

## Ablación endoscópica del epitelio de Barrett

R. Campo y E. Brullet

Endoscopia Digestiva. UDIAT-CD. Corporació Parc Taulí. Sabadell.

El esófago de Barrett (EB) es una lesión adquirida ocasionada por el reflujo gastroesofágico que condiciona un riesgo en el desarrollo de adenocarcinoma<sup>1</sup>. En el EB el epitelio escamoso que normalmente cubre el esófago distal es reemplazado en una longitud variable por epitelio columnar con metaplasia intestinal<sup>2,3</sup>. Estos cambios son persistentes en el tiempo y no desaparecen de forma espontánea. La prevalencia del EB es variable según los criterios y metodología empleados para su diagnóstico. Se ha estimado en alrededor del 1% de la población general<sup>1</sup>, aunque en estudios necrópsicos puede ser mucho mayor<sup>4</sup>. En dos recientes estudios prospectivos la prevalencia del EB clásico (de segmento largo) fue del 1,6 y el 4%<sup>5,6</sup>.

La causa más probable del EB es un cambio metaplásico de las células pluripotenciales del esófago distal como respuesta a una agresión mucosa. El EB se relaciona principalmente con el reflujo gastroesofágico ácido, pero también se ha descrito en asociación a reflujo alcalino<sup>7</sup>, daño por cáusticos<sup>8</sup> y quimioterapia<sup>9</sup>. Se desconoce la razón por la que el EB aparece únicamente en algunos pacientes con reflujo gastroesofágico, por lo que se considera que en su desarrollo pueden estar implicados mecanismos genéticos<sup>10,11</sup>.

### DIAGNÓSTICO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

El epitelio columnar es endoscópicamente de coloración rojizo-anaranjada y puede diferenciarse claramente del epitelio escamoso esofágico, de coloración pálido-grisácea. El cambio de las mucosas debe situarse normalmente a menos de 2 cm de la unión gastroesofágica. En el EB pueden observarse pequeños islotes de mucosa anaranjada entre mucosa esofágica de aspecto normal, prolongaciones digitiformes o áreas continuas que se extienden en

dirección proximal. La longitud del EB es variable, y debe medirse de forma endoscópica desde el cambio de mucosas (desplazado proximalmente en el EB) hasta la unión gastroesofágica.

La sensibilidad de la endoscopia sin toma de biopsias en la detección del EB es insuficiente<sup>12</sup>, por lo que la toma de biopsias es imprescindible para confirmar la presencia de metaplasia intestinal y detectar áreas de displasia. Una buena sistemática es la toma de 4 biopsias (una por cuadrante) cada 2 cm, además de biopsias dirigidas en zonas con alteraciones mucosas<sup>13</sup>. Diversos autores proponen el uso de colorantes (lúgol, azul de metileno, azul de toluidina o índigo carmín) para mejorar la detección de las áreas metaplásicas, aunque lo cierto es que en general los colorantes no se utilizan de forma rutinaria.

Según los hallazgos endoscópicohistológicos el EB puede clasificarse como de segmento largo (más de 3 cm) o de segmento corto (menos de 3 cm)<sup>14</sup>. La unión de las mucosas en forma de proyecciones digitiformes entre 1 y 3 cm pertenece al EB de segmento corto<sup>2</sup>. En cuanto a la denominada «metaplasia intestinal de la unión» (sin observación endoscópica de una extensión proximal de mucosa metaplásica)<sup>15</sup>, es un término que induce a la confusión, y hasta que los dilemas en cuanto a su significación se hayan resuelto, la denominación de EB debería reservarse a aquellos pacientes con observación endoscópica obvia de recubrimiento del esófago distal por epitelio metaplásico y evidencia histológica de metaplasia intestinal.

### RIESGO DE NEOPLASIA

La relevancia clínica del EB se debe a que determina un riesgo mayor de desarrollar un adenocarcinoma. El riesgo relativo de adenocarcinoma en el EB está incrementado de 30-125 veces el de la población general<sup>16-18</sup>, aunque es muy probable que estas cifras representen una sobrestimación del riesgo real<sup>19</sup>.

La detección de cualquier grado de displasia en las biopsias del EB implica un incremento del riesgo de desarrollar un adenocarcinoma. Dicho riesgo es mayor si la displasia es de alto grado<sup>20</sup>, y aunque ésta puede permanecer estable durante años o incluso regresar y desaparecer<sup>20</sup>, es

Correspondencia: Dr. R. Campo.  
Endoscopia Digestiva. UDIAT-CD. Corporació Parc Taulí.  
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell.  
Correo electrónico: rcampo@csp.es

Recibido el 28-3-01; aceptado para su publicación el 29-3-01.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 403-408 )

frecuente encontrar ya un adenocarcinoma en piezas de esofagectomía de pacientes con EB y displasia de alto grado<sup>21-25</sup>. Por ello es muy importante seguir estrictamente un protocolo biopsico, ya que las áreas displásicas son generalmente pequeñas, y la probabilidad de no detectarlas con la toma de biopsias es elevada<sup>23</sup>.

El desarrollo de displasia o adenocarcinoma en el EB se ha relacionado con diversos factores, como su longitud, el tamaño de la hernia hiatal, la edad, el sexo masculino, la raza caucásica y el hábito tabáquico<sup>5,14,26-30</sup>. Por desgracia, en la actualidad no disponemos de marcadores fiables que indiquen el riesgo de progresión de displasia a adenocarcinoma. Los pacientes diagnosticados de EB sin displasia pueden ser controlados cada 2 años (aunque debe valorarse su necesidad en pacientes de edad avanzada o con enfermedades asociadas graves). Si se ha detectado displasia de alto grado, deberá confirmarse de nuevo, y las biopsias deberán ser examinadas por dos patólogos expertos, ya que su diferenciación de cambios reactivos es difícil y, además, existe una importante variabilidad entre patólogos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del EB se dirige a controlar el reflujo ácido, y para ello es útil la administración de inhibidores de la bomba de protones, que generalmente curan la esofagitis y controlan los síntomas<sup>31</sup>. No obstante, el mejor tratamiento para los pacientes con EB probablemente sería el restablecimiento del epitelio escamoso normal mediante un método que fuese sencillo, económico y sin complicaciones. Lamentablemente dicho procedimiento no existe en estos momentos. El tratamiento farmacológico con cimetidina o ranitidina no ha demostrado ser eficaz en conseguir la desaparición del EB, y aunque el tratamiento prolongado con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o lansoprazol) puede inducir una regresión o desaparición parcial, raramente induce una regresión completa, a pesar de una inhibición óptima de la acidez<sup>31-36</sup>.

Ante la falta de eficacia del tratamiento médico, se ha propuesto el tratamiento quirúrgico, que podría tener la ventaja adicional de evitar el reflujo biliopancreático, también implicado en la patogenia del EB. Por desgracia, la cirugía antirreflujo únicamente ha conseguido unas tasas de regresión parcial o completa del EB en alrededor de un 10% de los casos (parcial en 24 y completa en 19 de 411 pacientes incluidos en diversos estudios)<sup>37-46</sup>. A este hecho debe añadirse no solamente la morbilidad que supone la cirugía, sino que tampoco previene el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma, por lo que los pacientes intervenidos deben continuar bajo vigilancia endoscópica periódica<sup>40,42,44-46</sup>. En pacientes con EB y displasia de alto grado o adenocarcinoma está indicada la esofagectomía.

### Tratamiento ablativo

Los pacientes con EB precisan de controles endoscópicos periódicos con toma de biopsias para detectar la presencia

de displasia o cáncer. No obstante, esta vigilancia es cara y se ha cuestionado su relación coste/eficacia<sup>47,48</sup>. La inducción de la regresión del EB mediante el tratamiento ablativo podría ser una buena alternativa si se eliminase el riesgo de cáncer y la necesidad de endoscopias de control. El tratamiento ablativo eficaz debería ser barato, sencillo y con pocas complicaciones.

El objetivo del tratamiento ablativo es dañar el epitelio metaplásico hasta una profundidad suficiente para eliminar completamente la metaplasia intestinal y permitir la reepitelización con epitelio escamoso. Esto ocurre por la capacidad de las células pluripotenciales existentes de diferenciarse en epitelio escamoso si se dan las condiciones adecuadas. Para que esto ocurra debe suprimirse el reflujo ácido de forma médica o quirúrgica. Tras el tratamiento, debe controlarse la reepitelización escamosa mediante observación endoscópica y estudio histológico. En este sentido, debe tenerse en cuenta que la eficacia de los diversos métodos ablativos puede diferir según el momento del seguimiento en que se evalúa y lo estricto que sea el protocolo biopsico.

Se han utilizado diversos métodos en el tratamiento ablativo del EB, como la coagulación con gas argón, la fotocoagulación con láser (KTP o Nd: YAG), el tratamiento fotodinámico, la electrocoagulación y la termocoagulación.

### *Coagulación con plasma de argón*

La coagulación con gas argón es un método que utiliza este gas ionizado (plasma de argón) para transmitir sin contacto una energía de alta frecuencia, limitando la profundidad de la destrucción tisular a unos 2-3 mm. Varios estudios han evaluado la ablación del EB con coagulación con gas argón<sup>49-58</sup>.

El tratamiento con gas argón es relativamente sencillo pero, en ocasiones, desde un punto de vista técnico, no es fácil dirigir con precisión la coagulación para obtener un tratamiento uniforme<sup>49</sup>. Este inconveniente está relacionado tanto con la motilidad esofágica como con la experiencia del endoscopista. La aplicación del tratamiento se inicia en el cambio de mucosas y se prosigue distalmente, coagulando 1 cm de epitelio de forma circunferencial mensualmente<sup>52</sup>, o bien se inicia en la unión gastroesofágica avanzando proximalmente y coagulando hasta 4 cm en una sola sesión<sup>57</sup>.

En los estudios que incluyen a un mayor número de pacientes se han comunicado porcentajes de ablación completa entre el 29 y el 98%. No obstante, la probabilidad de obtener una reepitelización completa es mayor en los casos en que el EB consiste en proyecciones digitiformes, islotes o extensiones cortas, que en casos de EB de segmento largo, aunque este hecho ocurre con todos los métodos ablativos<sup>49,58</sup>. No es infrecuente encontrar, en las biopsias obtenidas, glándulas metaplásicas residuales bajo el nuevo epitelio escamoso, cuya significación se comentará más adelante. Cabe destacar que en el estudio que utilizó la mayor energía coagulativa (90W) y la máxima dosis de omeprazol (120 mg/día) se obtuvo la mejor tasa de ablación completa (98,6%) de todos los estudios con gas argón<sup>57</sup>.

### *Láser*

Se han utilizado dos tipos de láser en el tratamiento del EB. El láser KTP (potasio-titanilo-fosfato) es una láser de neodimio:YAG con un cristal de KTP que reduce su longitud de onda, permitiendo temperaturas mucosas de más de 65 °C con temperaturas serosas de sólo 21 °C<sup>59</sup>.

Existen tres publicaciones sobre el uso del láser KTP en la ablación del EB<sup>60-62</sup>. El inconveniente de esta técnica es que aunque se consiga la reepitelización escamosa, es frecuente encontrar glándulas metaplásicas persistentes, probablemente debido a que el daño térmico alcanza una profundidad inadecuada.

Existen pocos estudios y pocos pacientes tratados con láser Nd:YAG<sup>63-67</sup>. Las dos series más amplias suman tan sólo un total de 15 pacientes. En uno de estos estudios, el tratamiento fue ineficaz en inducir la regresión del EB en 4 pacientes<sup>65</sup>, mientras que en el otro se obtuvo una regresión completa en los 11 pacientes que recibieron tratamiento ablativo y cirugía antirreflujo<sup>66</sup>.

### *Tratamiento fotodinámico*

El tratamiento fotodinámico utiliza un agente fotosensibilizante que se acumula en los tejidos y produce necrosis local tras la exposición a luz de una determinada longitud de onda. Aunque este método requiere un equipamiento complejo, permite el tratamiento de una amplia superficie en una sola sesión.

La eficacia de este tratamiento se ha evaluado en pacientes con y sin displasia<sup>68-75</sup>. En la serie más amplia se trató a 100 pacientes con EB (73 con displasia de alto grado y 13 con adenocarcinoma superficial)<sup>75</sup>, y aunque el objetivo del estudio no era el tratamiento del EB, se obtuvo una regresión completa en 43 de los pacientes tratados. La eficacia del tratamiento fotodinámico en otros estudios ha resultado mínima<sup>70</sup>, o bien se han observado glándulas metaplásicas en áreas reepitelizadas<sup>71</sup>.

### *Electrocoagulación*

La electrocoagulación es un método barato y sencillo, pero es el que precisa de un mayor número de sesiones de todos los que se utilizan en la ablación del EB.

La electrocoagulación multipolar ha demostrado tener una buena eficacia erradicativa<sup>76-78</sup>, pero el EB puede recurrir tras el tratamiento<sup>78</sup>. El tratamiento con coagulación bipolar consiguió la erradicación del EB en 14 pacientes a los se había realizado previamente una funduplicatura laparoscópica, sin observar recurrencias de tejido metaplásico durante un seguimiento de hasta 21 meses<sup>79</sup>.

### *Sonda de calor*

Únicamente se ha utilizado este procedimiento en 13 pacientes, y aunque no existieron complicaciones graves, casi una cuarta parte de los pacientes presentaban glándulas metaplásicas bajo el nuevo epitelio escamoso<sup>80</sup>.

### **Tratamiento ablativo en el esófago de Barrett con displasia**

La coagulación con plasma de argón<sup>51,81</sup> y el tratamiento fotodinámico<sup>71-75</sup> han demostrado su eficacia en el tratamiento de la displasia o el carcinoma asociados al EB. No obstante, la elección del tratamiento (quirúrgico o endoscópico) debe individualizarse y debe decidirse según diversos factores, como la fiabilidad del diagnóstico, el riesgo de cada tratamiento y la esperanza de vida del paciente<sup>82</sup>.

### **Complicaciones del tratamiento ablativo**

Se han descrito complicaciones con todos los métodos endoscópicos utilizados en el tratamiento del EB. Si bien el efecto secundario más frecuente es el dolor retrosternal, que puede persistir uno o varios días, también se han descrito complicaciones graves. El uso de coagulación con gas argón se ha asociado a hemorragia digestiva<sup>58</sup>, estenosis<sup>58</sup> y perforación (en dos pacientes, uno de los cuales falleció)<sup>51</sup>. Algunas de estas complicaciones graves también se han descrito con el tratamiento fotodinámico y la electrocoagulación<sup>76,77</sup>.

### **Seguimiento tras tratamiento ablativo**

El objetivo del tratamiento endoscópico del EB es la sustitución completa de la metaplasia intestinal por epitelio escamoso. Para ello, es imprescindible la confirmación histológica, ya que bajo el nuevo epitelio escamoso con frecuencia persisten glándulas metaplásicas que no son detectables de forma endoscópica<sup>51,53,58,61,75,78,83</sup>.

Para que el tratamiento ablativo sea eficaz debe suprimirse el reflujo ácido (médica o quirúrgicamente). La supresión del tratamiento médico puede llevar a la reaparición del EB en hasta el 50% de los pacientes al cabo de un año de un tratamiento ablativo eficaz<sup>80</sup>. No obstante, existen datos discordantes respecto a este punto. Mientras que varios estudios demuestran que la normalización completa del reflujo ácido no parece ser imprescindible para un tratamiento ablativo eficaz<sup>58,76</sup>, otros argumentan que probablemente son necesarias dosis altas de IBP (omeprazol 80 mg/día) para mantener la reepitelización del EB tras el tratamiento<sup>35,77</sup>. En este sentido, la cirugía antirreflujo podría ser una buena alternativa al tratamiento médico prolongado en pacientes jóvenes sin enfermedades asociadas. La aparición de adenocarcinoma está relacionada con la longitud del EB<sup>30</sup>, pero también se ha documentado la aparición de neoplasia en pacientes con segmentos cortos de EB<sup>84-86</sup>. Por ello, no puede considerarse suficiente una regresión parcial del EB tras el tratamiento, ya que por el momento no es posible asegurar que disminuya el riesgo de adenocarcinoma. En este mismo sentido, debe considerarse la persistencia de islotes de metaplasia intestinal bajo el nuevo epitelio escamoso. Aunque podría especularse que estas áreas de metaplasia están protegidas por el

epitelio escamoso del daño por el ácido, se han descrito casos de displasia y neoplasia originados en áreas reepitelizadas de EB tras tratamiento ablativo<sup>80,87,88</sup>. Finalmente, debe subrayarse que no está claro si la reepitelización escamosa obtenida con el tratamiento ablativo, tanto en pacientes con como sin displasia, proteja del desarrollo de adenocarcinoma<sup>89</sup>.

## CONCLUSIONES

Diversos métodos endoscópicos ablativos han demostrado su eficacia en inducir la regresión del EB, aunque no se ha determinado la superioridad de ninguno de ellos. El beneficio del tratamiento ablativo debe compararse con las complicaciones a corto y a largo plazo y su coste. Son necesarios estudios para determinar si el tratamiento ablativo disminuye el riesgo de desarrollar adenocarcinoma en pacientes con EB sin displasia. Por ahora este tratamiento debe considerarse experimental y utilizarse dentro de estudios clínicos en centros con experiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 487-494.
2. Axon A, Lambert R, Robaszekiewicz M, Rosch T, Sonnenberg A. The Second European Endoscopy Forum: twenty questions on the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2000; 32: 411-418.
3. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 91-95.
4. 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: 918-922.
5. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-285.
6. Carton E, Mulligan ED, Keeling PW, Tanner A, McDonald G, Reynolds JV. Specialized intestinal metaplasia: analysis of prevalence, risk factors and association with gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2000; 87: 362-373.
7. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastric surgery. *Gastroenterology* 1977; 72: 669-675.
8. Spechler SJ, Schimmel EM, Dalton JW, Doos W, Trier JS. Barrett's epithelium complicating lye ingestion with sparing of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1981; 81: 580-583.
9. Sartori S, Nielsen I, Indelli M, Trevisani L, Pazzi P, Grandi E. Barrett esophagus after chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF): an iatrogenic injury? *Ann Intern Med* 1991; 114: 210-211.
10. Eng C, Spechler SJ, Ruben R, Li FP. Familial Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 397-399.
11. Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1262-1265.
12. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 945-949.
13. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
14. Weston AP, Krmpotich 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: 407-413.
15. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, Nuorva K, Mauranten K, Mantynen T et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 913-918.
16. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-859.
17. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, Van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249-1256.
18. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362-371.
19. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338.
20. 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: 1888-1893.
21. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 824-829.
22. Altorki NK, Sunagawa M, Little AG, Skinner DB. High-grade dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Am J Surg* 1991; 161: 97-99.
23. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 586-591.
24. Catrambone G, Leoncini G, Iurilli L, Queirolo A, Spinelli A, Taviani M et al. Complications of Barrett's esophagus: indications for esophageal resection with special reference to high-grade dysplasia. *Minerva Chir* 1999; 54: 657-667.
25. Heitmler RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996; 224: 66-71.
26. 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: 3413-3419.
27. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 916-919.
28. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 132: 612-620.
29. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2012-2016.
30. 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. *Cancer* 1993; 72: 1155-1158.
31. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1844-1848.
32. Cooper BT, Neumann CS, Cox MA, Iqbal TH. Continuous treatment with omeprazole 20 mg daily for up to 6 years in Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 893-897.
33. Gore S, Healey CJ, Sutton R, Eyre-Brook IA, Gear MW, Shepherd NA et al. Regression of columnar lined (Barrett's) esophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 623-628.
34. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
35. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, Belicchi M, Mela GS, Lapertosa G et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 700-705.

36. 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: 582-585.
37. Attwood SE, Barlow AP, Norris TL, Watson A. Barrett's esophagus: effect of antireflux surgery on symptom control and development of complications. *Br J Surg* 1992; 79: 1050-1053.
38. Brand DL, Ylvisaker JT, Gelfand M, Pope CE. Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after anti-reflux surgery. *N Engl J Med* 1980; 302: 844-848.
39. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Díaz JC, Maluenda F, Korn O. A new physiologic approach for the surgical treatment of patients with Barrett's esophagus: technical considerations and results in 65 patients. *Ann Surg* 1997; 226: 123-133.
40. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Puente G, Korn O, Díaz JC et al. 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: 645-657.
41. DeMeester TR, Attwood SE, Smyrk TC, Therkildsen DH, Hinder RA. Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 1990; 212: 528-540.
42. Hakansson HO, Johnsson F, Johansson J, Kjellen G, Walther B. Development of adenocarcinoma in Barrett's esophagus after successful antireflux surgery. *Eur J Surg* 1997; 163: 469-471.
43. Ortiz A, Martínez de Haro LF, Parrilla P, Morales G, Molina J, Bermejo J et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996; 83: 274-278.
44. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, Patterson JE, Stoddard CJ, Kingsnorth AN. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 806-810.
45. Sampliner RE, Fass R. Partial regression of Barrett's esophagus-an inadequate endpoint. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2092-2094.
46. Williamson WA, Ellis FH Jr, Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 537-541.
47. Nandurkar S, Talley NJ. Surveillance in Barrett's esophagus: a need for reassessment? *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 990-996.
48. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574-579.
49. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-1691.
50. Brand B, Porthun M, Von Schrenck T, Matsui U, Bohnacker S, Jackle S et al. Endoscopic argon plasma coagulation of Barrett mucosa. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 437-442.
51. Byrne 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: 1810-1815.
52. Dumoulin FL, Terjung B, Neubrand M, Scheuren C, Fischer HP, Sauerbruch T. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1997; 29: 751-753.
53. Grade AJ, Shah IA, Medlin SM, Ramirez FC. The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 18-22.
54. Martin WR, Jakobs R, Spiethoff A, Maass S, Riemann JF. Treatment of Barrett esophagus with argon plasma coagulation with acid suppression-a prospective study. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 779-784.
55. Mork H, Barth T, Kreipe HH, Kraus M, Al Taie O, Jakob F et al. Reconstitution of squamous epithelium in Barrett's esophagus with endoscopic argon plasma coagulation: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1130-1134.
56. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Toneloto EB, Lopes CV, Rynkowski CB et al. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1661-1668.
57. Schulz H, Miehke S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M et al. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 659-663.
58. Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO, Delhaye M, Deviere J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43: 747-751.
59. Dix T BH. Thermal imaging to compare three lasers for the photodestruction of superficial tissue in columnar-lined esophagus. *Lasers Med Sci* 1994; 9: A221.
60. Barham CP, Jones RL, Biddlestone LR, Hardwick RH, Shepherd NA, Barr H. Photothermal laser ablation of Barrett's esophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut* 1997; 41: 281-284.
61. Biddlestone LR, Barham CP, Wilkinson SP, Barr H, Shepherd NA. The histopathology of treated Barrett's esophagus: squamous reepithelialization after acid suppression and laser and photodynamic therapy. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 239-245.
62. Gossner L, May A, Stolte M, 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.
63. Brandt LJ, Kauvar DR. Laser-induced transient regression of Barrett's epithelium. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 619-622.
64. Ertan A, Zimmerman M, Younes M. Esophageal adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus: long-term management with laser ablation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2201-2203.
65. Luman W, Lessels AM, Palmer KR. Failure of Nd-YAG photocoagulation therapy as treatment for Barrett's esophagus-a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 627-630.
66. Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, Nemlander AT, Ramo OJ, Farkkila MA et al. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Ann Surg* 1998; 227: 40-44.
67. Sampliner RE, Hixson LJ, Fennerty MB, Garewal HS. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an anacid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 365-368.
68. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998; 114: 448-455.
69. Gossner L, May A, Sroka R, Stolte M, Hahn EG, Ell C. Photodynamic destruction of high grade dysplasia and early carcinoma of the esophagus after the oral administration of 5-aminolevulinic acid. *Cancer* 1999; 86: 1921-1928.
70. Laukka MA, Wang KK. Initial results using low-dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 59-63.
71. Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) esophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584-585.
72. Overholt B, Panjehpour M, Tefftellar E, Rose M. Photodynamic therapy for treatment of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 73-76.
73. Overholt BF, Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 64-70.
74. Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1719-1723.
75. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.
76. Kovacs BJ, Chen YK, Lewis TD, DeGuzman LJ, Thompson KS. Successful reversal of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation despite inadequate acid suppression. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 547-553.
77. Sampliner RE, Fennerty B, Garewal HS. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 532-535.
78. Sharma P, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Durability of new squamous epithelium after endoscopic reversal of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 159-164.
79. Montes CG, Brandalise NA, Deliza R, Novais de Magalhaes AF, Ferraz JG. Antireflux surgery followed by bipolar electrocoagulation in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 173-177.

80. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, Sotiropoulou M, Kralios N. Complete regression of Barrett's esophagus with heat probe thermocoagulation: mid-term results. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 165-172.
81. May A, Gossner L, Gunter E, Stolte M, Ell C. Local treatment of early cancer in short Barrett's esophagus by means of argon plasma coagulation: initial experience. *Endoscopy* 1999; 31: 497-500.
82. Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997; 84: 760-766.
83. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 332-335.
84. Nandurkar S, Martin CJ, Talley NJ, Wyatt JM. Curable cancer in a short segment Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1998; 11: 284-287.
85. Nishimaki T, Watanabe K, Suzuki T, Hatakeyama K, Watanabe H. Early esophageal adenocarcinoma arising in a short segment of Barrett's mucosa after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1856-1857.
86. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 137-143.
87. Maass S, Martin WR, Spiethoff A, Riemann JF. Barrett esophagus with severe dysplasia in argon beam therapy. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 301-306.
88. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Deviere J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2000; 46: 574-577.
89. Spechler SJ. Laser photoablation of Barrett's epithelium: burning issues about burning tissues. *Gastroenterology* 1993; 104: 1855-1858.