78	17	5	—	—
20. La endoscopia de pequeño calibre sin sedación y con biopsia es un abordaje alternativo para el escrutinio de EB	III	B	6	11	50	27	6
21. Los resultados de métodos no endoscópicos de diagnóstico como la citología con cepillado o con globo tienen valor comprobado en el escrutinio de EB	V	D	6	—	—	39	55

NOTA. Ver los cuadros 1 y 2 para esquemas de calificación.

CUADRO 5
VIGILANCIA DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Enunciado	Naturaleza de la evidencia	Apoyo subgrupo	Calificación de grupo (%)				
			Acepta completamente	Acepta con alguna reserva	Acepta con reserva mayor	Rechaza con reserva	Rechaza completamente
22. La vigilancia endoscópica en pacientes con EB ha mostrado prolongar la sobrevida	III	B	—	28	22	44	6
23. La vigilancia endoscópica en pacientes seleccionados con EB puede ser costo efectiva	NA	B	—	39	39	22	—
24. La vigilancia endoscópica detecta neoplasia curable en pacientes con EB	III	B	39	44	17	—	—
25. La vigilancia endoscópica debe estar limitada a pacientes con EB y displasia	III	D	—	11	6	44	39
26. Los pacientes con EB de segmentos corto y largo deben tener la misma vigilancia	V	C	6	27	61	6	—
27. La endoscopia con múltiples biopsias sistematizadas u ordenadas es necesaria para la detección de displasia o adenocarcinoma para la vigilancia de EB	II	A	72	28	—	—	—
28. El uso de citometría de flujo o biomarcadores (como el p53 y mutaciones de p16) es prometedor y amerita mayor investigación clínica	II	A	72	16	6	—	6
29. La distinción entre displasia de alto grado focal y difusa en EB tiene implicaciones clínicas importantes	V	C	—	—	67	33	—
30. Después de la cirugía antirreflujo, los pacientes con EB deben tener la misma vigilancia endoscópica que los pacientes tratados con medicamentos	II	A	94	—	6	—	—
31. La vigilancia endoscópica intensiva es una estrategia apropiada en un subgrupo de pacientes con displasia de alto grado en EB	II	B	33	61	6	—	—

NOTA. Ver cuadros 1 y 2 para esquemas de calificación.

CUADRO 6
TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Enunciado	Naturaleza de la evidencia	Apoyo subgrupo	Calificación de grupo (%)				
			Acepta completamente	Acepta con alguna reserva	Acepta con reserva mayor	Rechaza con reserva	Rechaza completamente
32. La terapia de inhibición ácida ha mostrado mejorar los síntomas curar y prevenir recaída de esofagitis erosiva en pacientes con EB	III	B	22	78	—	—	—
33. Los pacientes con EB de segmento largo (≥ 3 cm circunferencialmente) tienen niveles altos de exposición nocturna esofágica a ácido	II	A	55	45	—	—	—
34. Estos pacientes deben ser tratados con terapia con IBP dos veces al día	III	D	—	—	5	78	17
35. La normalización de la exposición esofágica a ácido por inhibición reduce el riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico	V	D	—	—	11	50	39
36. Los estudios epidemiológicos muestran una reducción significativa del riesgo de adenocarcinoma esofágico en pacientes bajo Rx con aspirina/AINES	II	A	72	28	—	—	—
37. El uso de aspirina/AINES como agente quimiopreventivo para disminuir el riesgo de EB es prometedor, pero sin valor comprobado	II	A	61	33	6	—	—
38. En pacientes con EB, el control de síntomas reportado a corto y largo plazos después de la cirugía antirreflujo varía ampliamente	II	A	67	33	—	—	—
39. En pacientes con EB, la cirugía antirreflujo no ha probado disminuir el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico	III	A	83	17	—	—	—
40. La ablación mucosa en conjunto con supresión ácida o cirugía antirreflujo lleva a un reemplazo parcial o completo del epitelio columnar metaplásico por mucosa escamosa	I	A	61	22	17	—	—
41. La ablación mucosa con supresión ácida intensiva o cirugía antirreflujo previene el adenocarcinoma en pacientes con EB sin displasia	IV	E	6	—	—	—	94
42. Las técnicas de ablación mucosa (incluyendo resección mucosa) son estrategias apropiadas en un subgrupo de pacientes con displasia de alto grado en EB	I	A	28	44	28	—	—

NOTA. Ver cuadros 1 y 2 para esquemas de calificación.

los criterios diagnósticos para EB.^{10,11} La importancia clínica de la definición de EB es identificar toda lesión documentada de aumentar el riesgo de adenocarcinoma esofágico. Existen evidencias de que el EB puede no ser el precursor de todos los adenocarcinomas esofágicos.¹² Esto puede deberse en algunos casos a que el cáncer ha encubierto el EB del cual surgió¹³⁻¹⁵ o a la dificultad para distinguir adenocarcinoma esofágico de un adenocarcinoma cardial. Una definición consistente de EB permitirá que los clínicos discutan la misma entidad y que los investigadores inscriban a pacientes comparables en todos los estudios.

Enunciado 1: la metaplasia intestinal esofágica documentada por histología es un prerrequisito para el diagnóstico de EB

La discusión mostró la falta de evidencia directa que ligue y establezca evolución de la metaplasia intestinal con el adenocarcinoma esofágico. Aunque la gran mayoría de los adenocarcinomas esofágicos y esofagogástricos se acompañan de metaplasia intestinal,¹⁶⁻²⁰ los tres tipos de epitelio columnar –mucosa cardial, mucosa fúndica y metaplasia intestinal– pueden ser detectados en el esófago recubierto con epitelio columnar.²¹ Los estudios retrospectivos de especímenes de esofagectomía de pacientes con EB han demostrado consistentemente metaplasia y displasia intestinal tanto adyacente como a distancia del adenocarcinoma.¹⁶⁻²⁰ Aunque es difícil probar que sólo la metaplasia intestinal es la que predispone a la progresión neoplásica, los participantes del taller consideraron que la identificación del epitelio displásico surgido en la mucosa tipo cardial o fúndica en ausencia de metaplasia intestinal coexistente parece ser poco común. Sin embargo, el riesgo neoplásico de la mucosa tipo cardial y tipo fúndico se desconoce.

Enunciado 2: las tinciones especiales (como azul Alciano, PAS y otras) son necesarias para el diagnóstico histológico de EB

El grupo observó que si la metaplasia intestinal es un requerimiento para el diagnóstico de EB, entonces el reconocimiento certero de la metaplasia intestinal en una biopsia es crítico para establecer el diagnóstico correcto. Las células caliciformes tiñen intensamente con el azul Alciano (AA) de la tinción AA/PAS debido a la presencia de mucinas ácidas.²²⁻²⁶ La tinción AA/PAS puede ayudar a evitar el sobrediagnóstico de células pseudocaliciformes (v. gr., células tipo foveolar distendidas que

tiñen para PAS, pero que no contienen mucinas ácidas AA-positivas) como células caliciformes verdaderas. En un estudio por Alikhan y cols.,²⁷ la metaplasia gástrica sin metaplasia intestinal se diagnosticó como EB en 38% de los casos interpretados por patólogos generales en ejercicio clínico comunitario, enfatizando que el sobrediagnóstico de EB es común. El taller concluyó que, en la mayoría de los casos de EB, se puede identificar la metaplasia intestinal fácilmente en secciones con tinciones estándar; por ende, las tinciones especiales como el AA/PAS no son requeridas rutinariamente para el diagnóstico histológico. En casos seleccionados, particularmente en los que las células caliciformes son raras o en los que hay “células pseudocaliciformes” abundantes, el grupo de trabajo considera que el AA/PAS puede ayudar a confirmar el diagnóstico y evitar el sobrediagnóstico de metaplasia intestinal.

Enunciado 3: los marcadores como la tinción con citoqueratina distinguen la metaplasia intestinal esofágica de la metaplasia intestinal de la gástrica

La metaplasia intestinal puede surgir en la porción más proximal del estómago (metaplasia intestinal del cardias), una condición que puede ser difícil de distinguir de un EB de segmento corto (EBSC).²⁸ Si la etiología y/o riesgo de progresión a displasia/adenocarcinoma fueran similares en estas dos condiciones, no sería importante distinguir la metaplasia intestinal del cardias de un EBSC. Los miembros revisaron evidencia reciente que sugiere que estas dos son enfermedades distintas con etiologías y riesgos de progresión neoplásica diferentes.²⁹ Quienes proponen el uso de tinción con citoqueratina revisaron estudios donde un patrón de inmunorreactividad con citoqueratina (CK) 7 y 20 tanto en el EB de segmento largo (EBSL) como en el EBSC, pero no en la metaplasia gástrica, incluyendo la metaplasia intestinal del cardias.^{30,31} El EB se caracteriza por una inmunorreactividad a CK7 superficial y profunda y una tinción en banda superficial a CK20 en las áreas de metaplasia intestinal (llamado “patrón Barrett CK7/20”). La metaplasia intestinal de origen gástrico no tuvo este patrón de tinción CK7/20. Sin embargo, otros miembros argumentaron que, aunque algunos estudios apoyan estas observaciones,^{32,33} otros reportan resultados controversiales.³⁴⁻³⁶

Enunciado 4: la definición práctica de EB es el desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar en relación con la unión gastroesofágica con presencia de metaplasia intestinal

El propósito de definir el EB es estandarizar la identificación de este factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico y así facilitar la identificación por endoscopistas, el tratamiento por los clínicos y optimizar la investigación.^{37,38} La mayoría de los participantes del taller acordaron que la definición propuesta es práctica, ya que combina las características endoscópicas e histológicas fundamentales que se asocian más frecuentemente a riesgo de cáncer.³⁹ Algunos consideran que el tejido columnar esofágico distal por sí solo (sin metaplasia intestinal) puede ser suficiente para el diagnóstico de EB.

El grupo considera que la identificación de marcadores al momento de la endoscopia es muy importante. Los criterios endoscópicos para el reconocimiento de un esófago distal recubierto con epitelio columnar incluyen el desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar (línea z) en relación con la unión esofagogástrica. La localización endoscópica de la unión esofagogástrica y la medición del desplazamiento de la línea z son más o menos reproducibles, con una variación leve a sustancial en longitudes de segmentos medidos entre estudios subsecuentes.⁹ El grupo considera que esta definición representa la mejor determinación actualmente disponible. El requerimiento histológico de la definición es la presencia de metaplasia intestinal. La mayoría de los miembros acordaron que esta definición tiene un buen consenso y que se aproxima a las definiciones recientes propuestas en revisiones por expertos y publicadas en guías de la Asociación;^{4,40} sin embargo, algunos cuestionaron si la presencia de metaplasia intestinal se requiere para el diagnóstico de EB.

Enunciado 5: la endoscopia con biopsias múltiples adecuadas es necesaria para establecer el diagnóstico de EB

El grupo considera que el diagnóstico de EB requiere de un examen visual directo del esófago con endoscopia y existe alguna discusión sobre métodos no endoscópicos tales como estudios radiológicos o sistemas de estratificación de riesgo clínico que pudieran incrementar el número de pacientes con EB. Sin embargo, no se considera que estos métodos no endoscópicos tengan el valor predictivo suficiente.^{41,42} El diagnóstico de metaplasia intestinal esofágica requiere de múltiples biopsias tomadas de la mucosa de aspecto columnar del esófago, ya que la metaplasia intestinal no se distribuye de manera uniforme.⁴³ El grupo reconoció las deficiencias de las actuales técnicas de biopsia. Se comentó que, aun entre

pacientes con segmentos largos de metaplasia columnar esofágica, más de 20% pueden no tener metaplasia intestinal detectada en una serie única de biopsias endoscópicas.^{9,43,44} Se deben obtener, entonces, múltiples biopsias dentro de un segmento con sospecha de mucosa columnar esofágica,⁴³ y, aunque no se votó formalmente sobre esto, la mayoría de los miembros usarían un protocolo de biopsia en cuatro cuadrantes cada 2 cm.

Enunciado 6: el EB de segmento largo (≥ 3 cm) y de segmento corto (< 3 cm) son entidades clínicas distintas

La metaplasia intestinal esofágica parece representar un continuo. La clasificación previa de EB en metaplasia de segmento largo y de segmento corto es arbitraria y no tiene valor clínico. El grupo considera que los esquemas de clasificación de EB deben reflejar diferencias importantes en factores de riesgo o en índices de progresión neoplásica. Los segmentos más largos de EB se asocian en algunos estudios a una mayor gravedad de enfermedad por reflujo gastroesofágico y a edad más avanzada.⁴⁵⁻⁴⁷ También hay tendencias para un mayor riesgo de cáncer con segmentos más largos⁴⁸⁻⁵⁰; sin embargo, no hay evidencias suficientes para establecer si gradiente de riesgo pueda ser establecido a una longitud de segmento en particular. La metaplasia intestinal identificada en biopsia de la unión esofagogástrica de apariencia normal parece ser una entidad diferente a un EB de segmento corto o largo^{29,51} (ver detalles en el enunciado 9).

Enunciado 7: el margen proximal de los pliegues gástricos es un marcador endoscópico confiable para la determinación de la unión gastroesofágica

Todos los participantes del taller acordaron que una determinación endoscópica confiable de la unión gastroesofágica (EUG) es indispensable para hacer el diagnóstico de EB y para registrar la longitud del epitelio columnar en el esófago. Un marcador endoscópico ampliamente usado de EUG es el margen proximal de los pliegues gástricos.⁵²⁻⁵⁴ Otros marcadores de EUG incluyen el nivel en el que el esófago tubular se encuentra con el estómago más amplio, tipo saco⁵⁵ y el estrechamiento al final del esófago tubular.²⁸ Dado su amplio uso por expertos en el área, el grupo recomienda en forma unánime usar el margen proximal de los pliegues gástricos para identificar UGE, pero reconocen que hay poca información que la validen.^{56,57} No hay estudios que

hayan comparado el margen superior de los pliegues gástricos con otros marcadores, como el nivel en el cual el esófago tubular se encuentra con el más amplio del estómago, tipo saco. Sin embargo, el grupo acordó que este criterio todavía representa el mejor marcador reconocible por endoscopia.

Enunciado 8: el uso de técnicas como la cromoespectroscopia, la endoscopia de magnificación, la endoscopia fluorescente inducida con luz y la espectroscopia son alternativas de utilidad actual no comprobada para la detección de metaplasia intestinal o displasia

La discusión del grupo se enfocó en las limitaciones de la endoscopia estándar para la identificación de EB. La video endoscopia de rutina sin biopsia y evaluación histológica no puede distinguir la metaplasia intestinal de epitelio fúndico o cardiaco. Aún más, la presencia y grado de displasia no puede ser determinado por la endoscopia de rutina. Se presentaron datos sobre los métodos endoscópicos sin biopsia que están siendo evaluados actualmente para identificar la metaplasia intestinal y la displasia.⁵⁸ Una de estas técnicas es la cromoespectroscopia, la cual utiliza un pigmento como el azul de metileno para teñir selectivamente la metaplasia intestinal y para distinguir las áreas de displasia de alto grado.⁵⁹ La endoscopia de magnificación con instrumentos que proporcionan un aumento de 35 a 115 veces mejoran la resolución de la superficie mucosa y pudiera ayudar a identificar la metaplasia intestinal y la displasia.⁶⁰ La información reciente en cuanto al uso de endoscopia fluorescente inducida con luz y la espectroscopia por dispersión de luz fueron también revisadas por el grupo.^{58,61,62} Los participantes del taller acordaron que estas técnicas actualmente no son de utilidad comprobada para la detección de metaplasia intestinal o displasia y que se necesita una mayor validación y evaluación de su efectividad antes de que sean aplicables a la práctica clínica de rutina.

Enunciado 9: la unión escamocolumnar de apariencia normal y de localización normal no debe ser biopsiada

Las biopsias tomadas justo por debajo de la unión escamocolumnar de apariencia y localización normal, sin segmento columnar esofágico visible, pueden mostrar metaplasia intestinal en el cardias (Ej., estómago proximal), que no guarden relación con los síntomas de reflujo (ver enunciado 6).⁵⁵ Aunque la displasia o los

adenocarcinomas tempranos del cardias se encuentran en algunos casos con metaplasia intestinal del cardias, los estudios longitudinales para determinar el riesgo de cáncer en pacientes con metaplasia intestinal del cardias aún no están disponibles.^{55,63-65} Además, aunque la prevalencia de metaplasia intestinal del cardias (> 15%) es mucho más alta que la prevalencia de EB, el adenocarcinoma del cardias es mucho menos común que el adenocarcinoma esofágico (2 de 100,000 vs. 2-4 de 100,000/año).^{1,55,63,66} Por ende, el riesgo absoluto de cáncer de un individuo con metaplasia intestinal del cardias es menor que en EB. El grupo considera que no hay evidencia en el momento actual que apoye el escrutinio para metaplasia intestinal del cardias por medio de la toma de muestras de biopsia de una unión escamocolumnar normal.

Enunciado 10: los pacientes con un esófago distal recubierto con epitelio columnar sin metaplasia intestinal confirmada en biopsia requieren de una endoscopia de seguimiento

La discusión previa para el enunciado fue similar a la de las declaraciones 1 y 5. La metaplasia intestinal se encuentra mucho más frecuentemente cuando la endoscopia muestra una extensión larga de recubrimiento columnar más que una corta (< 3 cm).⁶⁷⁻⁷¹ Más de 20% de los pacientes sin confirmación de metaplasia intestinal por endoscopia con biopsias sistemáticas muestran metaplasia intestinal en endoscopias ulteriores^{44,71} debido a un error en el muestreo o el desarrollo ínterin de metaplasia intestinal después del primer examen. El grupo acordó que los clínicos deben considerar una endoscopia repetida con biopsias sistemáticas en pacientes con longitudes sustanciales de recubrimiento columnar en el esófago distal sin metaplasia intestinal confirmada en las biopsias iniciales, pero las especificaciones en cuanto al tiempo y frecuencia de la endoscopia de seguimiento no fueron discutidas. Sin embargo, hubo una variación amplia en los votos entre los miembros del taller sobre este enunciado, reflejando su incertidumbre y la necesidad de más estudios en este tópico.

ESÓFAGO DE BARRETT: ESCRUTINIO

Uno de los fines de un programa de escrutinio debe ser detectar neoplasia o lesiones en riesgo de desarrollar neoplasia, permitiendo la intervención o vigilancia que lleve a mejorar los resultados tales como disminuir la incidencia de cáncer o de muertes por cáncer. Las guías recientes que apoyan el escrutinio para EB⁴ han sido

aprobadas por otras sociedades de gastroenterología y son frecuentemente aplicadas en la práctica clínica. Sin embargo, hay desacuerdo con estas guías, ya que no tratan temas importantes sobre el quién, el cómo y qué tan frecuentemente deben realizar el escrutinio, y más importante aún, el por qué llevar a cabo escrutinio para EB.⁷²

La prevalencia de EB puede ser relativamente alta en la población general, pero la mayoría de las personas siguen sin diagnóstico, como es deducido de estudios de autopsia.^{73,74} Los estudios recientes de pacientes referidos para sigmoidoscopia o colonoscopia de escrutinio que permitieron una endoscopia superior demostraron EB en 10-25%.^{75,76} Se cree que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tienen mayor riesgo para el desarrollo de EB,⁷⁷⁻⁷⁹ y la prevalencia de EB es mayor en hombres blancos, surgiendo la pregunta de si el escrutinio debe ser restringido a este subgrupo de alto riesgo.⁸⁰ La información reciente sugiere que el riesgo de displasia aumenta 3.3% por año en pacientes con EB, lo cual sugiere que el riesgo significativo de lesiones neoplásicas clínicamente importantes en Barrett ocurren más tardíamente en la vida.⁸¹ Esta información sugiere la posibilidad de que el escrutinio puede ser diferido hasta cierta edad (ej., 50 años o mayor).

Una última pregunta es si el escrutinio para EB es costo-efectivo y si mejorará los resultados relacionados con la salud. El escrutinio implica que los pacientes con EB entrarán en programas de vigilancia para la detección de neoplasia. Aunque la información de dos cohortes grandes indican que la incidencia de cáncer en EB es sólo de 0.4-0.5%/año,⁸² la información conjunta de grandes programas de vigilancia de EB en los Estados Unidos indica que la incidencia combinada de cáncer y de displasia de alto grado es 1.3%/año.⁸³ Dependiendo de la historia natural de la displasia de alto grado, estos datos sugieren que el escrutinio y vigilancia subsecuente pudieran no ser costo-efectivos.⁸⁴⁻⁸⁶

Enunciado 11: el escrutinio endoscópico para EB y displasia ha mostrado mejorar la mortalidad por adenocarcinoma esofágico

El grupo revisó las preocupaciones teóricas sustanciales que subestiman el escrutinio para EB y detección de neoplasia en la población general con síntomas de reflujo. Entre éstas se encuentra la alta prevalencia de síntomas de reflujo⁸⁷ y la baja incidencia de neoplasia,⁴ y los relativamente altos costos de la endoscopia. Algunos autores han mostrado que los

sujetos con EB tienen la misma expectativa de vida ajustada a la edad que los grupos de comparación no afectados o la población general y no se ha documentado una disminución en la mortalidad relacionada con enfermedad en los que están siendo sometidos a vigilancia.⁸⁸⁻⁹⁰ Aún más, los estudios demostraron que hasta 40% de los pacientes con adenocarcinoma esofágico no experimentan los frecuentes síntomas por reflujo y por ende no serían detectados en programas de escrutinio dirigidos a pacientes sólo con síntomas de reflujo.^{12,91,92} El consenso de los miembros del taller fue que el escrutinio para EB y displasia no ha demostrado mejorar la mortalidad por adenocarcinoma esofágico.

Enunciado 12: el escrutinio endoscópico para EB y displasia ha demostrado ser costo efectivo

El grupo discutió los pocos estudios clínicos que muestran utilidad costo-beneficio del escrutinio para EB y displasia. Un análisis retrospectivo de un estudio sueco de casos controlados estimó el número de endoscopias necesarias para identificar pacientes con adenocarcinoma esofágico o del cardias entre pacientes con varios factores de riesgo para neoplasia.⁹³ Debido a que el riesgo relativo de adenocarcinoma esofágico es bajo en el subgrupo con síntomas de reflujo intenso y obesidad, se concluyó que el escrutinio no estaba justificado entre la población general con síntomas de reflujo.

Los resultados de varios modelos matemáticos que evalúan el costo-beneficio y el costo de utilidad del escrutinio endoscópico en sujetos con ERGE para EB y neoplasia fueron evaluados. Un modelo reciente demostró que el escrutinio de hombres de más de 50 años de edad con síntomas por ERGE podría ser costo-efectivo si se cumplían ciertas suposiciones sobre la prevalencia de la enfermedad y su utilidad.⁹⁴ Este estudio demostró que una sola endoscopia de escrutinio tenía un índice de costo efectividad de \$10,000 por año de vida ajustado a la calidad de sobrevivencia adicional obtenido si se llevaran a cabo endoscopias de seguimiento sólo en pacientes con EB con displasia. De igual manera, un modelo por Soni y cols. encontró que, bajo ciertas suposiciones (que pueden ser difíciles de cumplir), un examen de escrutinio único podría ser costo-efectivo comparado a no tener escrutinio, resultando en un costo de \$24,700 por año de vida adicional.⁹⁵ Aunque estos prometedores modelos son útiles para la generación de hipótesis, la mayoría del grupo consideró que, en ausencia de estudios clínicos definitivos, este enunciado debe ser rechazado.

Enunciado 13: el escrutinio endoscópico de rutina para la detección de EB debe ser recomendado para todos los adultos ≥ 50 años de edad

La discusión para el enunciado previo enfatizó la falta de información sobre la prevalencia e historia natural del EB en la población general. Si el EB es altamente prevalente en población asintomática, el riesgo de progresión a adenocarcinoma esofágico en estas poblaciones debe ser baja, dado el bajo número absoluto de casos de este cáncer.⁷² El escrutinio endoscópico de la población asintomática para EB sólo debe ser considerado si existen medios para identificar subgrupos de pacientes a través de estratificación de riesgo que tengan una mayor prevalencia de EB o un mayor riesgo de progresión neoplásica. Algunos estudios recientes demuestran que la prevalencia de EB en ciertas cohortes asintomáticas puede ser más alta de lo que se pensaba.^{74,75} De todas maneras el grupo fue unánime en que el escrutinio de adultos de 50 años no seleccionados para EB no debe ser llevado a cabo.

Enunciado 14: un grupo de alto riesgo para el desarrollo de EB puede ser identificado

Se han identificado múltiples factores de riesgo para EB. Éstos incluyen una duración más larga y mayor frecuencia de síntomas de ERGE, sexo masculino y raza blanca.^{90,96-99} En algunos estudios se ha encontrado que el uso de tabaco o alcohol y la obesidad son factores de riesgo.⁹⁷ Se ha demostrado que la hernia hiatal es un factor de riesgo y el tamaño de la hernia se correlaciona con la longitud del EB.^{97,98,100} Hubo un consenso grupal casi unánime de que, en la población general, se puede identificar un subgrupo de pacientes con riesgo alto para EB.

Enunciado 15: este grupo se beneficiará de la endoscopia de escrutinio (ver enunciado 14)

Tal y como se discutió en las declaraciones 11, 12 y 13, existe controversia sobre si el escrutinio para EB será benéfico aun en subgrupos de alto riesgo. Debido a la presencia de preguntas sin contestar en cuanto a la estratificación de riesgo óptimo para identificar grupos de alto riesgo, el costo-beneficio del escrutinio y la falta de beneficio probado de la vigilancia endoscópica en pacientes en los que se identifica EB, la mayoría del grupo rechazó la opinión de que cualquier grupo identificado se beneficiará de la endoscopia de escrutinio.

Enunciado 16: el escrutinio endoscópico para EB y displasia debe llevarse a cabo en todos los adultos ≥ 50 años de edad con agruras

Aproximadamente uno de cada cinco adultos padece agruras por lo menos una vez por semana, de los cuales 5% tienen EB. Sin embargo, 40% o más de los pacientes con adenocarcinoma esofágico tiene síntomas mínimos de reflujo o no los tienen.¹² Entonces, el grupo se dio cuenta que la cantidad de pacientes con EB en riesgo para carcinoma esofágico *sin síntomas de reflujo* puede ser tan grande como el que padece agruras y la evidencia actual no apoya el escrutinio endoscópico para EB en todos los adultos ≥ 50 años de edad con agruras.

Cuando son considerados los potenciales beneficios del escrutinio endoscópico de una vez para EB en pacientes con síntomas de agruras de larga evolución, el grupo creyó necesario que se deben evaluar las consecuencias deletéreas del escrutinio. La presencia de esofagitis erosiva al momento del escrutinio puede enmascarar un EB subyacente y las biopsias cercanas a las áreas erosionadas pueden llevar al sobrediagnóstico de displasia. Los miembros del grupo consideraron que el potencial impacto de diagnósticos falsos-positivos de EB con generación de ansiedad en el paciente, exámenes de seguimiento innecesarios y dificultad para obtener seguros de vida y de otros tipos son daños no intencionados del escrutinio que deben ser tomados en cuenta.

Enunciado 17: el escrutinio endoscópico para EB y displasia debe llevarse a cabo en todos los adultos de ≥ 50 años de edad con $\geq 5-10$ años con agruras

El enunciado previo agrega duración de las agruras a la pregunta sobre escrutinio. Hay evidencia de que la duración de las agruras aumenta la probabilidad de encontrar EB.⁷⁹ Sin embargo, la mayoría del grupo creyó que recomendar la endoscopia de escrutinio dependiente de la duración de las agruras no podía ser justificada, basado en la información disponible.

Enunciado 18: el escrutinio endoscópico para EB y displasia debe ser llevado a cabo en todas las personas de raza blanca ≥ 50 años de edad con $\geq 5-10$ años con agruras

Basado en la información del U.S. Census Bureau (Departamento de Censos de E.U.A), las personas de raza blanca son 75% de los residentes de los Estados Unidos –aproximadamente 45 millones de raza caucási-

ca mayores de 50 años.¹⁰² La incidencia anual de adenocarcinoma esofágico asociado a EB en habitantes de raza blanca es de aproximadamente 5 por 100,000, lo que ocurre predominantemente en hombres.² Aunque se ha tomado muy en cuenta el hecho de que la incidencia de adenocarcinoma esofágico está aumentada en hombres de raza blanca, existen otros cánceres gastrointestinales en otros grupos étnicos en los Estados Unidos para los cuales la incidencia es mucho mayor: el cáncer esofágico escamoso en habitantes de raza negra es de aproximadamente 10 por 100,000 y el cáncer gástrico en asiáticos en E.U.A es de 14 por 100,000.² Otras discusiones fueron similares a las de las declaraciones 14-17. La mayoría creyó que existía evidencia justa para rechazar esta proposición, principalmente, que la estratificación adicional de personas de raza blanca con agruras no podía ser justificada basado en la información disponible.

Enunciado 19: la endoscopia estándar con biopsia es actualmente el medio más confiables de establecer un diagnóstico de EB

Con el propósito de establecer un escrutinio sobre el EB, el grupo aceptó de manera unánime este enunciado, aunque está seguro que hay limitaciones en las técnicas actuales de endoscopia y biopsia para el diagnóstico de EB¹⁰³ (ver también enunciado 5).

Enunciado 20: la endoscopia de bajo calibre sin sedación y con biopsia es un abordaje alternativo para escrutinio de EB

El grupo sabe que la endoscopia superior sin sedación cuando se utiliza un instrumento de pequeño calibre es factible, aceptable y adecuada comparada con la endoscopia convencional con sedación^{104,105} y ofrece ventajas potenciales de la disminución de las complicaciones y costos. Sin embargo, existe información limitada sobre la endoscopia sin sedación para la evaluación de EB y no hay estudios que examinen su utilidad en escrutinio. Aún más, el grupo discutió en detalle si la endoscopia sin sedación podrá contar con la aceptación de pacientes en los Estados Unidos, dada la preferencia cultural de la sedación y la aceptación y tolerabilidad variable de la endoscopia sin sedación en ensayos publicados. Aunque hay pocas evidencias para comparar la endoscopia de pequeño calibre sin sedación con la endoscopia convencional para el diagnóstico de EB, el grupo aceptó el enunciado de que esta

técnica era un abordaje alternativo aceptable para el escrutinio de EB.

Enunciado 21: los resultados de métodos no endoscópicos de diagnóstico como la citología con cepillo o con globo tienen valor probado en el escrutinio de EB

Casi todos los miembros del taller dieron a conocer que los métodos no endoscópicos actuales no tienen valor probado en el escrutinio de EB. Dada la "aceptación" previa por el taller de que el EB requiere alteraciones tanto endoscópicas como histológicas para un diagnóstico adecuado (ver enunciado 4), los métodos no endoscópicos tienen una limitación fundamental como pruebas diagnósticas para EB, ya que la mayoría no permiten la visualización del esófago. Hasta la fecha ningún estudio ha evaluado la utilidad de técnicas no endoscópicas como la citología con globo o con cepillo en el escrutinio de EB. Los estudios de instrumentos no endoscópicos en la *vigilancia* de pacientes con EB sugiere que arrojan una cantidad razonable de células columnares, pero el aporte de células caliciformes es sólo de 33-67%.^{106,107}

ESÓFAGO DE BARRETT: VIGILANCIA

La vigilancia endoscópica para pacientes con EB es recomendada para identificar neoplasias curables y está basada en varias suposiciones: 1) En ausencia de vigilancia, los pacientes con EB tienen una sobrevida disminuida debido a muertes por adenocarcinoma esofágico; 2) La vigilancia de pacientes con EB detecta de manera confiable neoplasia curable (displasia o cáncer temprano); y 3) El tratamiento de neoplasia esofágica detectada por la vigilancia prolonga la sobrevida. Existe poca evidencia de que el EB disminuye la sobrevida y los estudios no han encontrado una diferencia en la sobrevida global entre pacientes con EB comparado con individuos combinados apropiadamente en la población general.⁸⁸ Estos estudios estaban compuestos predominantemente de pacientes mayores que pudieron haber muerto de enfermedades comórbidas antes de perecer por un adenocarcinoma esofágico no diagnosticado,^{89,108} y es posible que un estudio a largo plazo de pacientes más jóvenes con EB muestre una reducción en la expectativa de vida. Es controversial si el tratamiento de neoplasias esofágicas detectadas por vigilancia resulta en una sobrevida prolongada.⁸³ Nuevamente, estudios retrospectivos han mostrado que los cánceres esofágicos detecta-

dos en pacientes con EB que están siendo sometidos a vigilancia endoscópica están asociados con una mayor sobrevivida que los que son diagnosticados durante la evaluación de síntomas de cáncer, pero estos estudios son susceptibles a varios sesgos que pueden inflar los beneficios aparentes de la vigilancia.¹⁰⁹⁻¹¹² Los investigadores han usado modelos de costo-efectividad asistidos por computadora para estimar los costos y beneficios relativos de varias estrategias de vigilancia en pacientes con EB. Tales modelos proporcionan un rango de resultados probables que varían de acuerdo con cambios en suposiciones basales y proporcionan comparaciones de los costos al sistema de cuidado de la salud y a los que la proporcionan para las diferencias longitud y calidad de vida alcanzada con varias estrategias de vigilancia.

Enunciado 22: se ha demostrado que la vigilancia endoscópica en pacientes con EB prolonga la sobrevivida

Existió mucha discusión sobre las series de casos y estudios basados en población actualmente disponibles y los sesgos potenciales en sus resultados. El grupo aceptó que no hay estudios al azar prospectivos que hayan probado la eficacia de la vigilancia en la prevención de adenocarcinoma esofágico o sus muertes relacionadas con el cáncer en pacientes con EB. Sin embargo, existen algunos estudios no controlados que sugieren que, entre pacientes con adenocarcinoma esofágico, la sobrevivida es mayor en los que habían sido sometidos a vigilancia endoscópica.^{83,112,114} Los resultados de estos estudios pueden haber estado influenciados por sesgos en la selección, en tiempo, de conducción y de longitud.¹¹⁵ Debido a que los pacientes no fueron asignados prospectivamente a diferentes estrategias de seguimiento, los pacientes con un pronóstico bueno o pobre pudieron haber sido asignados equivocadamente a seguimiento con y sin vigilancia endoscópica, respectivamente (*sesgo de selección*). La aparente mayor sobrevivida en adenocarcinoma esofágico en pacientes sometidos a vigilancia endoscópica puede reflejar una detección más temprana de un cáncer incurable en la etapa preclínica sin una verdadera mejoría en la longitud de la sobrevivida global o cambio en la historia natural (*sesgo de conducción*). Los pacientes con cánceres de crecimiento lento tienden a tener una sobrevivida más larga, independientemente del beneficio aportado por programas de vigilancia (*sesgo de longitud*). Otros estudios han sugerido que sólo una minoría de pacientes con EB está dispuesta o es capaz de ingresar a un programa de vigilancia y que la mayo-

ría de tales pacientes muere por causas diferentes al adenocarcinoma esofágico.^{108,110}

En vista de los potenciales sesgos en los estudios publicados y la falta de ensayos al azar prospectivos, la mitad del panel dudaba asignarle a la evidencia publicada mucho crédito y por ende rechazó el enunciado. A pesar de las inherentes limitaciones de la información disponible, la otra mitad de los participantes del taller está segura que los pacientes detectados con adenocarcinoma esofágico enlistados en programas de vigilancia endoscópica parecían haber tenido un mejor resultado que los que no fueron enlistados y por ende aceptaron el enunciado.

Enunciado 23: la vigilancia endoscópica en pacientes con EB seleccionados puede ser costo-efectiva

El calificar la naturaleza de la evidencia no es aplicable para este enunciado, ya que toda la evidencia está basada en modelos de decisión económica más que en ensayos clínicos. Aunque estos modelos fueron bien construidos, se adhirieron a diferentes estándares que los aplicables a ensayos clínicos. El panel consideró que la vigilancia de todos los pacientes con EB en general no es costo-efectiva. Sin embargo, es importante enfatizar dos advertencias que fueron incorporadas a este enunciado: “pacientes seleccionados” y “puede ser.” La costo-efectividad de la vigilancia ha sido analizada en por lo menos cuatro estudios publicados utilizando modelos matemáticos y fueron discutidos en detalle. En todos los estudios se ha mostrado que todos los parámetros clave influyen sobre la costo-efectividad.^{84,94,113,116} el costo y la frecuencia de la vigilancia endoscópica, la sensibilidad y especificidad de la endoscopia para la detección de neoplasia, la incidencia de neoplasia y el impacto de la terapia quirúrgica (o alternativa) para neoplasia asociada a EB sobre la mortalidad y la calidad de vida relacionada con la salud. Aunque estos análisis económicos llegaron a relativamente diferentes conclusiones, todos indican que una vigilancia endoscópica altamente sensible seguida de una intervención eficaz en un grupo selecto de pacientes caracterizados por un alto riesgo de cáncer *puede* ser costo-efectiva.

Enunciado 24: la vigilancia endoscópica detecta neoplasia curable en pacientes con EB

Entre los pacientes con EB que son sometidos a vigilancia que desarrollan adenocarcinoma, la etapa del cáncer parece ser menos avanzada que entre los pacientes

que desarrollan adenocarcinoma en ausencia de vigilancia.^{83,112,114} Estos resultados indican que la vigilancia puede detectar cáncer esofágico en una etapa más temprana, pero no previene su ocurrencia en total. Existió acuerdo unánime entre los miembros del taller sobre este enunciado.

Enunciado 25: la vigilancia endoscópica debe estar limitada a pacientes con EB con displasia

Los miembros del taller reconocieron que sólo una pequeña fracción de pacientes con EB sin displasia progresa a cáncer. Sin embargo, la mayoría rechazó este enunciado en vista de los datos de muchos pacientes que si progresan a cáncer lo hacen después de las endoscopias iniciales que no muestran displasia. Más de 20% de los cánceres reportados en estudios prospectivos de vigilancia surgen en pacientes en los cuales no se detectó la displasia en la endoscopia inicial.^{49,67,68,117-120} Si los pacientes sin displasia de alto grado, los cuales frecuentemente son referidos para intervención más que ingresados para vigilancia, son excluidos, hasta 60% de los cánceres surgen en pacientes sin displasia en su primera endoscopia. Aún más, la interpretación de displasia es altamente operador-dependiente (ver enunciado 2).²⁷

Enunciado 26: los pacientes con EB de segmento corto y de segmento largo deben tener la misma vigilancia endoscópica

Aunque los estudios prospectivos y retrospectivos de caso control han mostrado una tendencia a un aumento de riesgo de cáncer con segmentos más largos de EB, no parece existir un incremento marcado en la incidencia de cáncer por arriba de una longitud en particular (ver enunciado 6).^{48,50,121,122} Por ende, la mayoría de los miembros del taller consideró que la división del EB en segmentos corto y largo era artificial y no debe ser usado para guiar decisiones sobre la endoscopia de vigilancia. El tiempo y frecuencia de la endoscopia de vigilancia, sin embargo, no fueron discutidos por el taller.

Enunciado 27: la endoscopia con múltiples biopsias sistemáticas es necesaria para la detección de displasia o adenocarcinoma para la vigilancia de EB

El grupo aceptó de manera unánime el previo enunciado. La distribución de displasia y de cáncer es usualmente en parches en EB.¹²³⁻¹²⁵ Un protocolo de biopsia

sistémica de cuatro cuadrantes, 2 cm usando fórceps grandes de biopsia se basa en la opinión experta,⁴ aunque algunos estudios prospectivos han sugerido que puede detectar displasia de alto grado en la endoscopia basal en muchos pacientes que progresan a cáncer en un periodo de cinco años.^{117,126} En pacientes con displasia de alto grado, un protocolo de cuatro cuadrantes, 2 cm puede no encontrar cánceres coexistentes.^{112,123,127,128} La detección de cánceres tempranos en pacientes con displasia de alto grado conocida requiere la toma de un gran número de muestras de biopsias al usar un protocolo de cuatro cuadrantes, 1 cm.¹²⁸

Enunciado 28: el uso de citometría de flujo o biomarcadores (como mutaciones p53 y p16) es promovedor y amerita investigación clínica ulterior

Aunque el EB es el único precursor conocido de adenocarcinoma esofágico, la mayoría de los pacientes con EB no desarrolla cáncer.^{85,99,108,129-131} La identificación de un subgrupo de EB con riesgo incrementado podría mejorar de manera importante la eficacia y la costo-efectividad de la vigilancia endoscópica. El grupo consideró que la evidencia disponible para la citometría de flujo y evaluación molecular de p16 y p53 era prometedora y ameritaba mayor investigación clínica. La citometría de flujo (tetraploidia, aneuploidia), p16 (metización, mutación y pérdida de la heterocigocidad o LOH) y p53 (mutación, LOH) han sido evaluadas en estudios prospectivos al utilizar el cáncer como resultado.^{117,132-134} En el estudio más grande, la citometría de flujo identificó subgrupos de bajo y alto riesgo con 0% y 28% incidencias cumulativas de cáncer a cinco años, respectivamente.¹¹⁷ El uso de inmunohistoquímica p53 como un subrogado para mutaciones p53 no parece estar garantizado, basado en evidencia existente de que tiene un tercio de índice de falsos negativos para detectar mutaciones p53.^{135,136} Un estudio de caso control reciente reportó que casi dos tercios de los cánceres surgen en pacientes cuya inmunotinción p53 era negativa.¹³⁷ Sin embargo, cuando se evalúan por métodos moleculares, los genotipos p16 y p53 muestran promesa y ameritan mayor investigación clínica.

Enunciado 29: la distinción entre displasia de alto grado focal y difusa en EB tiene implicaciones clínicas importantes

En un estudio único, la displasia de alto grado "focal" se definió como el hallazgo de displasia de alto gra-

do en menos de cinco criptas mucosas en una muestra de biopsia única.¹³⁸ En el seguimiento, los pacientes con displasia de alto grado focal demostraron una sobrevida más larga que los pacientes con displasia de alto grado difusa, aunque estos hallazgos no son apoyados por otro estudio retrospectivo.¹³⁹ Entonces, todos los participantes expresaron ya sea un apoyo leve o discrepancia leve con este enunciado. El grupo, sin embargo, enfatizó que la entidad de displasia de alto grado focal definida previamente debe contrastar con la displasia de alto grado en presencia de nódulo esofágico visible. Se reconoció que esto se asociaba a un riesgo significativo de cáncer invasivo y debe ser abordado de manera diferente.¹⁴⁰

Enunciado 30: después de la cirugía antirreflujo, los pacientes con EB deben tener la misma vigilancia endoscópica que los pacientes tratados médicamente

Los miembros del taller coincidieron en que existe buena evidencia para apoyar el previo enunciado. Después de la cirugía antirreflujo, una proporción variable de pacientes (1-5%) con EB pueden progresar a displasia de alto grado o carcinoma.^{129,141-145} Debido a que la cirugía antirreflujo no garantiza protección del futuro desarrollo de adenocarcinoma esofágico con EB, los miembros del taller acordaron de manera unánime que los pacientes con EB tratados quirúrgicamente deben tener la misma estrategia de vigilancia que los pacientes tratados médicamente, a pesar del resultado de la cirugía.

Enunciado 31: la vigilancia endoscópica intensiva es una estrategia apropiada en un subgrupo de pacientes con displasia de alto grado en EB

En series de casos, el resultado de pacientes que han sido sometidos a esofagectomía para cáncer temprano es similar a los de displasia de alto grado que no son sometidos a resección. Sin embargo, en cada serie, por lo menos un paciente (3-25% de los pacientes) de los que ingresaron al ensayo sin cáncer incurable desarrollaron cáncer incurable durante el protocolo.^{119,126,128} El riesgo de desarrollar cáncer incurable con vigilancia endoscópica intensiva debe ser pesado contra la alta tasa de mortalidad quirúrgica por esofagectomía en esta población, la cual puede ser >15% en centros de volumen bajo.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ El panel apoyó el enunciado de que la vigilancia intensiva con múltiples biopsias sistemáticas puede ser apropiada en pacientes seleccionados, reconociendo que la historia natural de la displasia de alto grado

puede ser variable y que los cánceres pueden no ser vistos cuando se emplea esta estrategia. Esto sugiere la necesidad de una discusión cuidadosa tanto con el paciente como el cirujano de esófago antes de proseguir con una estrategia de vigilancia en pacientes con displasia de alto grado.

ESÓFAGO DE BARRETT: TRATAMIENTO

La esofagitis por reflujo es frecuentemente grave en pacientes con EB, especialmente los que tienen segmentos más largos. La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) una o dos veces al día es efectiva en el tratamiento de síntomas inducidos por reflujo y esofagitis en pacientes con EB, pero hay falta de investigación sistemática del uso óptimo de la terapia con IBP.¹⁵⁰ Se hipotetiza que la normalización de la exposición del esófago al ácido con un IBP intensivo reducirá la progresión a displasia de alto grado o a adenocarcinoma removiendo el irritante de la mucosa. Esta hipótesis intuitivamente llamativa ha ganado plausibilidad de estudios de incubación *in vitro* hechos a muestras de biopsias tomadas de metaplasia columnar esofágica.¹⁵¹

Existen reportes limitados sobre los resultados después la cirugía antirreflujo convencional en paciente con EB. Algunos centros han reportado un excelente control de los síntomas relacionados con reflujo y esofagitis después de la cirugía laparoscópica,^{152,153} pero otros han reportado altas tasas de falla para cirugía laparoscópica¹⁵⁴ y abierta¹⁴² antirreflujo a los 10 años de seguimiento. Algunas autoridades han dicho que la cirugía antirreflujo es protectora en contra del desarrollo de adenocarcinoma en pacientes con EB.^{155,156} Aunque es biológicamente plausible que una reducción mayor del reflujo esofágico podría prevenir el desarrollo de adenocarcinoma en EB, existe poca información de resultados clínicos sobre el impacto de la cirugía antirreflujo sobre el riesgo de adenocarcinoma.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Es una proposición razonable que la ablación o resección de la metaplasia intestinal esofágica que es seguida por reemplazo con epitelio escamoso puede llevar a una reducción del riesgo de adenocarcinoma esofágica. La mortalidad y morbilidad de la ablación mucosa no han sido definidas adecuadamente y se deben tomar en cuenta en la evaluación del riesgo-beneficio para determinar la propiedad de estas terapias ablativas.¹⁵⁸

La terapia farmacológica quimiopreventiva es una opción rápidamente emergente para reducir el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico en EB. Comparada con otras estrategias de manejo, la quimiopre-

vención puede ser menos costosa, más aceptable para los pacientes y con menos morbilidad. La reciente revisión de datos¹⁵⁹ indica que la quimioprevención puede ser el abordaje más prometedor para la reducción del riesgo de adenocarcinoma.^{159,160}

Enunciado 32: la terapia supresora de ácido ha demostrado que mejora los síntomas y que cura y previene la recaída de esofagitis erosiva en pacientes con EB

Hay pocos estudios en los cuales se ha evaluado la eficacia a corto plazo de la terapia con IBP específicamente en pacientes con EB.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ La evidencia indirecta sugiere que la tasa de mejoría de síntomas y cura de esofagitis en respuesta a la supresión de ácido en pacientes con EB es similar a la de pacientes con esofagitis grados C y D de Los Angeles, pero inferior a pacientes con esofagitis grados A y B. El panel discutió unos cuantos estudios sobre el mantenimiento a largo plazo con IBP en pacientes con EB.¹⁵⁰⁻¹⁶¹ La mayoría de los estudios disponibles son pequeños y se han enfocado en temas diferentes a los de la mejoría de síntomas y cura de esofagitis (ej., regresión de la metaplasia columnar). Sin embargo, todos los miembros sintieron que los datos disponibles indican que la terapia a largo plazo con IBP es efectiva en pacientes con EB.¹⁶¹⁻¹⁶⁵

Enunciado 33: los pacientes con EB de segmento largo (≥ 3 cm circunferencialmente) tienen niveles altos de exposición esofágica nocturna a ácido

El taller aceptó de manera unánime el previo enunciado. En múltiples series de casos, los pacientes con EB de segmento largo estudiados con monitorización de pH de 24 horas han documentado un incremento en la exposición a ácido tanto nocturno como diurno.^{166,167} En un estudio inicial, los pacientes con enfermedad por reflujo complicada tenían altos niveles de reflujo nocturno, con un pH esofágico de < 4 durante 35.6% del tiempo comparado con sólo 5.2% en pacientes con enfermedad por reflujo no complicada.¹⁶⁶ Estudios subsecuentes enfocados al reflujo nocturno encontraron resultados similares.^{44,167,168} Un ensayo prospectivo no al azar de tratamiento reciente encontró que los pacientes con EB con niveles persistentemente altos de reflujo ácido a pesar de terapia con omeprazole dos veces al día tenían mayor probabilidad de tener reflujo ácido nocturno más que diurno.¹⁶⁸ El papel de los antagonistas de receptores H2 en el avance del ácido nocturno no fue discutido.

Enunciado 34: estos pacientes deben ser tratados con terapia con IBP dos veces al día (ver enunciado 33)

La terapia con IBP dos veces al día puede ser recomendada para pacientes con EB que no responden clínicamente a la terapia una vez al día. No se presentó información, sin embargo, que apoyara el enunciado de que todos los pacientes con EB deben ser tratados de manera rutinaria con terapia de doble dosis.¹⁵⁰ Aunque está establecido que los pacientes con EB con terapia con IBP frecuentemente tienen niveles alterados continuos de reflujo gastroesofágico en ausencia de síntomas,^{168,169} no hay estudios que proporcionen evidencia de que el aumento de la terapia con IBP proporcione beneficios para la prevención de adenocarcinoma esofágico (ver enunciado 35).

Enunciado 35: la normalización de la exposición esofágica a ácido por supresión ácida reduce el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico

El grupo reconoció que no hay datos clínicos que indiquen que la normalización de la exposición esofágica al ácido por supresión ácida reduce el riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico en pacientes con EB. Las observaciones de que la regresión parcial de la mucosa metaplásica pueda ser inducida por supresión del reflujo de ácido (y bilis) ya sea con IBP o con cirugía antirreflujo proporciona alguna posibilidad para la noción de que los IBP pueden ser capaces de reducir el riesgo de cáncer.^{141,143,163-165} A plazo más corto, los marcadores intermedios de muestras de biopsia de pacientes con EB en quienes el pH intraesofágico había sido normalizado con terapia con IBP mostraron disminución en la proliferación celular y mejoría en la diferenciación.¹⁵¹ En contraste, la supresión ácida incompleta puede permitir episodios cortos de reflujo ácido que pueden llevar a cambios epiteliales y puede seleccionar para células pobremente diferenciadas con un aumento en el potencial de diferenciación.¹⁵¹ La evidencia preliminar de cultivos de tejido *in vitro* demuestra que la atenuación de ácido revierte estos marcadores subrogados a corto plazo. La mayoría de los miembros del taller consideró que, en ausencia de datos clínicos, el enunciado debe ser rechazado.

Enunciado 36: los estudios epidemiológicos muestran una disminución significativa en el desarrollo de adenocarcinoma esofágico en usuarios de aspirina/AINE

Los miembros del taller coincidieron de manera unánime en este enunciado en que los inhibidores COX-2 no selectivos tales como la aspirina y los AINES están asociados con una disminución en la incidencia de adenocarcinoma esofágico.^{159,160} Un metaanálisis reciente de estudios de cohorte previos fue discutido, el cual mostró que aun el uso infrecuente de aspirina implicaba una reducción significativa del riesgo en el desarrollo de cáncer esofágico.¹⁵⁹ La COX-2 está implicada en la adaptación epitelial en mucosa dañada o inflamada,¹⁷⁰ y su expresión aumentó de manera serial a lo largo de la secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma.¹⁷¹⁻¹⁷³ Comparado con mucosa de EB sin displasia, la sobreexpresión de la expresión de COX-2 está ligeramente aumentada en la displasia de bajo grado, pero está incrementada varias veces en displasia de alto grado.¹⁷¹

Enunciado 37: el uso de terapia con aspirina/AINES como agente quimiopreventivo para disminuir el riesgo en pacientes con EB es prometedor, pero de valor no comprobado

La quimiopreención al utilizar aspirina (ASA) AINES puede ser una estrategia efectiva para reducir el riesgo de cáncer en pacientes con EB; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios controlados al azar para confirmar su eficacia. Algunos miembros notaron que la quimiopreención puede ser una estrategia alternativa viable a la vigilancia endoscópica en pacientes con condiciones comórbidas serias (ej., enfermedad cardiaca isquémica, diabetes y otras). Dados los potenciales beneficios quimiopreventivos de estos agentes ampliamente usados, los miembros del taller están de acuerdo en que hay una necesidad inmediata de ensayos controlados al azar que evalúen su beneficio en pacientes con EB de bajo y alto riesgos.

Enunciado 38: entre los pacientes con EB, el control reportado a corto y largo plazos de los síntomas de reflujo después de la cirugía antirreflujo varía ampliamente

Los resultados a largo plazo publicados de la cirugía antirreflujo en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico son de centros con un especial interés y experiencia en esta enfermedad, pero existen^{142,152,154} datos limitados de resultados de hospitales comunitarios.¹⁷⁴ Entre los pacientes con EB, los resultados reportados a mediano y largo plazos de la cirugía antirreflujo son controversiales; algunos centros reportan resultados

inferiores en EB, mientras que otros¹⁴² no encontraron diferencia en resultados entre pacientes con reflujo con y sin EB.^{153,154,175,176} Las razones para estas discrepancias no son evidentes, pero pueden deberse a la selección de pacientes, tipo de cirugía llevada a cabo o factores tales como un esófago acortado o tamaño de la hernia hiatal. El taller específicamente notó que el rigor de la evaluación de los resultados varía sustancialmente entre los estudios, algunos de ellos usan variables de resultados objetivas e instrumentos validados y otros se basan en respuesta de síntomas. Esto hace que una comparación detallada entre estudios sea difícil.

Enunciado 39: en pacientes con EB, la cirugía antirreflujo no ha probado tener un mayor efecto protector en contra del desarrollo de adenocarcinoma esofágico

Los miembros del taller apoyaron de manera unánime el previa enunciado. Los reportes de casos, series de casos y estudios de cohorte muestran una incidencia variable de cáncer en pacientes con EB después de la cirugía antirreflujo.^{129,141,142} Un estudio epidemiológico grande, basado en población no mostró una reducción en la incidencia de adenocarcinoma esofágico o del cardias en pacientes con ERGE después de la cirugía antirreflujo.¹⁷⁷ En otras series, pocos pacientes con EB han desarrollado displasia de alto grado y/o adenocarcinoma invasivo > 5 años después de una cirugía antirreflujo.^{141,154} A pesar de los resultados favorables reportados en algunas series, la progresión a displasia y cáncer sí ocurre en pacientes con EB sometidos a cirugía antirreflujo (ver enunciado 30).

Enunciado 40: la ablación mucosa en conjunto con una supresión de ácido intensiva o cirugía antirreflujo llevan a un reemplazo parcial o completo del epitelio columnar metaplásico por mucosa escamosa mucosa

Muchos estudios no controlados demuestran que la terapia ablativa endoscópica, combinada ya sea con inhibición ácida o con cirugía de funduplicación, puede resultar en la reepitelización escamosa de la mucosa de Barrett. La reepitelización fue mostrada por primera vez en estudios en que se usó terapia con láser argón o coagulación multipolar en conjunto con terapia con IBP para inducir supresión ácida.^{178,179} Se han demostrado resultados similares en donde se usó terapia fotodinámica, coagulación con argón plasma o terapia con láser

Nd:YAG.¹⁸⁰⁻¹⁸⁴ La funduplicación también ha sido utilizada para disminuir el ácido en conjunto con terapia con láser Nd:YAG o coagulación argón plasma en estudios prospectivos.^{184,185} Los resultados de un pequeño ensayo europeo prospectivo, al azar, ciego, en el que se usó terapia fotodinámica demostró que la reepitelización escamosa requiere de daño previo de la mucosa columnar, proporcionando evidencia nivel 1 que apoya este enunciado.¹⁸⁶

Enunciado 41: la ablación mucosa con supresión ácida intensiva o cirugía antirreflujo previene adenocarcinoma en pacientes con EB sin displasia

No existen estudios en pacientes con EB sin displasia que hayan evaluado el punto final de la prevención de cáncer. Los puntos primarios de los estudios de ablación mucosa han sido de regresión de longitud o de área de superficie de mucosa con EB.^{187,188} Por lo tanto, no hay evidencia directa para sugerir que existe una reducción del riesgo de cáncer en estos pacientes después de la terapia de ablación mucosa. Parece existir una correlación entre la longitud del EB y el riesgo de cáncer,^{48,50,69} pero el grupo concluyó que no hay evidencia de que la ablación mucosa que resulte en una reducción de longitud y/o área de superficie resulte en una disminución en el riesgo de cáncer.

Enunciado 42: las técnicas de ablación mucosa (incluyendo resección mucosa) son estrategias apropiadas en un subgrupo de pacientes con displasia de alto grado en EB

Un estudio prospectivo multicéntrico de 208 pacientes con EB y displasia de alto grado que fueron elegidos al azar para ser sometidos a terapia fotodinámica (TFD) u observación sugiere una disminución en el desarrollo de displasia de alto grado y adenocarcinoma después de 24 meses.¹⁸⁹ Los problemas con este estudio, que incluyen duración corta del seguimiento, la incidencia incierta de complicaciones de la terapia de TFD (ej., estenosis, perforación), una falta de eliminación completa de tejido displásico y el desarrollo de cáncer en 13% de los pacientes tratados con TFD, fueron discutidos. Otros ensayos no hechos al azar y en los que se usó TFD para el tratamiento de displasia de alto grado¹⁹⁰⁻¹⁹³ también han demostrado una reducción o eliminación de la displasia de alto grado. Fue discutida la llegada de la resección mucosa endoscópica (RME) para resecar áreas locales de displasia de alto grado en EB y/o proporcionar

un estadiaje adecuado de cánceres tempranos.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Comparada con otras técnicas, la RME proporciona confirmación histológica del éxito del tratamiento. La información reciente de investigadores alemanes reporta altos índices de remisión local.¹⁹⁷ Sin embargo, otros reportes sugieren que la mucosa columnar residual puede desarrollar displasia de alto grado o neoplasia en 30% de pacientes tratados sólo con RME a dos años de observación.¹⁹⁶ Otros métodos de ablación mucosa que han sido reportados en series pequeñas para displasia de alto grado en EB incluyen la coagulación con argón plasma, terapia con láser KTP:YAG y Nd:YAG.¹⁹⁸⁻²⁰² Los criterios exactos para el subgrupo de pacientes que se beneficiaría de la terapia de ablación mucosa no fueron discutidos por el grupo de trabajo.

RESUMEN

El grupo del taller se dirigió a 42 declaraciones que tienen que ver con áreas controversiales pertenecientes al manejo de EB. Para cada enunciado, la evidencia que apoyaba o refutaba el enunciado fue revisada y calificada por un grupo de expertos. Este grupo de trabajo votó de manera unánime para aceptar o rechazar estas declaraciones basado en la fuerza de la evidencia disponible. No fue la intención de este grupo de trabajo el desarrollar "guías de consenso" para el manejo de EB. Más bien, el grupo deseaba evaluar la fuerza de la evidencia actual en estas áreas de controversia. Deben reconocer las limitaciones de la metodología del taller que hayan podido introducir sesgos. Dados los recursos limitados disponibles, sólo un número limitado de gastroenterólogos, patólogos y cirujanos fueron invitados a participar en este taller. Aunque todos los participantes tenían un interés clínico o de investigación establecido en esófago de Barrett, es posible que las perspectivas y opiniones de estos participantes no reflejen un campo académico más amplio. Aún más, otras personas con diferentes perspectivas no fueron invitadas, incluyendo médicos de atención primaria, oncólogos, oficiales de salud del gobierno y terceras personas que pagan. Las declaraciones fueron escritas antes de la conferencia por cuatro líderes de grupo y fueron revisadas en consulta por el presidente y el moderador. La selección de declaraciones particulares por los organizadores del taller, que tratan áreas de controversia, pudieron haber influido sutilmente las opiniones de los participantes restantes. Aún más, el uso de construcciones de declaraciones tanto positivas como negativas puede reflejar un sesgo inconsciente por parte de los organizadores que también

pudo haber influido la respuesta de voto de los participantes. El sistema de voto de cinco puntos está inclinado hacia la aceptación del enunciado. Aún más, una revisión formal sistemática de la literatura no se llevó a cabo antes del taller. Aunque se les pidió a todos los participantes que revisaran la literatura concerniente a sus declaraciones asignadas antes de la conferencia, no se dieron guías específicas para llevar a cabo la búsqueda. Se presumía que los participantes del taller estaban familiarizados con la literatura pertinente a esófago de Barrett y entrenados para llevar a cabo revisiones de literatura. Sin embargo, algunos estudios relevantes pudieron haber sido pasados por alto intencionalmente o sin intención por los participantes.

Las áreas principales de desacuerdo estaban relacionadas con temas de vigilancia en pacientes con EB, se enfatiza la falta de información prospectiva y de alta calidad en esta área. Basado en esta revisión, la opinión de los miembros del taller sobre temas pertenecientes al escrutinio (ej., detección de Barrett) y vigilancia de pacientes con EB pudo haber sido considerada de estar en varianza con otras guías clínicas publicadas y con la práctica clínica de muchos gastroenterólogos. No es la intención de los miembros del taller el dictar que el escrutinio y la vigilancia para EB no deben ser llevados a cabo, sino más bien reconocer que la fuerza de la evidencia actualmente disponible no ha demostrado aún que el escrutinio y la vigilancia de todos los pacientes con EB sean eficaces o costo-efectivas. Se espera que los clínicos puedan encontrar que las conclusiones de este taller sean útiles, ya que tratan con temas difíciles de manejo. Los hallazgos proporcionan una guía a los médicos sobre problemas clínicos importantes y también pueden influir en los investigadores clínicos para identificar áreas en las cuales es necesaria mejor información.

REFERENCIAS

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1988; 83: 2049-53.
2. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-56.
3. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "esophagitis." *Br J Surg* 1950; 38: 175-82.
4. Sampliner RE. Practice Parameters Committee ACG. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95.
5. Dent J, Brun A, Fendrick M, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas P, Lauritsen K, Reynolds J, Shaw M, Talley NJ. The Geneva Workshop Group. An evidence based appraisal of reflux disease management-The Geneva workshop report. *Gut* 1999; 44: S1-S16.
6. Naef AP, Savary M, Ozello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of

Barrett's esophagus with 12 adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-35.

7. Winters C, Spurling TJ, Chobanian S, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS. Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 118-24.
8. Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB, Aickin M. Lack of impact of therapy on extent of Barrett's esophagus in 67 patients. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 93-6.
9. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF, Williford WO. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 945-9.
10. Ofman JJ, Shaheen NJ, Desai AA, Moody B, Bozymski EM, Weinstein WM. The quality of care in Barrett's esophagus: endoscopist and pathologist practices. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 876-81.
11. Fass R, Sampliner RE. Extension of squamous epithelium into the proximal stomach—a newly recognized mucosal abnormality. *Endoscopy* 2000; 32: 27-32.
12. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
13. Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ, Feith M, Moebius C, Kauer WK, Werner M, Siewert JR. Prospective chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc* 2002; 671-73.
14. Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, Skinner DB, Riemann JF. Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Cancer Res Clin Oncol* 1985; 110: 145-52.
15. Hamilton SR, Smith RRL. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 301-12.
16. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 1-5.
17. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-66.
18. Smith RRL, Hamilton SR, Boitnott JK, Rogers EL. The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 563-73.
19. Rosenberg JC, Budev H, Edwards RC, Singal S, Steiger Z, Sundareson AS. Analysis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus utilizing a staging system. *Cancer* 1985; 55: 1353-60.
20. Paraf F, Flejou JF, Pignon JP. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 183-91.
21. Paull A, Trier JS, Dalton MB, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295: 476-80.
22. Jass JR. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus. *J Clin Pathol* 1981; 34: 866-70.
23. Lee RG. Mucins in Barrett's esophagus: a histochemical study. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 500-3.
24. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective study. *J Clin Pathol* 1984; 37: 607-10.
25. Levine DS, Rubin CE, Reid BJ, Haggitt RC. Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus: a comparative transmission electronic microscopic study. *Lab Invest* 1989; 60: 418-32.
26. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 982-93.
27. Alikhan M, Rex D, Khan A, Rahmani E, Cummings O, Ulbright TM. The variable pathologic interpretation of columnar-lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 23-6.
28. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short-segment Barrett's esophagus—the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1033-6.

29. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46: 9-13.
30. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Vaezi MF, Gramlich TL. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol* 1999; 30: 288-94.
31. Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW, Gramlich TL. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 119: 683-90.
32. Couvelard A, Cauvin JM, Goldfain D, Rotenberg A, Robaszekiewicz M, Flejou JF, Groupe d'Etude l'Oesophage de Barrett. Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at the normal oesophago-gastric junction indicates its aetiology. *Gut* 2001; 49: 761-6.
33. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG, Bozoky B, Stenling R. Immunohistochemical markers for Barrett's esophagus and associations to esophageal Z-line appearance. *Scand J Gastroenterol* 2001; 9: 910-15.
34. 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.
35. Mohammed IA, Streutker CJ, Riddell RH. Utilization of cytokeratins 7 and 20 does not differentiate between Barrett's esophagus and gastric cardiac intestinal metaplasia. *Mod Pathol* 2002; 15: 611-16.
36. Glickman JN, Wang H, Das KM, Goyal RK, Spechler SJ, Antonioli D, Odze RD. Phenotype of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the distal esophagus and gastroesophageal junction. An immunohistochemical study of cytokeratins 7 and 20, Das-1 and 45M1. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 87-94.
37. Wallner B, Sylvan A, Stenling R, Janunger KG. The Z-line appearance and prevalence of intestinal metaplasia among patients without symptoms or endoscopic signs indicating gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 2001; 15: 886-9.
38. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG. Endoscopic assessment of the "Z-line" (squamocolumnar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 65-9.
39. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-6.
40. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346: 836-42.
41. Yamamoto AJ, Levine MS, Katzka DA, Furth EE, Rubesin SE, Laufer I. Short-segment Barrett's esophagus: findings on double-contrast esophagography in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1173-8.
42. Gerson LB, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2005-12.
43. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, Kobayashi G, Ma Y, Peters J, Demeester T. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1188-93.
44. Jones TF, Sharma P, Daaboul B, Cherian R, Mayo M, Topalovski M, Weston AP. Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2108-2111.
45. Oberg S, DeMeester TR, Peters JH, Hagen JA, Nigro JJ, DeMeester SR, Theisen J, Campos GM, Crookes PF. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 572-80.
46. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Lord RV, Johansson J, DeMeester SR, Hagen JA. Determinants of intestinal metaplasia within the columnar-lined esophagus. *Arch Surg* 2000; 135: 651-66.
47. Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C, Henriquez A. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 554-60.
48. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 132: 612-20.
49. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3413-19.
50. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993; 72: 1155-58.
51. Goldblum JR. The significance and etiology of intestinal metaplasia of the esophago-gastric junction. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 67-73.
52. Johnson MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1507-11.
53. Nandurkar S, Talley NJ. Barrett's esophagus: the long and the short of it. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 30-40.
54. Tytgat GNJ. Endoscopic features of the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin N Am* 1997; 26: 507-17.
55. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533-6.
56. Falk GW. Screening and surveillance of Barrett's esophagus. In: Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Sharma P, Sampliner RE (Ed.). Malden, Massachusetts: Blackwell Science; 2001.
57. McClave SA, Boyce HW, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 413-16.
58. Dacosta R, Wilson BC, Marcon NE. New optical technologies for earlier endoscopic diagnosis of premalignant gastrointestinal lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S85-S104.
59. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MB. Methylene-blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 560-8.
60. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gut* 2003; 52: 24-7.
61. Ortner MA, Ebert B, Hein E, Zumbusch K, Nolte D, Sukowski U, Weber-Eibel J, Fleige B, Dietel M, Stolte M, Oberhuber G, Porschen R, Klump B, Hortnagl H, Lochs H, Rinneberg H. Time gated fluorescence spectroscopy in Barrett's esophagus. *Gut* 2003; 52: 28-33.
62. Wallace MB, Perelman LT, Backman V, Crawford JM, Fitzmaurice M, Seiler M, Badizegan K, Shields SJ, Itzkan I, Dasari RR, Van Dam J, Feld MS. Endoscopic detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus using light-scattering spectroscopy. *Gastroenterology* 2000; 119: 677-82.
63. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholi V, Wong RKH. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-85.
64. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Costantini M, Cagol M, Alfieri R, Bonavina L, Peracchia A, Ancona E. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000; 88: 2520-8.
65. Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophago-gastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1375-80.
66. Trudgill NJ, Suvarna SK, Kapur KC, Riley SA. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997; 41: 585-9.

67. Hameeteman W, Tytgat GNJ, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249-56.
68. Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1991; 32: 1441-6.
69. Iftikhar SF, James PD, Steele RJC, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's esophagus: and important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992; 33: 1155-8.
70. Spechler SJ, Zeroogian JM, Wang HH, Antonioli DA, Goyal RK. The frequency of specialized intestinal metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus. *Gastroenterology* 1995; 108: A224.
71. Oberg S, Johansson J, Wenner J, Johnsson F, Zilling T, von Holstein CS, Nilsson J, Walther B. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus. Frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001; 234: 619-26.
72. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus and esophageal cancer. *JAMA* 2002; 287: 1972-81.
73. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus. Age, prevalence and the extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-5.
74. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus: comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-22.
75. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-7.
76. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-7.
77. Mann NS, Tsai MF, Nair PK. Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1494-6.
78. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS. Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 118-24.
79. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293-7.
80. Avidan S, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. There are no reliable symptoms for erosive esophagitis and Barrett's esophagus: endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 735-42.
81. Gopal DV, Lieberman DQ, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, Falk GW, Faigel DO. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus. Results from a multi-center consortium. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1537-41.
82. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterology* 1997; 92: 212-15.
83. Sharma P, Reker D, Falk GW, Johnston M, Weston AP, Sampliner RE. Progression of Barrett's esophagus to high-grade dysplasia and cancer: Preliminary results of the BEST trial. *Gastroenterology* 2001; 120: A16.
84. van Sandwick J, van Lanschot J, Kuiken B. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-22.
85. Corley DA, Levin TR, Habel LA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-40.
86. Provenzale D, Kemp JA, Arora S, Wong JB. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterology* 1994; 89: 670-80.
87. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-6.
88. Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation. *Am J Med* 2001; 11: 33-7.
89. Van der Veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, Van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. *Gut* 1989; 30: 14-18.
90. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-9.
91. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995; 274: 474-7.
92. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB, Rotterdam H, Ahsan H, West AB, Dubrow R, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risks of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 231-8.
93. Lagergren J, Ye W, Bergstrom R, Nyren O. Utility of endoscopic screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma. *JAMA* 2000; 284: 961-2.
94. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 176-86.
95. Soni A, Sampliner RE, Sonnenberg A. Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost-effective? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2086-93.
96. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, Gottfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 27-31.
97. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 256-64.
98. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, Laperosa G, Iaquinto G, Sablich R, Gusmaroli R, Aste H, Giacosa A, Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002; 97: 225-9.
99. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2037-42.
100. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-9.
101. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2002; 15: 106-8.
102. U.S. Census Bureau. Current Population Survey, March 2000, Racial Statistics Branch, Population Division, 2001. Internet Release date: February 22.
103. Eloubeidi MA, Provenzale D. Does the patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 937-43.
104. Sorbi D, Gostout CJ, Henry J, Lindor KD. Unsedated small-caliber esophagogastroduodenoscopy (EGD) versus conventional EGD: a comparative study. *Gastroenterology* 1999; 117: 1301-7.
105. Saeian K, Staff DM, Vasilopoulos S, Townsend WF, Almagro UA, Komorowski RA, Choi H, Shaker R. Unsedated transnasal endoscopy accurately detects Barrett's metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 472-8.
106. Falk GW, Chittajallu R, Goldblum JR, Biscotti CV, Geisinger KR, Petras RE, Birgisson S, Rice TW, Richter JE. Surveillance of Barrett's esophagus for dysplasia and cancer with balloon cytology. *Gastroenterology* 1997; 112: 1787-97.
107. Rader AE, Faigel DO, Ditomasso J, Margaret N, Burm M, Fennerty MB. Cytologic screening for Barrett's esophagus using a prototype flexible mesh catheter. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2681-6.
108. Van der Burgh A, Dees J, Hop WC, van Blankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996; 39: 5-8.
109. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJG, Burnham WR. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1892-8.

110. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Final results from 10-year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000; 321: 1252-5.
111. Nilsson J, Skobe V, Johansson J, Willen R, Johnsson F. Screening for oesophageal adenocarcinoma: an evaluation of a surveillance program for columnar metaplasia of the oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 10-16.
112. Peters JH, Clark GWB, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 813-22.
113. 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.
114. Streitz JM, Andrews CW Jr, Ellis JRFH. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus—does it help? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 383-8.
115. Shaheen NJ, Provenzale D, Sandler RS. Upper endoscopy as a screening and surveillance tool in esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1319-27.
116. Sonnenberg A, Soni A, Sampliner RE. Medical decision analysis of endoscopic surveillance of Barrett's esophagus to prevent esophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharm Ther* 2002; 16: 41-50.
117. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1669-76.
118. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 760-3.
119. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001; 120: 1607-19.
120. Sharma P, Weston A, Falk G, Johnston M, Reger D, Sampliner R. Can two upper endoscopies negative for dysplasia eliminate the need for future surveillance in patients with Barrett's esophagus? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S36.
121. Weston AP, Krmptovich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-13.
122. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell T, Chejfec G, Metz A, Sontag S. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1930-6.
123. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 586-91.
124. McArdle JE, Lewin KJ, Randall G, Weinstein W. Distribution of dysplasias and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1992; 23: 479-82.
125. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, VanDeventer G, DenBesten L, Rubin CE. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 1988; 94: 81-90.
126. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1888-93.
127. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170-6.
128. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3089-96.
129. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.
130. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-8.
131. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton LJ III, Locke GR III. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's esophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001; 48: 304-9.
132. Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, Levine DS, Reid BJ. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3071-83.
133. Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2839-48.
134. Teodori L, Gohde W, Persiani M, Ferrario F, Tirindelli Danesi D, Scarpignato C, Di Tondo U, Alo P, Capurso L. DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia-free Barrett's esophagus: thirteen-year follow-up study on a cohort of patients. *Cytometry* 1998; 34: 257-63.
135. Coggi G, Bosari S, Roncalli M, Graziani D, Bossi P, Viale G, Buffa R, Ferrero S, Piazza M, Blandamura S, Segalin A, Bonavina L, Peracchia A. p53 Protein accumulation and p53 gene mutation in esophageal carcinoma. A molecular and immunohistochemical study with clinicopathologic correlations. *Cancer* 1997; 79: 425-32.
136. Hamelin R, Flejou JF, Muzeau F, Potet F, Laurent-Puig P, Fekete F, Thomas G. TP53 gene mutations and p53 protein immunoreactivity in malignant and premalignant Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 1012-18.
137. Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LF, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, Wild CP. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: associating with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1316-21.
138. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 1630-9.
139. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut* 2003; 52: 486-9.
140. Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, DeMeester SR, Theisen J, Peters JH, Kiyabu M. Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999; 230: 433-40.
141. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1135-8.
142. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Puente G, Korn O, Diaz JC, Maluenda F. Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiologic, endoscopic, manometric, and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery* 1998; 123: 645-57.
143. Klaus A, Hinder RA. Medical therapy versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: what is the best therapeutic approach? *Dig Dis* 2000; 18: 224-31.
144. Hakansson HO, Johnsson F, Johansson J, Kjellen G, Walther B. Development of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus after successful antireflux surgery. *Eur J Surg* 1997; 163: 469-71.
145. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231: 303-21.

146. Tseng EE, Wu TT, Yeo CJ, Heitmiller RF. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Surgical results of occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999; 230: 433-8.
147. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, Rentz JJ, Neumayer LA, Pappas TN, Daley J, Henderson WG, Krasnicka B, Khuri SF. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 217-22.
148. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB Jr, Ajani JA, Dolomite M, Francisco R, Komaki RR, Lara A, Martin F, Rice DC, Sarabia AJ, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 376-84.
149. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-37.
150. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, Lloyd D, Havu N, Frame MH, Roman J, Walan A. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
151. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117: 325-7.
152. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, Julkonen R, Levander K, Carlsson J, Lamm M, Wiklund I. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 172-81.
153. Yau P, Watson DI, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. *Arch Surg* 2000; 135: 801-5.
154. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Crookes PF, Tsai P, Banki F, Bremner CG. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234: 532-9.
155. Bammer T, Hinder R, Klaus A, Trastek VF, Achem SR. Rationale for surgical therapy of Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 335-42.
156. Oberg S, Cleark GWB, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1348-56.
157. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical anti-reflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2390-4.
158. Haag S, Nandurkar S, Talley JN. Regression of Barrett's esophagus: the role of acid suppression, surgery, and ablative methods. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 229-40.
159. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56.
160. Thun MJ. NSAIDs and esophageal cancer: ready for trials but not yet broad clinical application. *Gastroenterology* 2003; 124: 246-57.
161. 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.
162. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1844-8.
163. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Kleibeuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-94.
164. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 519-24.
165. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years of continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1205-9.
166. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484-8.
167. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216: 35-43.
168. Basu KK, Bale R, West KP, De Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1187-92.
169. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1231-4.
170. Jankowski J, Harrison RF, Perry I, Balkwill F, Tselepis C. Seminar: Barrett's metaplasia. *Lancet* 2000; 356: 2079-85.
171. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 990-6.
172. Shirvani VN, Quatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000; 118: 487-96.
173. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60: 5767-72.
174. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a US community. *Am J Med* 2003; 114: 1-5.
175. Csendes A, Burdiles P, Korn O, Braghetto I, Huertas C, Rojas J. Late results of a randomized clinical trial comparing total fundoplication versus calibration of the cardia with posterior gastropexy. *Br J Surg* 2000; 87: 289-927.
176. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Korn O, Diaz JC, Rojas J. Early and late results of the acid suppression and duodenal diversion operation in patients with Barrett's esophagus: analysis of 210 cases. *World J Surg* 2002; 26: 566-76.
177. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-93.
178. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-91.
179. Sampliner RE, Hixson LJ, Fennerty MB, Garewal HS. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an acid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 365-8.
180. Laukka MA, Wang KK. Initial results using low-dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 59-63.
181. Overholt BF, Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. *Gastro Intest Endosc* 1995; 42: 64-70.
182. Dumoulin FL, Terjung B, Neubrand M, Scheurlen C, Fischer HP, Sauerbruch T. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1997; 29: 751-3.
183. Mork H, Barth T, Kreipe HH, Kraus M, Al-Taie O, Jakob F, Scheurlen M. Reconstitution of squamous epithelium in Barrett's oesophagus with endoscopic argon plasma coagulation: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1130-4.
184. Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, Nemlander AT, Ramo OJ, Farkkila MA, Kivilaakso EO, Mattila SP. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Ann Surg* 1998; 227: 40-4.

185. Tigges H, Fuchs KH, Maroske J, Fein M, Freys SM, Muller J, Thiede A. Combination of endoscopic argon plasma coagulation and antireflux surgery for treatment of Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 251-9.
186. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MW. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double-blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47: 612-17.
187. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Durability of new squamous epithelium following endoscopic reversal of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 159-64.
188. Bryne JP, Armstrong GR, Attwood SE. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1810-15.
189. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang K, Canto M, Burdick S, Barr H, Marcon N, Haggitt RC, Bronner M, Taylor SL, Depot M. International, multicenter, partially blinded, randomized study of the efficacy of photodynamic therapy (PDT) using porfimer sodium (POR) for the ablation of high-grade dysplasia (HGD) in Barrett's esophagus (BE): results of 24-month follow-up. *Gastroenterology* 2003; 124: A20. On behalf of 23 other investigators.
190. Overholt BJ, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.
191. Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584-5.
192. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998; 114: 448-55.
193. Pacifico RJ, Wang KK. Role of mucosal ablative therapy in the treatment of the columnar-lined esophagus. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 185-203.
194. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 328-32.
195. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Muller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670-7.
196. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, Muller H, Seitz G, Vieth M, Stolte M, Ell C. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's esophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1085-91.
197. Pech O, May A, Gossner L, Fritz A, Guenter E, Mayer G, Mueller H, Seitz G, Stolte M, Ell C. Long-term results of local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: AB100.
198. Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 682-8.
199. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Deviere J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and *in situ* adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001; 33: 257-61.
200. Gossner L, May A, Stolte G, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 8-12.
201. Weston AP, Sharma P. Neodymium: yttrium-aluminum garnet contact laser ablation of Barrett's high grade dysplasia and early adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2998-3006.
202. Sharma P, Jaffe P, Bhattacharyya A, Sampliner R. Fate of high grade dysplasia at 1 year after endoscopic ablation with Nd: YAG laser and electrocautery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 79.