# Del Esófago de Barrett al Adenocarcinoma de esófago

Profesor Agregado Dr. Roberto R. Taruselli Morencio

Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

**Resumen:** El esófago de Barrett es considerado una enfermedad preneoplásica, cuya evolución puede llevar al desarrollo de un cáncer de Esófago.

Se estima que el 5% de los pacientes con enfermedad por Reflujo Gastroesofágico lo presentan, y que para dicho desarrollo se requiere una historia de 15 años de reflujo esofágico.

La discusión actual se centra en el diagnóstico, seguimiento endoscópico, y tratamiento del Esófago de Barrett.

Palabras clave: esófago de Barrett, enfermedad preneoplásica, cáncer de esófago, endoscopia, tratamiento. **Abstract:** Barrett's esophagus is considered a preneoplastic disease whose evolution can lead to the development of esophageal cancer.

It is estimated that 5% of patients with GERD have Barrett's esophagus, and for developing it a history of 15 years is required.

The current debate focuses on the diagnosis, follow-up endoscopy, and treatment of Barrett's esophagus.

**Key words:** Barrett's esophagus, preneoplastic disease, esophageal cancer, endoscopy, treatment.

#### Introducción

El Esófago de Barrett es una lesión considerada premaligna y que puede llevar al desarrollo de un adenocarcinoma de Esófago.

Desde el punto de vista epidemiológico existe un incremento notorio del adenocarcinoma de la Unión Esófago Gástrica en todo el mundo.

Uno de los mecanismos que podrían explicar parcialmente este fenómeno, es el incremento de la enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) que llevaría a su desarrollo y a la aparición de lesiones displásicas asociadas.

En el presente artículo se analizará la epidemiología, etiopatogenia, diagnostico, y los diferentes tratamientos que pueden llevarse a cabo según la etapa de la enfermedad.

### **Definiciones**

El término "Esófago de Barrett" deriva de Norman Barrett, cirujano británico que en la década de 1950 lo definió como "un esófago corto con el estómago llegando al mediastino". (1, 2)

Recién en la década de 1980 y 1990 se definen los criterios endoscópicos e histológicos, "mucosa de color diferente en el esófago distal con metaplasia intestinal en la biopsia". (3,4) (Ver Figura 1)

E-mail: robtaru@gmail.com

Un argumento para afirmar que el Esófago de Barrett es una condición adquirida y secundaria a la ERGE crónico es el análisis de todas las series de endoscopías en niños en las que *no se encontró Barrett por debajo de 7 años de edad.* (5)

Dicha metaplasia intestinal es la que presenta potencial maligno. Sucesivos cambios en las glándulas y presencia de atipias nucleares llevan al diagnostico de *displasia leve* 

La siguiente etapa es el desarrollo de displasia de alto grado o también llamado carcinoma intramucoso, seguido del adenocarcinoma invasor.<sup>(6)</sup>

El adenocarcinoma se desarrolla en dicha mucosa, invadiendo progresivamente la submucosa y muscular, extendiéndose por vía linfática y hematógena.

# Epidemiologia y prevalencia

La prevalencia estimada del esófago de Barret entre pacientes con historia de ERGE es cerca del 5%, y de 1,6% dentro de la población general, siendo este porcentaje más alto en hombres y más bajo en mujeres.<sup>(7,8)</sup> Un hecho similar acontece con la incidencia de adenocarcinoma, que es más alto en hombres. Esta prevalencia muestra un aumento progresivo entre los 30 y 70 años.<sup>(9)</sup>

Se considera que una persona debe tener unos 15 años de RGE sintomático o asintomático para desarrollar un Esófago de Barrett.<sup>(10)</sup>

Solamente *un porcentaje bajo de pacientes desarrollará adenocarcinoma*, y muchos adenocarcinomas no asentarán en un Esófago de Barrett.

La incidencia global del Esófago de Barrett es de 9.9 por 1.000 personas/año.<sup>(11)</sup>

En un estudio hecho en Irlanda, Coleman encontró que la incidencia anual entre el año 2002 y 2005 fue de 62 por 100.000 personas al año, mostrando un incremento de 159% respecto a los años 1993 a 1997. (12)

Diferentes estudios muestran que la progresión a displasia de bajo grado es de 7,66 por 1000 personas al año, y a displasia de alto grado de 146 por 1000 personas al año. El riesgo estimado de progresión de Esófago de Barrett a adenocarcinoma es de 0,5% por año en pacientes sin displasia. (13, 14)

En Estados Unidos entre 1926 y 1974 se informo que solamente entre 0,8 y 3,7% de los cánceres fueron adenocarcinomas, entre 1979 y 1992 aumenta a 54 y 68%. (15)

El Comité del American College of Gastroenterology, recomienda que pacientes con más de 5 años de historia de RGE y mayores de 50 años, deberían realizarse Video endoscopía alta para descartar Esófago de Barrett.

# Biología molecular

Se han encontrado familias con Barrett y alta predisposición a desarrollar adenocarcinoma por lo que se plantea un componente genético en la enfermedad. (16)

Existen diversas alteraciones genéticas en la carcinogénesis del Barrett, alteraciones de la regulación del ciclo celular, del receptor de las señales de la tirosinkinasa, inactivación del gen supresor TP 53 y SMDA4 tumor. (17)

Se postula que el grado de proliferación celular también es un mecanismo importante para explicar el potencial riesgo de cáncer. Se ha visto que las células metaplásicas intestinales del Barrett tienen un alto porcentaje de proliferación cuando se estudia con PCNA y Ki67.<sup>(18)</sup>

Los niveles de genes relacionados con expresión de COX-2 están aumentados en el Barrett y adenocarcinoma, por lo que los inhibidores de COX-2 podrían tener un papel importante en el tratamiento, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, supresión de la proliferación celular, actividad mitótica e inducción de la apoptosis. (19, 20)

Actualmente se sigue investigando sobre la biología molecular del Barrett con el fin de encontrar un marcador que permita predecir cuáles pacientes van a desarrollar una displasia o un cáncer. A partir del mismo, se podrán implementar terapias biológicas dirigidas.

#### Clínica

Existen determinadas características de los pacientes que tienen Esófago de Barrett y/o adenocarcinoma de Esófago, ellas son: *raza blanca, mayores de 50 años, hombres, fumadores, alcoholistas y con obesidad central.* 

#### Imagen endoscópica de Esófago de Barrett



Figura 1

Como ya se señaló, se considera que el paciente portador de Esófago de Barrett tiene una larga historia clínica de RGE. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad por RGE crónica en forma asintomática y haberse encontrado el Esófago de Barrett en una endoscopía por otro motivo.

Clínicamente refieren *epigastralgias y pirosis*, como síntomas a destacar.

La presencia de *disfagia*, *sialorrea*, *regurgitación u odinofagia* orienta a la presencia de una *estenosis esofágica* la cual puede ser benigna, en el caso de ser secundaria al RGE severo, o maligna si se identifica un cáncer en la endoscopía.

La repercusión general dada por adelgazamiento, astenia y adinamia orienta a un cáncer avanzado. Hematesis y/o melenas nos hacen sospechar la presencia de una lesión ulcerada en la mucosa esofágica.

Los síntomas respiratorios dados por tos nocturna, neumonías a repetición, asma y laringitis orientan a Reflujo Gastroesofágico severo.

# Diagnóstico

El diagnóstico de Esófago de Barrett se realiza mediante Videoendoscopía digestiva alta y biopsia de mucosa esofágica.

## Videoendoscopía digestiva

Los equipos endoscópicos modernos permiten una correcta visualización del esófago y la unión gastroesofágica, se identifican las clásicas lenguetas de color salmón o rosado, en continuación de la mucosa gástrica ascendiendo en el esófago.

La presencia de Barrett hasta los 3 cm de la unión gastroesofágica es definido como "Barrett corto", y cuando dicha distancia es mayor de 3 cm se define como "Barrett largo".

La toma de biopsias se deben de realizar en varios sectores siguiendo las guías y normas internacionales.

#### Biopsia de mucosa esofágica

El patólogo adquiere un importante papel en el diagnostico, no solamente para informar Esófago de Barrett sino para diagnosticar displasia leve, severa, carcinoma in situ o invasor.

La presencia de *displasia severa* exige la confirmación por un experto o el estudio por dos patólogos diferentes.

Pueden ser necesarios otros estudios de acuerdo a la evolución de la enfermedad, o para diagnosticar sus complicaciones.

#### Otros estudios diagnósticos

Los pacientes portadores de RGE que desarrollarán Barrett asocian Hernia Hiatal, hipotonía del esfínter esofágico inferior, alteración del vaciamiento esofágico y del clearance ácido, y en muchos casos reflujo duodeno gastroesofágico comprobado por la presencia de bilis en el esófago distal.

Con el fin de estudiarlos se solicita:

- Esófago Gastro duodeno doble contraste: estudio radiológico contrastado que permite evaluar estenosis esofágica distal, zonas de rigideces, vaciamiento gástrico, así como Reflujo Gastroesofágico espontáneo y en posición Trendelemburg. Una estenosis esofágica regular y microulceraciones sugieren Esófago de Barrett. Permite evaluar correctamente la presencia de Hernia Hiatal o paraesofágica.
- Manometría Esofágica: estudio que permite medir las presiones del Esfínter Esofágico Superior (EES), Inferior (EEI) y la peristalsis esofágica mediante la colocación de un catéter por vía nasal. Diagnostica la hipotonía del EEI y la hipoperistalsis del sector distal del esófago, bastante frecuente en los pacientes con RGE severo.
- pHmetría Esofágica de 24 hs: se basa en la colocación de un sensor introducido por vía nasal, y colocado por encima del EEI para medir las variaciones del pH. Nos

- permite evaluar el grado de Reflujo ácido mediante la determinación del número de episodios, duración de los mismos, diurno o nocturno, en decúbito o en posición de pie, así como su relación con los alimentos. El score más usado es el propuesto por DeMeester.
- *Bilitec*: estudio que determina la presencia de bilis a nivel esofágico distal. No se usa en la práctica clínica.
- Ecografía endoscópica: estudio endoscópico que identifica las capas del esófago mediante la visión ecográfica. Permite realizar punciones con agujas finas por uno de sus canales operadores, hecho muy importante en el caso de adenopatías periesofágicas sospechosas. La visión de la mucosa en el Barrett con o sin displasia es indistinguible de la mucosa esofágica normal. Se solicita este estudio cuando la endoscopía visualiza tumores o elevaciones sectoriales con sospecha de cáncer, en vistas a evaluar el compromiso locoregional.
- Tomografia Computada de Tórax y Abdomen: es útil en casos de estenosis esofágica a fin de evaluar el grosor de la pared, y eventual compromiso de estructuras mediastinales. Se utiliza también frente al diagnóstico de cáncer de esófago, con fines a la estadificación locoregional y general del tumor.

La aparición de nuevas tecnologías en los últimos años, abre la interrogante de su aplicabilidad y uso clínico para la detección precoz de displasias o carcinomas en el Esófago de Barrett. Ellas son la espectroscopía, endomicroscopía con focal láser y la tomografía de coherencia óptica. (21)

# Tratamiento médico del Esófago de Barrett

La base del tratamiento médico es el mismo que el del RGE y sus complicaciones. Existen estudios que indican que la exposición ácida del esófago es mayor cuando existe Esófago de Barrett por lo que el tratamiento médico debe ser intensivo y por mucho tiempo. (22)



# La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

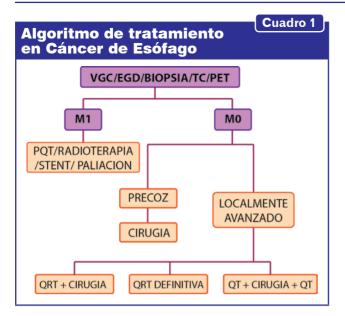
- Actualización médica continua
- •Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- •Escrita por destacados profesionales

Contactenos:

www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com



Taruselli R Encare Clínico



Teóricamente la supresión del ácido que refluye al esófago disminuiría la progresión de la mucosa de Barrett a displasia o adenocarcinoma, pero esto es solamente una hipótesis pues existen datos contradictorios.

No existen estudios que realicen seguimientos de pacientes con Esófago de Barrett no tratados con antiácidos, pues es considerado no ético, y los mismos deberían realizarse por muchos años, por lo que no podemos saber si el tratamiento antiácido es realmente efectivo para prevenir la progresión a displasia o cáncer.

Por considerarse al Esófago de Barrett una enfermedad por RGE evolucionada, se está de acuerdo que estos pacientes deben ser tratados con inhibidores de la bomba de protones en altas dosis, a fin de aliviar síntomas de esofagitis y prevenir complicaciones del RGE.

El tratamiento higiénico y dietético es el mismo que para pacientes con RGE.

# Tratamiento Endoscópico

El tratamiento se basa en la destrucción de la mucosa con metaplasia intestinal. La regeneración tiende a realizarse con mucosa esofágica epitelial normal.

Existen terapias endoscópicas ablativas y resectivas.

#### Terapia ablativas

- *Crioterapia:* utiliza nitrógeno, que produce isquemia de la mucosa hasta 2 mm. No hay datos de su utilización a gran escala, solamente casos aislados.
- *Láser:* cauteriza directamente la mucosa, pudiendo llegar hasta la muscular y ocasionar eventuales fibrosis de la misma. Tiene alto costo y es de baja disponibilidad.
- *Terapia fotodinámica*: es la utilización de un fotosensibilizador por vía endovenosa que es retenido por mucosas y tejido neoplásico, posteriormente se le aplica una determinada fuente de luz en la zona. (23)

- Coagulación con Argón Plasma: técnica de no contacto con la mucosa que entrega una energía y lesiona la mucosa hasta 1 a 2 mm de profundidad. Es de bajo costo y está disponible en muchos centros, permite repetir el procedimiento en varias oportunidades.
- Radiofrecuencia: La ablación por radiofrecuencia es realizada por un dispositivo cilíndrico asociado a un balón que es inflado, colocando los electrodos en contacto con la mucosa esofágica. Nuevas sesiones se pueden realizar luego de dos meses. Hoy en día es la terapéutica más aceptada.

#### Terapia resectiva

Mucosectomía o disección submucosa: técnica desarrollada gracias a la creación de instrumentos endoscópicos pequeños que permiten, cortar, coagular, disecar y clipar. La gran ventaja es que permite obtener una pieza para estudio anatomo-patológico. Las indicaciones actuales se han extendido a adenocarcinomas de bajo riesgo, menores de 2 cm., sin invasión vascular, linfática y grado histológico G1 o G2.

#### Valoración de las técnicas

Cada una de las técnicas tiene sus complicaciones, las terapias **térmicas** dan dolor torácico, odinofagia, disfagia, y aumento del Reflujo Gastroesofágico hasta 10 días de aplicadas, sangrados digestivos, estenosis de la zona injuriada e incluso perforación y muerte.<sup>(24)</sup>

Otro problema es la *reepitelización con metaplasia intestinal* que se ve en muchos pacientes, y no se sabe si es por insuficiente ablación o por regeneración con metaplasia intestinal. Se ha visto desarrollo de adenocarcinoma en pacientes que se consideraron con completa reepitelización con mucosa normal.<sup>(25)</sup>

Estas terapias se pueden aplicar a pacientes con Esófago de Barrett, sobre todo a pacientes que tienen pocos centímetros de mucosa comprometida. Dichos tratamientos, para que sean efectivos se deben asociar a inhibición del reflujo ácido o tratamientos quirúrgicos tipo fundoplicaturas (Operación de Nissen).

En los casos de *displasia severa o con carcinomas intra-mucosos*, existe posibilidad de sectores con adenocarcinomas avanzados, e incluso adenopatías comprometidas por lo que *el tratamiento quirúrgico sería la elección*. Una de las desventajas del mismo es que tiene una mortalidad del 5%, y de morbilidad entre 30 y 40%.

A pacientes que no son candidatos o no aceptan el tratamiento quirúrgico se les podría plantear este tipo de terapias endoscópicas.

Las recomendaciones actuales de la "American College of Gastroenterology" (ACG), "American Gastroenterological Association" (AGA), "American Society for Gastrointestinal Endoscopy" (ASGE) y la "British Society of Gastroenterology" (BSGE) es inicialmente la resección mucosa endoscópica en combinación con ablación por radiofrecuencia para displasia de alto grado y carcinoma intramucoso. (26)

## Tratamiento quirúrgico

#### Esófago de Barrett

El objetivo del tratamiento quirúrgico es el mismo que el de las otras terapias, evitar el reflujo ácido y biliar al esófago y favorecer la motilidad esofágica.

Se considera al Esófago de Barrett como la fase más avanzada de la ERGE, pues existen estudios que comprobaron que la enfermedad se desarrolla en el individuo desde hace varios años, la esofagitis es más severa, y las estenosis y ulceraciones ocurren más frecuentemente que en los no portadores de Esófago de Barrett. A su vez la exposición ácida es más severa, la motilidad esofágica distal está alterada, existe hipotonía del esfínter esofágico inferior y muchas veces asocian defectos anatómicos en el hiatus diafragmáticos como hernia hiatal. (27)

Respecto a la *progresión o regresión del Esófago de Barrett a displasia o cáncer* se han visto pacientes en quienes el epitelio regresó y otros en que a pesar de la realización de fundoplicaturas desarrolló y se descubrió un adenocarcinoma en los controles endoscópicos. La explicación encontrada es que existía en dichos pacientes RGE refractario, por lo que algunos autores recomiendan que luego de la cirugía antirreflujo se debe continuar por largo tiempo con inhibidores de la bomba de protones a fin de evitar la aparición de displasias, o evitar la progresión a adenocarcinomas.<sup>(28)</sup>

De Meester insiste que la fundoplicatura debe realizarse en pacientes con Esófago de Barrett, resultando efectos beneficiosos sobre la secuencia displasia-adenocarcinoma. (29)

En cuanto a la regresión de la displasia existen algunos estudios que hablan a favor del tratamiento quirúrgico en comparación con tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones.<sup>(30)</sup>

El procedimiento quirúrgico de elección en el Esófago de Barrett es la *operación de Nissen o fundoplicatura de 360 grados por vía videolaparoscópica*, otras opciones son las fundoplicaciones parciales tipo Toupé o Dor.

Cuando se topografía el cardias dentro del tórax, se asocian grandes hernias hiatales o paraesofágicas. En el tórax puede ser necesaria la realización de cirugías por vía laparotómica.

#### Displasia en Esófago de Barrett

#### Displasia leve

Una vez diagnosticada, dicho paciente debe ser seguido endoscópicamente durante un año para evaluar su evolución, ya sea al retroceso del epitelio, o la evolución a displasia de alto grado, antes de tomar cualquier decisión quirúrgica, pues la Fundoplicación puede dificultar las tomas biópsicas de la zona.

Luego de una fundoplicatura, y de persistir la displasia leve puede ser necesario aplicar terapias endoscópicas ablativas o resectivas.

#### Displasia severa o carcinoma in situ

Exige la realización de una ecoendoscopía para evaluar adenopatías o engrosamiento de la zona que orienten a carcinoma invasor.

En este momento, con el desarrollo de nuevas tecnologías y de las correspondientes destrezas se puede realizar *Resección Mucosa Endoscópica o Resección Submucosa Endoscópica* obteniendo de esta forma una pieza completa para estudio anatomo-patológico. (31, 32)

La esofagectomía en cáncer precoz lleva a la curación de estos pacientes, pero requiere internación prolongada, y una mortalidad entre 2 a 5%, y morbilidad entre 30 a 50%. (33)

# Adenocarcinoma de esófago

El tratamiento del adenocarcinoma de esófago es multidisciplinario, requiere apoyo del Servicio de Endoscopía, Cirugía General, Oncología Médica, Radioterapia, Cuidados Intensivos, y cuidados hospitalarios en general, por lo tanto de alto costo económico.

El actual algoritmo de diagnóstico se basa en la Tomografía con Emisión de Positrones (PET) para evaluar un eventual estadio metastásico de la enfermedad. (134) (Ver

Figura 1). De no presentar metástasis a distancia se puede plantear un tratamiento con intención curativa.

Si es un estadio temprano la cirugía con linfadenectomía se considera como el tratamiento estándar. Si es un estadio avanzado y sin metástasis se realiza neoadyuvancia ya sea en base a poliquimioterapia y/o en combinación con radioterapia concurrente, seguido de cirugía con fines curativos.

Dentro de los pacientes en neoadyuvancia se acepta que un 20 a 30% pueden ser respondedores totales, y el restante porcentaje se reparte entre no respondedores y respondedores parciales.

Luego de cirugía con intención curativa se acepta una sobrevida global a 5 años de 30,7%. Cuando discriminamos por estadio de la enfermedad esta sobrevida, se observa un 67% en estadio 0-I, 33% en estadio II, y 8% en estadio III.<sup>(35)</sup>

# Seguimiento y vigilancia en Esófago de Barrett

Existe controversia sobre la necesidad del seguimiento y vigilancia en pacientes con Esófago de Barrett a fin de detectar cáncer en estadios precoces, sobre todo del punto de vista de la efectividad y los costos asociados a los mismos.

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de progresión de la enfermedad, (0,5% al año para pacientes sin displasia), no se justificaría la necesidad de múltiples endoscopías y los tratamientos asociados, pues este tipo de vigilancia genera incertidumbre en el paciente. No existen estudios controlados que avalen este tipo de conductas.

Algunos autores plantean que se debería dividir a los pacientes según la posibilidad de desarrollar cáncer en bajo y alto riesgo, y que deberán desarrollarse marcadores biológicos, imagenología o técnicas endoscópicas menos invasivas a fin de bajar costos de salud y seguimientos innecesarios. (36)

Por otro lado aparecen publicaciones a favor del seguimiento endoscópico en pacientes con Esófago de Barrett y muestran resultados favorables al diagnosticar adenocarcinoma de esófago en forma precoz, mostrando que este grupo tiene menor mortalidad comparado a los cánceres no diagnosticados en programas de seguimiento. (37)

Otros autores basados en seguimiento endoscópico de 1.017 pacientes con Esófago de Barrett encuentran adenocarcinoma de esófago T1. Dichos autores concluyen que para detectar un adenocarcinoma en Esófago de Barrett de segmento largo (mayor de 3 cm) se necesita un seguimiento anual de 450 pacientes, o 3.440 pacientes de segmento corto (menor a 3 cm), o 12.364 pacientes de segmento ultracorto (menor de 1 cm). (38)

En el "Journal of American Gastroenterology" de 2015 se publica un consenso multidisciplinario para Esófago de Barrett sin o con displasia de bajo grado. Refieren que el "screening" endoscópico en la población general no es recomendado, y solamente debería realizarse en población de alto riesgo, hombres, mayores de 60 años y con historia de Reflujo Gastroesofágico no controlado, siendo los factores de riesgo de desarrollar cáncer, la longitud del esófago de Barrett, sexo masculino y obesidad central. (39)

#### **C**onclusiones

La prevalencia e incidencia de Esófago de Barrett en la población general es baja, pero la misma se ha ido incrementando en la población occidental. La explicación está dada por los cambios alimentarios y el sedentarismo, los que determinan aumento del Reflujo Gastroesofágico.

Existe acuerdo unánime que el Esófago de Barrett es una enfermedad preneoplásica y que se debe realizar un seguimiento adecuado, a fin de detectar la aparición de displasia o cáncer.

Teniendo en cuenta la relación costo/efectividad del seguimiento, es que diferentes grupos discuten la periodicidad y a que pacientes deben controlar.

Los adelantos endoscópicos permiten evaluar correctamente los cambios en la mucosa esofágica, realizar biopsias, realizar resecciones mucosas y submucosas, así como la utilización de ablación por radiofrecuencia para destruir mucosa patológica.

El tratamiento médico del Esófago de Barrett se debe realizar en base a inhibidores de la bomba de protones, pero se plantea prevención mediante al administración de inhibidores de la COX-2.

El tratamiento quirúrgico aceptado en el Esófago de Barrett es la realización de Fundoplicatura por cirugía videolaparoscópica, la cual intenta reducir el reflujo ácido, biliar y corrige las alteraciones anatómicas asociadas. La concomitancia de cirugía antirreflujo, tratamiento endoscópico con ablación por radiofrecuencia y/o resección mucosa endoscópica es posible frente a una displasia leve o de alto grado.

Existen publicaciones que avalan el seguimiento estricto para detección de displasia y adenocarcinomas pues la cirugía en los casos detectados precozmente tiene mejor pronóstico y mejor sobrevida a largo plazo que en los no detectados en seguimiento.

> Recibido: 24/09/2015 Aprobado: 16/10/2015

## **Bibliografía**

- Barrett NR. Chronicpepticulcer of the oesophagus anda esophagitits. Brit J Surg 1950;38:175-182
- Skinner DB, Walthers BC, Riddell Rh. BarrettEsophagus: comparison of benign and malignant cases. Ann Surg 1983;198:554-565.
- 3. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. Gastrointest Endoscopic 1996;44:91-95
- Diamant M, Villanueva O y col. CD Imágenes del Pasteur. Docencia de la Imagenología en Cirugía. Clínica Quirúrgica "1". Año 2004 ISBN 9974-39-737-5
- 5. Hasall E. Barrett's esophagus: congenitaloracquired? Am J Gastroenterol 1993:88:819-24
- Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. adenocarcinoma of the esophago gastric junction and Barrett's esophagus. Gastroenterology 1995;109:1541-46
- 7. Cameron AJ, Kamath PS, Carpenter HA. Prevalence of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia at the esophago gastric junction. Gastroenterology 1997:112:A82
- Wang KK, Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.
  Am J Gastroenterol 2008;103:788–97
- Cameron AJ. Epidemiologic studies and the development of Barrett's esophagus. Endoscopy 1993;25:635-36
- Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ. Barrett's esophagus. A prevalente, occult complication of gastroesophageal reflux desease. Gastroenterology 1987;92;118-24
- Post PN, Siersma PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's esophagus in the Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. Scand J Gastroenterol 2007;42:17–22.
- Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a populationbased study. Eur J Epidemiol 2011;26:739–45
- Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:566–72.
- 14. Verbeek RE, van Oijen MG, ten Kate FJ, et al. Surveillance and follow-up strate- gies in patients with high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a Dutch population-based study. Am J Gastroenterol 2012;107:534–42.

- Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 1997;26:487-9
- JochemVJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familar Barrett's esophjagus associated with adenocarcinoma. Gastroenterology 1992;102:1400-02
- 17. Saraggi D, Fassan M, Bornschein J, Farinati F, Realdon S, Valeri N, RuggeM.From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. Histol Histopathol. 2015 Sep 3:11659. Epub ahead of print
- 18. Hong MK, Laskin WB, Herman BE et al. Expression of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. Cancer 1995;423:423-29
- Shirvani V, Ouotu-Lascar R, Kaur B, et al. Cyclo-oxygenase-2-expression en Barrett's esophageal adenocarcinoma: ex-vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology 2000:118:487-96
- Poplaswski C, Marcinkiewicz, Zbroch T, et al. Could treatment with low dose of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs help to accelerate regression of Barrett's esophagus: potential future therapeutic challenges. Gastroenterology 1999;116:A301
- Robles LY, Singh S, Fisichella PM. Emerging enhanced imaging technologies of the esophagus: spectroscopy, confocal laser endomicroscopy, and optical coherence tomography. J Surg Res. 2015;195:502-14
- Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Esophageal motor dysfunction and acidexposure en refluxesophagitis ara more severeif Barrett's metaplasiais presente. Am J Gastroenterol 1994;84:345-58
- Overholt B, Pnjehpour M, Tefftellar E, Rose M. Photodynamic therapy for treatment of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 1993;39:73-76
- Byrne J, Armstrong G, Attwood S. Restoration of the normal squamouslining in Barrett's esophagus by argonbeam plasma coagulation. Am J Gastroenerol 1998;93:1910-15
- Van Laethem J, Peny M, Salmon I, et al. Intramucosal adenocarcinoma arisingundersquamous re-epithelialization of Barrett's esohagus. Gut 2000;46:574-77
- 26. Blevins C, Iyer P. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2015;29:167-77
- Eisen GM, Sandler RS, Murray S, Gottfriel M. The relations hipbetwee gastroesophageal reflux

- disease and its complications with Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:27-31
- Bennett C, Moayyedi P, Corley D, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, et al. BOB CAT: a Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. Am J Gastroenterol 2015; 110:662-82
- DeMeester S. Barrett's oesophagus: Treatment with surgery. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2015;29:211-217
- 30. Rossi M,Barreca M, Bortoli N, et al. Efficacy of Nissen Fundoplication Versus Medical Therapy in the Regression of Low-Grade Dysplasia in Patients With Barrett Esophagus Efficacy of Nissen Fundoplication Versus Medical Therapy in the Regression of Low-Grade Dysplasia in Patients With Barrett Esophagus. Ann Surg. 2006; 243: 58–63
- Ishihara R, Yamamoto S, Hanaoka N. Endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's esophage al cancer in the Japanes estate and perspective Ann Transl Med 2014:2:24
- Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse EDeprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. Endoscopy, 2015;47:103-12
- Perry K, Enestvedt C, Pham T, Welker M, Jobe B, Hunter J. Comparison of laparoscopic inversion esophagectomy and open transhiatal esophagectomy for high-grade dysplasia and stage I esophageal adenocarcinoma. Archives Surg 2009;144:679-84
- Dai T, Shah M. Chemoradiation in oesophageal cancer. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2015;29:193-209
- Omloo J, Lagarde S, Hulscher J, Reitsma J, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthorac icresection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of themid/distal esophagus: five-yearsurvival of a randomizedclinical trial. Ann Surg. 2007;246:992–1000. discussion 1000–1001.
- Gordon L. Cost-effectiveness of Barrett's oesophagus screening and surveillance. Best Pract Res ClinGastroenterol. 2013;27:893-903
- El-Serag HB, Naik AD, Duan Z et al. Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of oesophageal adenocarcinoma detected in patients with Barrett's oesophagus. Gut. 2015 Aug 26. pii: gutjnl-2014-308865. doi: 10.1136/ gutjnl-2014-308865.