

Esófago de Barrett: mirada actual sobre nuevas terapias

Isaac Nachari B.¹ y Fernando Fluxá G.²

¹Centro de Endoscopia Diagnóstica y Terapéutica (CEDIT), Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 30 de julio de 2015
Aceptado: 15 de octubre de 2015

Correspondencia a:

Dr. Isaac Nachari Benquis
Hospital Barros Luco Trudeau
José Miguel Carrera 3204-San Miguel, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 5768919
inachari@gmail.com

Barrett's esophagus: an overview of new therapies

Barrett's esophagus is considered an acquired pre-malignant condition for esophageal adenocarcinoma, and its risk increases with the degree of dysplasia. Its presence therefore requires endoscopic surveillance or eradication. Historically patients with high-grade dysplasia and intramucosal esophageal adenocarcinoma were routinely treated with esophagectomy, considered the definitive therapy and therapeutic gold standard, but with considerable morbidity and mortality. This has led to the development of new alternatives as less invasive endoscopic treatments for both dysplastic lesion and the remaining metaplastic mucosa. The most commonly used treatment options include cryotherapy, radiofrequency ablation, endoscopic resection (mucosal resection or endoscopic submucosal dissection) or a combination of these (multimodal endoscopic eradication). For Barrett's patients with low-grade dysplasia the recommendation of most international guides remains endoscopic surveillance, however given the good results of endoscopic ablation, this concept has changed towards the therapeutic approach. In the absence of dysplasia endoscopic therapy is not recommended but endoscopic surveillance. In the present article we will review the endoscopic therapeutic alternatives to Barrett's esophagus, its scientific basis and how they have evolved in recent times.

Key words: Barrett's esophagus, endoscopy, therapy.

Resumen

El esófago de Barrett se considera una condición adquirida pre-maligna para adenocarcinoma esofágico, cuyo riesgo aumenta según el grado de displasia. Su presencia obliga, por lo tanto, a la vigilancia endoscópica o erradicación. Históricamente pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma esofágico intramucoso eran rutinariamente tratados con esofagectomía, considerada terapia definitiva y patrón de oro terapéutico, pero con una morbilidad considerable. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas alternativas de tratamientos menos invasivos como el endoscópico, tanto para la lesión displásica como para el remanente de mucosa metaplásica. Las alternativas terapéuticas más utilizadas son la crioterapia, ablación por radiofrecuencia, la resección endoscópica (mucosectomía o disección submucosa endoscópica) o una combinación de éstas (erradicación endoscópica multimodal). Para pacientes portadores de Barrett con displasia de bajo grado la recomendación de la mayoría de las guías internacionales sigue siendo la vigilancia endoscópica, sin embargo, dado los buenos resultados de la ablación endoscópica, este concepto ha ido cambiando hacia tomar esta conducta terapéutica. En caso de ausencia de displasia no se recomienda la terapia endoscópica de regla sino la vigilancia endoscópica. En el siguiente artículo revisaremos las alternativas terapéuticas endoscópicas frente al esófago de Barrett, su sustento científico y cómo han evolucionado en el último tiempo.

Palabras clave: Esófago de Barrett, endoscopia, terapia.

Introducción

Esófago de Barrett (EB) se define como la presencia de metaplasia columnar lineal esofágica de cualquier largo a la endoscopia, asociado a la presencia de metaplasia intestinal en la biopsia.

EB se considera una condición pre-maligna bien reconocida para adenocarcinoma esofágico (ACE),

de ello deriva su importancia clínica, ya que su mera presencia no causa síntomas.

Según estadísticas norteamericanas, el riesgo de progresión de EB no displásico a ACE es 0,12 a 0,4% al año. Este riesgo aumenta con el grado de displasia, y si ésta es de alto grado el riesgo de progresión a ACE es estima entre 5,6 a 6,6% anual¹.

Aproximadamente 10-15% de los pacientes con

enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) desarrolla EB².

Es 2-3 veces más común en hombres que en mujeres, poco frecuente en personas de color y asiáticas, y raro en niños³.

Existen múltiples factores de riesgo, entre los que destacan la obesidad (principalmente de distribución abdominal), tabaquismo, edad, síndrome metabólico, hernia hiatal, esofagitis erosiva e historia familiar (existe forma familiar de EB en 7-11% de los casos)³.

Es aceptado que los pacientes con EB progresan hacia ACE pasando por diferentes estados de displasia (displasia de bajo grado (DBG) a displasia de alto grado (DAG)), acumulando progresivamente alteraciones genéticas.

A la fecha, el único factor predictor de desarrollo de ACE es la presencia de displasia, razón por la cual su presencia obliga a su vigilancia o erradicación.

Como veremos a continuación, en la DAG se ha ido imponiendo la erradicación, camino que también podría tomar la DBG.

Históricamente pacientes que desarrollaban DAG y cáncer intramucoso eran tratados con esofagectomía, la que otorgaba tratamiento efectivo y definitivo, pero con una morbilidad y mortalidad considerables, lo que ha motivado el desarrollo de alternativas menos invasivas, que veremos a continuación.

En los últimos años se han publicado terapias endoscópicas innovadoras que han mostrado ser efectivas en el tratamiento del EB, sin embargo, existen aún áreas de incertidumbre en estudio que quedan por definir.

Histopatología

El diagnóstico actual de DBG, DAG y ACE se basa en las recomendaciones de la clasificación de Viena⁴.

Cáncer intramucoso se define por la invasión neoplásica hacia la lámina propia o muscular de la mucosa, pero no hacia la submucosa. La presencia de desmoplasia estromal es consistente con ACE submucoso⁵.

Anteriormente, pacientes con DAG y ACE intramucoso eran rutinariamente tratados con esofagectomía, considerada la terapia definitiva para EB, ya que reseca el tejido pre-maligno, la lesión displásica y los linfonodos circundantes, por lo que la recurrencia de cáncer es muy baja (sobrevida a 5 años de 80% para ACE incipiente) pero a un costo alto en morbilidad postoperatoria (la más frecuente fue fistula de anastomosis cervical en 55%) y mortalidad operatoria (5,7%)⁶.

Esta percepción ha llevado al rápido desarrollo y exploración de alternativas terapéuticas endoscópicas efectivas.

Un meta-análisis publicado en 2014 no muestra diferencia significativa entre endoterapia y esofagectomía para neoplasia precoz en EB (ACE intramucoso y DAG) en cuanto a su tasa de remisión (RR 0,96; IC 95%; 0,91-1,01); sobrevida a 1 año (RR 0,99; IC 95%; 0,94-1,03); a 3 años (RR 1,03; IC 95%; 0,96-1,1); sobrevida a 5 años (RR 1,0; IC 95%; 0,93-1,06) y mortalidad asociada a cáncer (Diferencia de riesgo: 0; IC 95%; -0,02-0,01). Sin embargo, la endoterapia se asoció a mayor tasa de recurrencia de neoplasia (RR 9,5; IC 95%; 3,26-27,75), pero también a un menor número de eventos adversos mayores (RR 0,38; IC 95%; 0,2-0,73)⁷.

Series quirúrgicas previas muestran que el riesgo de metástasis linfonodal en pacientes con DAG o ACE intramucoso oscila entre 0 y 3%⁸. En contraste, el ACE submucoso alcanza hasta 20% de metástasis linfonodal⁹. Al contrastar estos datos con la mortalidad peri operatoria de la esofagectomía, entendemos que la terapia endoscópica se recomienda para DAG y ACE intramucoso, pero no para ACE que compromete la submucosa.

Diagnóstico y etapificación

Rol de imagenología avanzada y EUS

Es de extrema importancia un examen detallado del segmento metaplásico con endoscopia de alta definición, que ha demostrado tener mayor sensibilidad en la detección de neoplasia relacionada a Barrett que la endoscopia tradicional.

En la actualidad, el estándar internacional avalado por las sociedades de gastroenterología internacionales en la detección y vigilancia del esófago de Barrett es la endoscopia con luz blanca (idealmente de alta definición) con biopsias dirigidas de lesiones visibles y aleatorias en cuatro cuadrantes cada 2 cm del segmento metaplásico, lo que se denomina Protocolo de Seattle.

Además, otras tecnologías han adquirido un rol más relevante en la detección de lesiones, como la cromoendoscopia electrónica (*narrow band imaging*-NBI; *Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy*-FICE, etc.); autofluorescencia, endomicroscopia confocal láser, etc.

En un estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado publicado en 2012, se incluyeron 123 pacientes con EB y se estudió la detección de metaplasia intestinal que resultó ser similar en el grupo estudiado con endoscopia de alta resolución más protocolo de Seattle *versus* biopsias dirigidas con cromoendoscopia electrónica (NBI) siendo de 92% en ambos grupos, pero requiriéndose la mitad de las biopsias en el último¹⁰. Sin embargo, éste es todavía un tema en desarrollo.

Artículo de Revisión

Figura 1. Representación de EB, clasificación de Praga C2M5. C: Extensión circunferencial de la metaplasia. M: Extensión máxima de la metaplasia (C más una lengüeta de 3 cm). UGE: Unión gastroesofágica.

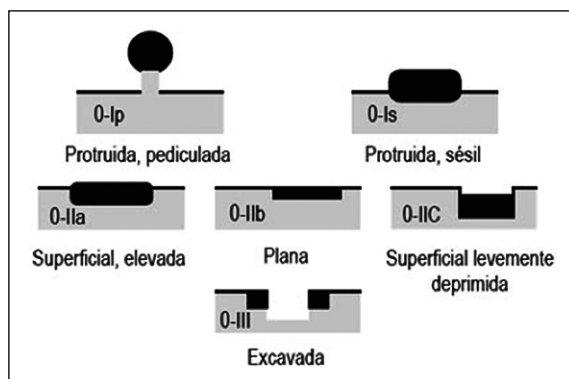
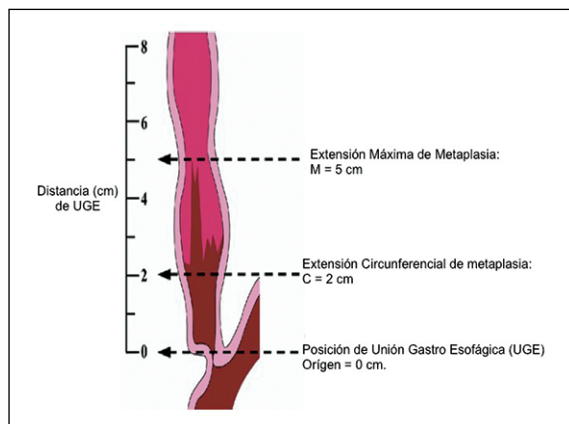


Figura 2. Clasificación de París¹¹.

Para describir la extensión del EB debemos usar criterios estandarizados, como la clasificación de Praga C & M¹⁰ (Figura 1).

La morfología de lesiones visibles es importante ya que puede influir en la etapificación. Lesiones superficiales no protruyentes pueden asociarse a invasión submucosa. Por lo tanto, lesiones visibles en el segmento metaplásico deben describirse usando la clasificación de París¹¹ (Figura 2).

En cuanto a la endosonografía (EUS), su rol en la

etapificación T y N ha sido claramente establecido. Sin embargo, estudios actuales le otorgan un rol modesto en la etapificación T de pacientes con DAG y ACE intramucoso¹².

Terapias de erradicación endoscópica

El objetivo primordial de la terapia endoscópica es prevenir el desarrollo futuro de un cáncer invasor esofágico al tratar la lesión displásica, mejorando por lo tanto la sobrevida del paciente.

Sin embargo, pacientes que desarrollan displasia tienen mayor riesgo de recurrencia de neoplasia o lesiones metacrónicas en el segmento remanente de EB. Por lo tanto, nuestra meta debe ser lograr la eliminación completa de la mucosa metaplásica remanente.

Ablación por radiofrecuencia

En nuestro país el sistema más utilizado para esta técnica es el Barrx™ (Covidien, anteriormente Halo) que incluye un generador de energía, un balón para tratamiento circunferencial (Barrx™ 360) o un dispositivo llamado Barrx™ 90 para tratamiento focal, que va adosado a un endoscopio estándar de visión frontal (Figura 3).

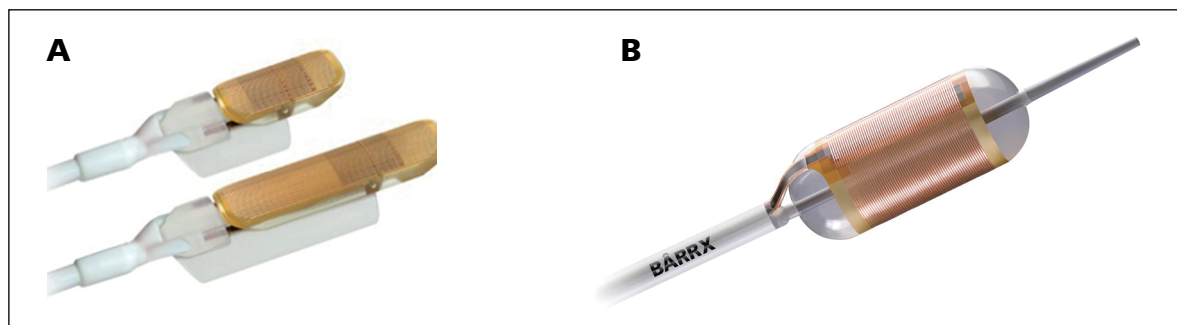
El principio de la tecnología de ablación por radiofrecuencia (radiofrequency ablation-RFA) consiste en la transmisión de alta energía a los tejidos (300 W aprox) en un corto período de tiempo (< 300 ms) y utilizar control de la densidad de energía. Permite la ablación del epitelio y la muscular de la mucosa sin dañar la submucosa, lo que disminuye el riesgo de sangrado, fibrosis y estenosis. La profundidad de ablación es generalmente de 700 µm.

Resultados

En una revisión sistemática llevada a cabo el 2013 con 3.802 pacientes sometidos a RFA en EB sin displasia, DBG, DAG y ACE intramucoso se encontró erradicación completa de la metaplasia intestinal en 78% de los pacientes (95% IC; 70-86%) y completa erradicación de la displasia en 91% (95% IC; 87-95%)¹³.

En un estudio del grupo de Registro Nacional de

Figura 3. Sistemas Barrx™ 90 (A) y Barrx™ 360 (B). www.barrx.com.



Halo en Reino Unido, 335 pacientes (72% DAG, 24% ACE intramucoso y 12% DBG) fueron seguidos por un año luego de ser sometidos a RFA. Se logró completa erradicación de metaplasia intestinal en 62%. Para DAG fue de 86% y para toda displasia 81%. Sólo 10 pacientes (3%) progresaron a cáncer invasivo¹⁴.

A la fecha no existen estudios con seguimiento a largo plazo. No obstante, un estudio norteamericano realizó un seguimiento a 2 años de 106 pacientes viendo erradicación completa de displasia en 95% y de metaplasia intestinal en 93%. Cincuenta y seis pacientes fueron seguidos a 3 años, viéndose 98 y 91% de erradicación, respectivamente. Cabe destacar que durante el seguimiento se requirieron "refuerzos" de tratamiento con RFA, que de no haberse realizado hubiesen arrojado resultados diferentes, con erradicación de displasia en > 85% y de metaplasia intestinal en > 75% a 3 años¹⁵.

Por lo tanto, de estos estudios podemos concluir que a pesar de que la duración del tratamiento endoscópico es alentadora, igual existen recurrencias de displasia y metaplasia intestinal en un porcentaje no depreciable, al igual que progresión de la enfermedad en un pequeño grupo de pacientes. Esta es la base para recomendar la vigilancia endoscópica continua de estos pacientes.

En cuanto al impacto de funduplicatura realizada antes o después de la terapia en los resultados de RFA, sigue siendo un área de incertidumbre. Sin embargo, estudios norteamericanos no han visto variaciones relevantes en cuanto a complicaciones.

Complicaciones

Dentro de las más frecuentes se incluyen dolor retroesternal (3%), sangrado (1%), estenosis (hasta 5%) y desgarros mucosos.

La complicación más temida es el desarrollo de displasia o cáncer subescamoso (a raíz de "glándulas enterradas"), tema común a todas las terapias ablativas. La única manera de detectarla es tomando biopsias aleatorias a la neo mucosa escamosa, lo que ha motivado la recomendación de vigilancia endoscópica post ablación (para DAG y ACE intramucoso) cada 3 meses el primer año, 6 meses el segundo año y anualmente en adelante, hasta que no se disponga de nueva evidencia al respecto.

Crioterapia

La crioterapia es una técnica sin contacto que consiste en la destrucción del epitelio metaplásico mediante destrucción celular e isquemia producida por un agente congelante (nitrógeno líquido o dióxido de carbono) en ciclos sucesivos de "congelamiento-descongelamiento". Esto es importante para lograr la ablación efectiva de la mucosa metaplásica mediante daño intracelular, pero preservando la matriz extracelular, con lo que en teoría se reduciría la fibrosis y por

ende la posibilidad de estenosis post procedimiento.

Datos recientes han mostrado buenos resultados de esta técnica para la erradicación de EB con DAG. Un estudio multicéntrico retrospectivo de 60 pacientes, con seguimiento medio de 10,5 meses, mostró que se logró erradicación completa de DAG en 97% de los pacientes (58 pacientes); de toda displasia en 87% (52 pacientes) y de toda la mucosa metaplásica en 57% (34 pacientes)¹⁶.

En un estudio de cohorte con un total de 32 pacientes, seguidos por al menos 2 años, con EB con DAG de cualquier largo, tratados con crioterapia cada 8 semanas hasta erradicación completa de DAG y metaplasia intestinal, los resultados fueron bastante prometedores. A dos años se logró erradicación completa de DAG en 100% y de metaplasia intestinal en 84,4%. En los últimos controles (a $37,8 \pm 9,7$ meses) se evidenció erradicación de 97% de DAG y 81% de EB.

DAG recurrente en 18% (6 pacientes) con erradicación completa luego de repetir tratamiento en 5 casos. Un paciente progresó a ACE.

Se asoció a mayor recurrencia de metaplasia intestinal (pero no de DAG) un segmento mayor de 3 cm. Estenosis evenciada en 9% (3 pacientes) tratados exitosamente con dilatación, sin otros eventos adversos¹.

Resección endoscópica de todo el EB

Consta de dos técnicas: Resección Mucosa Endoscópica (*endoscopic mucous resection* - EMR) y Disección Submucosa Endoscópica (*Endoscopic submucosal dissection* - ESD).

La justificación terapéutica consiste en el mínimo riesgo de metástasis linfonodal de lesiones confinadas a la mucosa (< 1%) y que pueden ser exitosamente resecadas por endoscopia. Por lo tanto, el tratamiento endoscópico resectivo sería curativo para lesiones M1 e incluso que comprometan la capa más superficial de la submucosa (< 200 μ m, sm1).

Resección mucosa endoscópica (EMR)

En el caso de la EMR, más difundida en occidente, se usan principalmente dos técnicas: con cap + bandas y con asa. Sin que se haya demostrado diferencias significativas entre ellas en cuanto a grosor de las muestras y/o resección de submucosa. Expertos creen que es posible la mucosectomía de todo el EB cuando el segmento es menor o igual a 5 cm aprox.

En un estudio de 169 pacientes con un seguimiento de 32 meses, la erradicación de neoplasia y metaplasia intestinal demostró ser efectiva en 95,3% y 80,5%, respectivamente¹⁷.

También se puede realizar EMR focal de lesiones visibles provenientes de EB. No obstante, la mayor debilidad de esta técnica es el posible desarrollo de lesiones sincrónicas, metacrónicas o recurrencias en la mucosa metaplásica remanente.

Artículo de Revisión

Existen múltiples opciones de mucosectomía (con cap y bandas, con asa, etc.). Sin que se haya demostrado diferencias significativas entre ellas en cuanto a grosor de las muestras y/o resección de submucosa.

Dissección submucosa endoscópica (ESD)

El rol de ESD en el algoritmo terapéutico del EB, en occidente, aún no ha sido completamente establecido.

Más difundida en Japón, es considerado el tratamiento de elección para cáncer gástrico y esofágico intramucoso, y ha demostrado ser superior a EMR en cuanto a resecciones curativas y tasas de recurrencia.

Es una técnica compleja y demandante, que requiere de una larga curva de aprendizaje y esta asociada a una mayor tasa de complicaciones y eventos adversos comparada con EMR, pero que en los últimos años han ido en descenso (< 5% de sangrado y perforaciones, respectivamente).

Terapia de erradicación endoscópica multimodal

En respuesta a las fortalezas y falencias de cada una de las técnicas antes mencionadas, se propone actualmente un enfrentamiento de erradicación endoscópica multimodal, que consiste en realizar la resección endoscópica de lesiones visibles o patrones mucosos

anormales (detectados con técnicas endoscópicas avanzadas como cromoesndoscopia), seguido de la erradicación de toda la mucosa metaplásica remanente con técnicas como la radiofrecuencia y crioterapia.

Candidatos para terapia de erradicación endoscópica

Displasia de alto grado y cáncer intramucoso

Dado el alto riesgo de progresión a ACE invasor, las guías actuales americanas recomiendan de forma clara la terapia de erradicación endoscópica por sobre la vigilancia, siendo el enfrentamiento de elección la resección de lesiones visibles (EMR-ESD) seguido de ablación endoscópica de mucosa remanente, preferentemente con radiofrecuencia.

Displasia de bajo grado

Entre 25 y 40% de los pacientes con EB son diagnosticados con DBG en el transcurso de su seguimiento.

La recomendación de la mayoría de las guías internacionales es vigilancia endoscópica cada 6 a 12 meses para evaluar progresión neoplásica, no obstante, aún es un tema en discusión.

En EE. UU. se realizó un estudio multicéntrico randomizado para pacientes con DBG, comparando vigilancia endoscópica *versus* ablación con radiofrecuencia en la tasa de progresión a DAG y adenocarcinoma.

Sesenta y ocho pacientes fueron randomizados para seguimiento y 68 para ablación.

La ablación se realizó con el sistema HALO en sesiones cada 3 meses hasta lograr erradicación endoscópica e histológica del EB.

El seguimiento en el grupo control se realizó con endoscopia de alta resolución a los 6 y 12 meses luego del diagnóstico, y posteriormente de forma anual hasta 3 años.

Los resultados arrojaron que el grupo de ablación tenía menos probabilidad de progresar a DAG (1,5% *vs* 26,5% - $p < 0,001$) y a adenocarcinoma también (1,5% *vs* 8,8% - $p = 0,03$). La ablación redujo el riesgo de progresión a DAG o ACE en 25% y a ACE en 7,4%.

De hecho, el estudio fue terminado prematuramente por el peso de sus resultados y en consideración por la seguridad y tratamiento óptimo para los pacientes.

En base a este estudio podemos concluir que a los pacientes con DBG confirmada se les debería ofrecer la opción de terapia ablativa¹⁸.

EB sin displasia

A la fecha no existen estudios randomizados controlados que evalúen el rol de la terapia ablativa *versus* la vigilancia endoscópica solamente.

Estudios de costo-efectividad han demostrado que

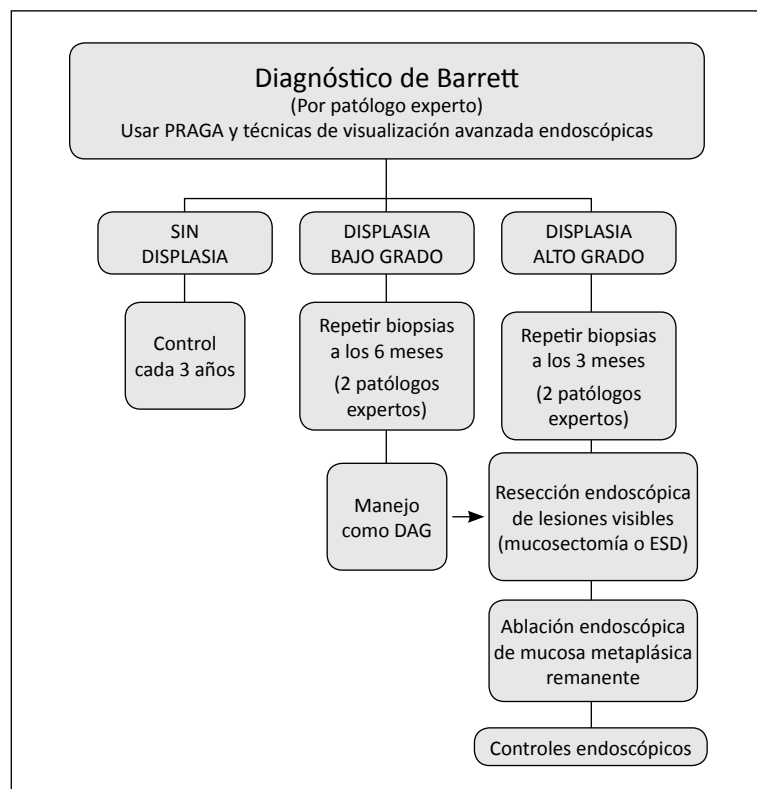


Figura 4. Esquema resumen diagnóstico-terapéutico de Esófago de Barrett.

ofrecer terapia ablativa con radiofrecuencia a todos estos pacientes es prohibitivamente caro.

Además, no hay evidencia de que pueda suspenderse la vigilancia endoscópica luego de la ablación. Por lo que las guías de manejo actual de la AGA no recomiendan la terapia de erradicación endoscópica en pacientes con EB no displásico.

Conclusión

Grandes estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de desarrollar ACE en pacientes con EB es bastante bajo. La gran mayoría de estos pacientes no progresan a cáncer y mueren de otras causas no relacionadas. Sin embargo, en las últimas décadas la incidencia de ACE ha aumentado en más de 500%.

Dada la seguridad, efectividad y disponibilidad de las terapias endoscópicas, sería atractivo ofrecerlas a todo paciente con EB. No obstante, esta idea se ve empañada por problemas de costos, falta de estadísticas a largo plazo y riesgos inherentes a los procedimientos, en pacientes con riesgo muy bajo de desarrollar ACE.

Consideramos que la estrategia más criteriosa por el momento es tratar endoscópicamente sólo aquellos pacientes con alto riesgo de progresar a ACE (DAG y cáncer intramucoso), mientras que en el caso de DBG, la decisión debe ser ponderada entre el tratante y las consideraciones del paciente.

Las guías actuales son categóricas en recomendar sólo vigilancia en EB no displásico. (Figura 4: Esquema resumen diagnóstico-terapéutico de Esófago de Barrett).

Referencias

- 1.- Gosain S, Mercer K, Twadell W, Uradomo L, Greenwald B. Liquid nitrogen spray cryotherapy esophagus with high-grade dysplasia: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 260-5.
- 2.- Sharma P. Clinical Practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2548-56.
- 3.- Spechler S, Souza R. Review. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014; 371: 836-45.
- 4.- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-5.
- 5.- Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1029-38.
- 6.- Csendes A, Braghetto I, Cardemil G, Cortés S, Musleh M. Resultados de la esofagectomía en 53 pacientes con adenocarcinoma del esófago y Barrett extenso. *Rev Chil Cirug* 2013; 65: 121-7.
- 7.- Wu J, Pan Y, Wang T, Gao D, Hu B. Endotherapy *versus* surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 33-41.
- 8.- Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005; 242: 566-73.
- 9.- Luna RA, Gilbert E, Hunter JG. High-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: the role of esophagectomy in the era of endoscopic eradication therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 76: 531-8.
- 10.- Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-9.
- 11.- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
- 12.- Young PE, Gentry AB, Acosta RD, Greenwald BD, Riddle M. Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1037-41.
- 13.- Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1245-55.
- 14.- Haidry R, Dunn J, Butt M, Burnell M, Gupta A, Green S, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013; 145: 87-95.
- 15.- Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011; 141: 460-8.
- 16.- Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, Dumot JA, Nishioka NS, Wolfsen HC, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71: 680-5.
- 17.- Pouw RE, van Vilsteren FG, Peters FP, Álvarez-Herrero L, Ten Kate FJ, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap *versus* multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 74: 35-43.
- 18.- Phoa N, van Vilsteren FG, Weusten B, Bisschops R, Schoon E, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation *vs* endoscopic surveillance for patients with Barrett Esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209-17.
- 19.- Sharma P, Hawes R, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, et al. Standard endoscopy with random biopsies *versus* narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62: 15-21.