

# ESÓFAGO DE BARRET, NUEVAS ESTRATEGIAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS BARRETT'S ESOPHAGUS, NEW STRATEGIES AND NEW TREATMENTS

Andrés Román-Mora<sup>1</sup>

Román-Mora. Esófago de Barret, Nuevas estrategias y nuevos tratamientos. Crónicas Científicas. Vol.10. No. 10. Pág. 6-15 ISSN: 2215-4264

Fecha de Recepción: 10/8/2018  
Fecha de Aceptación: 20/8/2018

<sup>1</sup> Médico general del servicio de Urgencias del Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica. andres0287@hotmail.com

## RESUMEN

Estudios recientes sugieren que la prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) está aumentando en el ámbito mundial. El propósito de este tema es revisar la definición y la epidemiología del esófago de Barrett (EB), los procedimientos de detección disponibles, la justificación y los métodos de vigilancia, y los tratamientos disponibles, incluidos los médicos, endoscópicos y quirúrgicos.

El esófago de Barrett (EB) es una patología adquirida producto del reflujo gastroesofágico crónico que provoca la lesión de la mucosa esofágica normal y su reemplazo por mucosa metaplásica. La importancia clínica del EB radica en que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico (ACE).

Debido a que la incidencia de ACE se encuentra al alza, la mayoría de las sociedades de Gastroenterología han emitido sus propias recomendaciones para el tamizaje y la vigilancia. Han sido identificados factores específicos que incrementan el riesgo de EB y ACE. Actualmente el objetivo es detectar el cáncer en etapas iniciales y eventualmente tratables, para lo cual se han planteado distintos protocolos de vigilancia y numerosas alternativas de tratamiento del epitelio metaplásico del EB. La mayoría de las sociedades médicas recomiendan tamizar a todas las personas con ERGE, así como aquellos con otros factores de riesgo con endoscopia. Algunos biomarcadores han mostrado resultados prometedores, aunque se requieren de más estudios en el futuro. Las técnicas de erradicación endoscópica, incluyendo tanto la resección como la ablación, han mostrado buenos resultados, aunque variables, en el tratamiento de lesiones displásicas confinadas a la mucosa.

### Palabras clave

Barrett, esófago, tamizaje, vigilancia, endoscopia, radioablación.

## ABSTRACT

Recent studies suggest that gastroesophageal reflux disease (GERD) is increasing in prevalence worldwide. The purpose of this theme is to review the definition and epidemiology of Barrett esophagus (BE), available screening modalities for detection, rationale and methods for surveillance, and available treatment modalities including medical, endoscopic, and surgical techniques.

Barrett's esophagus is an acquired disease caused by chronic gastroesophageal reflux causing the injury of normal esophageal mucosa and its replacement by metaplastic mucosa. The clinical significance of BE is that it constitutes a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma.

Since the incidence of esophageal adenocarcinoma is on the rise, the major gastroenterology societies have come up with their recommendations for screening and surveillance. Specific factors have been identified as increasing the risk of BE and adenocarcinoma. Currently the goal is to detect cancer in early, treatable stages. Different protocols have been proposed, numerous alternatives for monitoring and treating metaplastic epithelium of BE. Most medical societies recommend screening people with GERD and other risk factors with endoscopy. Biomarkers have shown promising results, but more studies are needed in the future. Endoscopic eradication techniques, including both resection and ablation, have shown good but variable results for treating dysplastic lesions confined to the mucosa.

### Keywords

Barrett, esophagus, screening, vigilance, endoscopy, radioablation.

## Introducción

El esófago de Barrett (EB) es una enfermedad adquirida, definida como una metaplasia intestinal especializada, caracterizada por la sustitución del epitelio escamoso estratificado que normalmente recubre el esófago distal, generalmente como consecuencia de un daño crónico de la mucosa por ERGE, predisponiendo al desarrollo de ACE. En los últimos años, el ACE se encuentra en aumento en Occidente, y cuando se diagnostica en estadios avanzados la supervivencia a 5 años es menor del 15%. La secuencia de ERGE que lleva al EB, el cual es premaligno y eventualmente lleva al ACE, ha llamado la atención de los médicos en todo el mundo, resultando en la elaboración de directrices para el tamizaje y la vigilancia de la enfermedad.

## Epidemiología

La prevalencia de EB ha sido difícil de estimar, ya que la mayoría de los pacientes se encuentra asintomática y permanece sin diagnosticar. Se calcula que la incidencia global en la población general es del 1-2%. Hasta la fecha, no está claro por qué unas personas con ERGE desarrollan EB y ACE y otras no, asociándose diversos factores que podrían aumentar su riesgo. Respecto a la ERGE en la población general, recientes estudios en Occidente estiman un 20-25% de síntomas en la población adulta al menos una vez a la semana. Algunos estudios publicados han reportado una incidencia en aumento y una prevalencia de EB en la población masculina con una relación de casi 2:1, también asociada con una presentación más temprana en hombres que en mujeres.

Existen otros factores de riesgo para el EB y el ACE, los cuales han sido identificados: obesidad, etnia blanca, edad avanzada, pirosis crónica, edad temprana de aparición de ERGE, hernia hiatal, tabaquismo y la

historia familiar de ERGE o formas familiares de EB.

## Características clínicas

La metaplasia intestinal típica de EB no causa síntomas. La mayoría de los pacientes son evaluados inicialmente por síntomas de reflujo gastroesofágico como pirosis, regurgitación y disfagia. El EB largo asociado a ERGE con frecuencia variable, puede complicarse con úlcera esofágica, estenosis y hemorragia. En pacientes con ERGE sintomática, la esofagitis erosiva es un factor de riesgo independiente para EB, que confiere un riesgo cinco veces mayor en el seguimiento a cinco años.

## Criterios diagnósticos

- Identificación endoscópica de la mucosa columnar

- Presencia histológica de metaplasia de tipo intestinal. La mucosa del esófago se encuentra, por lo general, revestida con epitelio escamoso estratificado y cambia a epitelio columnar a nivel de la unión gastroesofágica (GE). Normalmente, la unión escamocolumnar coincide con la unión GE, pero cuando se encuentra proximal a la unión GE, existe un esófago con revestimiento columnar, lo cual se considera EB. Si el segmento es < 3 cm, se denomina EB de segmento corto, y si es  $\geq$  3cm es EB de segmento largo. La medida endoscópica del segmento de Barrett deberá ser reportada utilizando los criterios de Praga, los cuales incluyen tanto la extensión circunferencial (C) como la máxima extensión (M) del revestimiento columnar visible con endoscopia y los islotes separados por encima del segmento principal marcado en centímetros desde la unión GE.

Clasificación endoscópica en EB

Según longitud: Si el segmento es < 3 cm,

se denomina EB de segmento corto, y si es  $\geq 3$  cm es EB de segmento largo.

Clasificación de Praga: Caracteriza la extensión de la metaplasia incluyendo la extensión circunferencial (C) y la longitud máxima de la lengüeta (M), de forma tal que se pueda determinar la magnitud de la metaplasia y su evolución en el tiempo (figura 1).

Clasificación de París: Se aplica para caracterizar las lesiones según su morfología, en elevadas, planas o deprimidas. Todas las lesiones visibles en el segmento de Barrett deben describirse utilizando la clasificación de París. Figura 1. Clasificación de Praga

## Tamizaje y nuevas tecnologías para diagnóstico

Nuevos avances han enfocado su esfuerzo en diagnosticar EB de una manera más eficaz y menos invasiva con el fin de prevenir sus complicaciones.

Consiste en evaluar a los pacientes con ERGE con una endoscopia e identificar el epitelio columnar metaplásico, obtener biopsias para confirmar el EB e identificar displasia, para entonces darles tratamiento.

La mayoría de las sociedades médicas recomiendan un tamizaje endoscópico en pacientes con ERGE, que no respondan a medicamentos inhibidores de la bomba de protones, aunado a otros factores de riesgo para el EB, tales como edad  $> 50$  años, sexo masculino, etnia blanca, obesidad troncal, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC) elevado y hernia hiatal.

Nuevas modalidades de tamizaje menos invasivas, como la endoscopia transnasal sin sedación y la cápsula endoscópica, han

sido estudiadas. Conllevan mejores tasas de participación que la endoscopia con sedación y también mostraron ser más costo-efectivas.

La prueba de citoesponja, un dispositivo de muestreo ingerible que permite la colección de muestras citológicas del esófago para ensayos inmunohistoquímicos, ha mostrado resultados prometedores, con una reducción en la mortalidad cuando se compara con la ausencia de tamizaje.

Actualmente, ninguna de estas ha remplazado la endoscopia tradicional con sedación debido a la falta de evidencias que indiquen que son superiores a los métodos de tamizaje tradicionales.

## Biomarcadores

Se ha propuesto utilizar marcadores moleculares como alternativa a la toma de biopsias al azar para buscar displasia.

La estratificación se encuentra en la actualidad basada en la presencia de displasia por histología. Se han propuesto varios biomarcadores para predecir la progresión neoplásica del EB. La tinción inmunohistoquímica del p53 ha sido estudiada y propuesta como diagnóstico adjunto a la displasia. Numerosos trabajos describen la acumulación de la proteína p53 en lesiones displásicas de esófago sugiriendo que esta alteración podría tener un rol en la *tumorigénesis* esofágica. Esta acumulación se hace más evidente a medida que aumenta el grado de lesión. La frecuencia de positividad del p53 en esófago de Barrett y adenocarcinomas varía según los autores, entre el 30 y 80%, según el grado de displasia y entre 44 y 90% en adenocarcinomas.

La combinación de biomarcadores e histología podría dar aún mejores resultados. En el futuro, puede haber más estudios y, por lo tanto, estos biomarcadores podrían utilizarse para predecir cuáles pacientes podrían beneficiarse de

vigilancia vs ablación.

## Tratamiento del EB

El manejo de los pacientes con EB involucra tres componentes principales:

1. Tratamiento de la ERGE asociada  
Adecuación en medidas higiénico-dietéticas y el uso de IBP
2. Vigilancia endoscópica para detectar displasia.

La recomendación de vigilancia endoscópica en pacientes con EB se basa en el supuesto de que podría reducir la mortalidad. El incremento global en la incidencia de ACE y la disponibilidad de nuevas terapias endoluminales hacen que la vigilancia adecuada en pacientes con EB cobre gran importancia.

La meta de la vigilancia endoscópica es identificar las lesiones precancerosas en una etapa temprana e intervenir con una intención curativa.

El protocolo de biopsias que se recomienda actualmente durante la endoscopia es el protocolo de Seattle, el cual comprende muestreo específico de las lesiones visibles por endoscopia seguido por biopsias aleatorias de los 4 cuadrantes cada 1-2 cm, comenzando por los pliegues gástricos proximales hacia la parte más alta de la unión escamo-columnar. Lamentablemente, las técnicas de muestreo, han llevado a la pérdida de toma de biopsias en zonas de displasia.

Aun siguiendo este protocolo, solo es posible tomar muestras del 6% del área del EB. Los estudios han demostrado que este protocolo riguroso no se sigue por completo en la mayoría de los casos, especialmente en pacientes con mayor riesgo de displasia, llevando a tasas disminuidas de detección. Además, es difícil adherirse a este protocolo

en pacientes con EB de segmento corto. Por lo tanto, se necesitan mejores modalidades visuales y de imagen, para una mejor identificación de la displasia y en aquellos con mayor riesgo de ACE.

### 3. Tratamiento de la displasia

#### a) Displasia de bajo grado y EB sin displasia

Las técnicas endoscópicas para la erradicación del EB, incluyendo electrocoagulación multipolar, la terapia fotodinámica y ablación por radiofrecuencia, también se han aplicado a los pacientes con DBG o EB sin displasia. Sin embargo, la eficacia de la ablación endoscópica para la prevención de cáncer en estos pacientes no se ha establecido. Debido a esto, no se recomienda el tratamiento endoscópico de rutina para pacientes con DBG o con EB sin displasia. Se sugiere para los pacientes con DBG realizar vigilancia endoscópica a intervalos de 6 a 12 meses. Para pacientes sin displasia y sin signos endoscópicos de neoplasia se recomienda vigilancia endoscópica cada tres a cinco años.

#### b) Displasia de alto grado

Para los pacientes con DAG confirmada en el EB, en general, hay tres opciones de manejo propuestas:

1. Manejo quirúrgico
2. Terapias de ablación endoscópica
3. Resección mucosa endoscópica

#### 1. Manejo quirúrgico

Durante varias décadas, la esofagectomía era la opción terapéutica tradicional para la DAG. Elimina tanto el EB displásico como el no displásico, proporcionando una biopsia de tejido, así como la opción de remover los ganglios linfáticos con metástasis. El 30-50% de los pacientes sometidos a esofagectomía desarrollan al menos una complicación postoperatoria grave como neumonía, arritmia, infarto, insuficiencia cardíaca, infección de herida operatoria y filtración de la anastomosis. La esofagectomía se asocia frecuentemente con problemas a largo plazo, tales como disfagia, pérdida de peso, reflujo

gastroesofágico y dumping.

Cuando se compara con las terapias endoscópicas, tiene una tasa de mortalidad y morbilidad significativamente mayor, especialmente a corto plazo, pero con tasas de sobrevida casi similares. Por lo tanto, la esofagectomía es definitivamente una opción que debe ser considerada en casos de pérdida de la continuidad de la mucosa o con linfadenopatías, en especial en la población más joven y con mejor salud. Con el desarrollo de terapias eficaces endoscópicas, la esofagectomía puede, a menudo, evitarse.

#### 2. Ablación endoscópica

El objetivo principal de la terapia endoscópica es prevenir el desarrollo de un ACE invasivo mediante el tratamiento de la lesión displásica, mejorando así la sobrevida del paciente. La ablación completa de todo el segmento de Barrett debe ser la meta de todos los pacientes que desarrollen displasia o cáncer intramucoso, pero no en pacientes con ACE con compromiso submucoso, quienes por el riesgo de metástasis, deben ser sometidos a una esofagectomía.

Las técnicas de ablación pueden ser térmica, ablación por radiofrecuencia (ARF), terapia fotodinámica (TFD), electrocoagulación multipolar (ECMP), crioterapia, coagulación con argón plasma (CAP). Estas técnicas generalmente se llevan a cabo cuando no existen lesiones visibles en el epitelio displásico, en cuyo caso las técnicas de resección pueden tener una tasa más exitosa.

La TFD se basa en la capacidad de agentes químicos, conocidos como fotosensibilizadores, para producir citotoxicidad en presencia de oxígeno después de la estimulación por láser con una longitud de onda determinada. El láser causa la generación de radicales libres cuando se encuentran expuestos a las células sensibilizadas, lo cual conduce al daño.

Se ha logrado obtener una tasa de éxito de

la erradicación de DAG de hasta un 77% en 5 años. Pueden quedar zonas de epitelio metaplásico por debajo del epitelio escamoso regenerado, con posibilidades de evolucionar a un ACE. No constituye la primera línea para el tratamiento de la DAG, quedando reservada para pacientes con alto riesgo quirúrgico luego de discutir otras alternativas terapéuticas. Este procedimiento ya casi no se usa debido al coste, los efectos secundarios, y los resultados problemáticos a largo plazo.

La crioterapia sigue siendo experimental, es una técnica sin contacto que consiste en la destrucción de epitelio metaplásico por disrupción intracelular e isquemia que se produce como consecuencia de los ciclos de congelación-descongelación utilizando nitrógeno líquido o dióxido de carbono. El nitrógeno líquido o el dióxido de carbono se rocía para congelar el tejido durante 10 a 20 segundos; seguidamente se deja descongelar por un minuto, con 3- 4 ciclos por sesión para producir la ablación eficaz. Se puede volver a repetir una sesión un par de meses más tarde, en caso de que hubiese necesidad.

Se ha demostrado que esto erradica la metaplasia y la displasia intestinal en el 46-78% y el 79-87% de los casos, respectivamente. Datos recientes sugieren que la crioterapia es segura y eficaz en el tratamiento de la DAG.

La ARF consiste en la aplicación de energía térmica circunferencial, controlada, que permite la destrucción de la mucosa sobre la cual se libera. Es altamente eficaz en la erradicación completa de la displasia y metaplasia intestinal en pacientes con EB con DAG y DBG. No hay estudios randomizados que demuestren la eficacia de la ARF en pacientes con EB sin displasia. ARF se puede combinar con resección mucosa endoscópica en pacientes con lesiones visibles.

Varios estudios han comparado la ARF con

otras terapias de ablación y han mostrado que la ARF tiene una tasa de éxito mayor, una tasa disminuida de recurrencia de la displasia y es comparativamente más segura que otras técnicas, con una baja tasa de complicaciones (estenosis, hemorragia y perforación).

Después de la ARF, la terapia supresora de ácido es importante, no sólo para minimizar la sintomatología del paciente, sino también para permitir que la mucosa esofágica sane de manera óptima y logre regenerar con epitelio escamoso. Todos los pacientes deben, por lo tanto, recibir IBP a dosis altas como terapia de mantenimiento.

A pesar de los resultados positivos con los procedimientos de ablación en la eliminación de la displasia y la reducción en la progresión neoplásica, su papel en EBND ha sido cuestionado en los estudios en relación con la recurrencia de la metaplasia durante el seguimiento debido a metaplasia subescamosa, durabilidad de la respuesta y, en algunos análisis, una tasa de recurrencia de hasta el 33%. Por lo tanto, los procedimientos de ablación podrían ser un enfoque positivo en el tratamiento de DBG, dada la tasa reducida de progresión a cáncer. Sin embargo, el sometimiento innecesario de los pacientes con EBND a estos procedimientos endoscópicos, con un aumento en las tasas de complicaciones, demandan la publicación de datos a largo plazo.

La ECMP y CAP son otras técnicas de erradicación endoscópica que no han sido estudiadas extensamente para el manejo de EB, a pesar de que existen varias series de casos prospectivos que describen su uso y éxito. Montes et al. reportaron una tasa de erradicación del 100% en los casos de esófago de Barrett no displásico (EBND) en su serie de 14 pacientes, mientras que Sampliner et al. reportaron una tasa de tan solo el 78% en el seguimiento de 6 meses. Algunos estudios no mostraron diferencias significativas en sus tasas de erradicación,

aunque ambos necesitaron de múltiples sesiones de tratamiento.

### 3. Resección endoscópica

La resección endoscópica de mucosa (REM) y la disección endoscópica de la submucosa (DES) son procedimientos de resección. Se utilizan específicamente con displasia nodular visible o EB displásica de segmento corto, para lo cual son preferibles sobre las técnicas de ablación.

La REM consiste en resecar un segmento de mucosa mediante la inyección de diferentes soluciones de la submucosa y la sección de ésta con un asa térmica asistida con otros dispositivos logrando obtener una muestra en uno o varios trozos.

La DES consiste en una técnica de resección a través de la submucosa, que evita la resección por partes y permite obtener una pieza única

de mayor tamaño y con límites verticales mejor definidos, mejorando la *etapificación* a través de la histopatología.

Un estudio comparando REM con DES para carcinoma de células escamosas del esófago reveló que la REM tenía una tasa de recurrencia local más alta (23.91% vs. 3.13%), lo cual indica que la DES es la técnica preferible cuando esta se encuentre disponible. Las complicaciones de la REM son sangrado inmediato hasta en un 10%, perforación en el 3-7% de los pacientes y formación tardía de estenosis en el 17-37% de los pacientes.

La ventaja de los procedimientos de resección es que son tanto diagnósticos como terapéuticos, ya que se obtiene una muestra de tejido, mientras que los procedimientos de ablación únicamente son terapéuticos. Los tratamientos endoscópicos, gracias



a los avances, ahora son utilizados más ampliamente. Un criterio importante que se debe considerar antes de elegir la terapia endoscópica es evaluar el grado de extensión de la displasia en el EB.

El ultrasonido endoscópico (UE) es la modalidad de imagen más acertada para la evaluación de la etapa T de las neoplasias, pero puede predecir la profundidad de invasión en tan solo 50-60% de los casos. Por otro lado, los estudios de REM con biopsia de espécimen han mostrado una mejor tasa de predicción en la evaluación de las etapas de T y ser superiores a los estudios de UE.

Los estudios retrospectivos que han comparado la cirugía con la terapia endoscópica para neoplasias tempranas han mostrado que la cirugía tiene una mortalidad a corto plazo más alta, mientras que la endoscopia tiene menor morbilidad, mejor costo-efectividad y un menor riesgo de complicaciones.

## Conclusión

En los últimos años ha habido avances significativos en el campo de EB, no solo en diagnóstico, sino en diferentes modalidades de imagen y tratamiento.

Actualmente, la vigilancia es la principal forma de manejo de EB con intervalos variables dependiendo del grado de displasia.

El EB es una condición cuya importancia radica en la evolución a ACE, siendo la tasa de supervivencia muy sombría cuando se realiza el diagnóstico en etapas tardías.

El cuidado del paciente con EB ha evolucionado rápidamente en la última década. Las estrategias actuales para mejorar la

supervivencia en pacientes con ACE se centran en la detección del cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable.

El EB sin complicaciones debe estar sujeto a seguimiento, en donde la aparición de displasia determina la utilización de terapia principalmente ablativa, especialmente su extensión a pacientes con bajo grado de displasia, basada en pruebas que demuestran una disminución del riesgo de progresión y / o adenocarcinoma después del tratamiento.

Los pacientes con EB sin displasia no tendrían indicación hoy en día para manejo con ARF de acuerdo a las guías internacionales, sin embargo es probable que con la aparición de marcadores biológicos para progresión a cáncer, mayor experiencia y la adecuada identificación de factores de progresión a displasia, algunos de estos pacientes pueden verse beneficiados con la ARF.

Podría considerarse importante incluir la determinación del p53 como complemento del estudio histopatológico en todas las biopsias esofágicas con diagnóstico de esófago de Barret, como también en los casos de adenocarcinoma esofágico teniendo en cuenta que, si bien este aspecto es aún controversial, podría ser un indicador pronóstico de utilidad en el manejo clínico de estos pacientes.

## Bibliografía

Boeckstaens, G., El-Serag, H. B., Smout, A. J. et al. (2014). Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*, 63(7), 1185–1193.

Chang, J. Y., Talley, N. J., Locke, G. R. et al. (2011). Population screening for Barrett esophagus: A prospective randomized pilot

study. *Mayo Clin Proc.*, 86, 1174-1180.

Desai, T. K., Krishnan, K., Samala, N., et al. (2012). The incidence of esophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut.*, 61: 970-976.

El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C. et al. (2014). Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63, 871–880.

Evans, J. A., Early, D. S., Fukami, N. et al. (2012). The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc.*, 76, 1087-1094.

Ganz, R. A., Overholt, B. F., Sharma, V. K. et al. (2008). Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: A U. S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc.*, 68, 35-40.

Haidry, R.J., Dunn, J. M., Butt, M.A. et al. (2013). Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology*, 145, 87-95.

Hayeck, T. J., Kong, C. Y., Spechler, S. J., et al. (2010). The prevalence of Barrett's esophagus in the US: Estimates from a simulation model confirmed by SEER data. *Dis Esophagus*, 23, 451-457.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., et al. (2011). Global cancer statistics. *Cancer J Clin*, 61, 69-90.

Kastelein, F., Biermann, K., Steyerberg, E.W.,

et al. (2013). Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Gut.*, 62,1676-1683.

Rex, D. K., Cummings, O. W., Shaw, M., et al. (2003). Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*, 125, 1670-1677.

Rubenstein, J. H., Mattek, N., Eisen, G. (2010). Age-andsex-specificyieldofBarrett'sesophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*, 71, 21–27. Shaheen, N. J., Overholt, B. F., Sampliner, R. E. et al. (2011). Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*, 141, 460-468.

Shaheen, N. J., Sharma, P., Overholt, B.F. et al. (2009). Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *New Engl J Med.*, 360, 2277-2288.

Singh, S., Sharma, A. N., Murad, M. H. et al. (2013). Central adiposity is associated with increased risk of esophageal in ammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1399–1412.

Ward, E. M., Wolfsen, H. C., Achem, S. R., et al. (2006). Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.*, 101, 12-7.