

EVOLUȚIA NOȚIUNII DE ESOFAG BARRETT

THE EVOLUTION OF THE NOTION OF BARRETT'S ESOPHAGUS

Doina Fosa, doctorand

Catedra de Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Definiția Esofagului Barrett a evoluat în ultimele decenii și acum variază în întreaga lume cu o lipsă de consens în ceea ce privește importanța identificării metaplaziei intestinale, definită histologic de prezența celulelor calciforme în mucoasa esofagiană metaplaziată. Diagnosticul metaplaziei la etapele timpurii prezintă interes, datorită naturii sale preneoplazice și a riscului crescut de progresie spre adenocarcinom esofagian. Dezbaterile privind importanța metaplaziei intestinale în diagnosticul Esofagului Barrett pune în principal în discuție riscul neoplazic al mucoasei columnare fără celule calciforme, precum și lungimea segmentului afectat. Abordarea diferită a noțiunii de Esofag Barrett prezintă impedimente în crearea de ghiduri, protocoale internaționale pentru un management unanim, calitativ în supravegherea și tratamentul pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

Summary

The definition of the notion of Barrett's esophagus has evolved over the last decades and now widely varies across the world with a lack of a consensus on the significance of identifying intestinal metaplasia, histologically defined as the presence of goblet cells within the esophageal mucosa affected by metaplasia. The diagnosis of metaplasia in its early stages is of interest because of its preneoplastic nature and the high risk of progression towards esophageal adenocarcinoma. The debate on the importance of intestinal metaplasia in the diagnosis of Barrett's esophagus mainly emphasizes the neoplastic risk of columnar mucosa without goblet cells, as well as the length of the affected segment. The different approach towards the notion of Barrett's esophagus is an obstacle in developing guidelines and international protocols for a standardized, quality management in the supervision and treatment of patients with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa.

Esofagul columnar metaplaziat, după eponimul Esofag Barrett reprezintă încă un termen interpretat variabil și actualmente nu are claritatea în comunicarea clinică și științifică pe tema metaplaziei mucoasei esofagiene. Definiția este în prezent atât confuză, cât și ambiguă, și variază de la unii medici care fac acest diagnostic bazat doar pe aparițiile endoscopice în orice măsură a zonelor de metaplazie, la cerința ca metaplazia columnară esofagiană de tip intestinal să fie dovedită histologic înainte de stabilirea acestui diagnostic.

Esofagul columnar metaplaziat actualmente constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală în primul rând pentru legătura sa evolutivă cu refluxul gastro-esofagian cronic, care, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, este considerată drept boala secolului XXI. În al doilea rând, nu mai puțin important, în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al acestei patologii, cu asocierea displaziei și dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Mucoasa esofagiană de tip columnar metaplaziat definește situația patologică, de regulă fiind o condiție dobândită, în care epiteliul pavimentos normal al esofagului este înlocuit cu epiteliu columnar unistratificat, ca răspuns la injuria determinată de refluxul conținutului gastric în esofag provocat de boala de reflux gastroesofagian (BRGE), iar Esofagul Barrett, parte a ECM, este tot mai frecvent acceptat ca situația în care ECM histopatologic demonstrează metaplazie de tip intestinal specializată, în care se atestă prezența celulelor goblet. Factorul patogenetic major în dezvoltarea metaplaziei de columnare este reprezentat de BRGE și incompetența sfincterului esofagian inferior (SEI).

Originea celulară a ECM este controversată și reprezintă

o problemă care trebuie rezolvată deoarece, doar aceasta ar explica presupusele mecanisme moleculare ce stau la baza procesului metaplazic. Schimbările epigenetice sau genetice, care modifică expresia, funcția și/sau activitatea proteică în celulele post-mitotice ce conduc la transdiferențiere în celule stem/progenitoare, astfel încât ele să fie reprogramate să se diferențieze în celule columnare, mai degrabă decât în celule scuamoase, sunt conduse de mediul inflamator creat de refluxul cronic. Actualmente, pentru a putea dezvolta strategii terapeutice mai bune pentru pacienții cu această boală, prezintă un interes crescut înțelegerea patogenizei metaplaziei la nivel celular și molecular. ECM evoluează în timp spre displazie, respectiv are risc oncologic avansat care predispune pentru dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Tactica de tratament, de supraveghere și conduita medicală a bolnavilor cu ECM continuă să fie obiectul discuțiilor specialiștilor în domeniu, iar progresul tehnic actualmente oferă tehnologii perfecționate și metode sigure de eradicare minim-invazivă ale acestei patologii vizavi de tratamentul medicamentos. Problema necesității aplicării unor programe de screening populațional, precum și cea a unor scheme de supraveghere a evoluției ECM se impun în mod din ce în ce mai pregnant.

Definiția esofagului columnar metaplaziat, după cum am menționat, variază în întreaga lume și există o lipsă de consens în ceea ce privește importanța identificării metaplaziei intestinale, definită histologic de prezența celulelor calciforme în mucoasa metaplaziată. Orientările publicate de Colegiul American de Gastroenterologie (CAG) definesc EB ca o schimbare a esofagului distal, de orice lungime care poate fi recunoscută prin endoscopie și atestă prezența metaplaziei

intestinale în monstrele de biopsie [6,24], pe când metaplazia epitelială fără celule calciforme caracterizează esofagul columnar metaplaziat. Această poziție este de asemenea susținută și de Asociația Americană a Gastroenterologilor (AGA) [34]. Demonstrarea histologică a celulelor calciforme, însă, nu este cerută de gastroenterologii britanici și japonezi [43]. Societatea Britanică de Gastroenterologie (SBG) definește EB ca mucoasă metaplazică care este clar vizibilă endoscopic (≥ 1 cm) deasupra joncțiunii JEG și este confirmată a fi metaplazică în biopsiile efectuate, dar nu necesită identificarea histologică a celulelor calciforme (adică mucoasa de tip gastric cu sau fără metaplazie intestinală) [17]. Motivul din spatele acestei definiții este că absența celulelor calciforme se datorează eşantionării în procesul de prelevare a biopsiilor, fiind colectate un număr insuficient de biopsii, pentru a identifica celulele calciforme. Acest lucru este susținut de un număr relativ mare de cercetări, astfel într-un studiu de urmărire efectuat de Gatenby și colab., [9] >50% dintre pacienții fără metaplazie intestinală la biopsia primară au prezentat ulterior celule calciforme la 5 ani de urmărire și respectiv 90% dintre ei la 10 ani de urmărire. Harrison și colab. [8] au demonstrat că procentul pacienților cu metaplazie intestinală a crescut odată cu numărul de biopsii administrate și a sugerat că este necesar un minim de opt probe pentru fiecare pacient.

În general vorbind, ECM este definit ca o metaplazie cilindrică a mucoasei esofagiene care este vizibilă endoscopic și confirmată histopatologic. Deci, există controverse cu privire la criteriile de diagnosticare pentru această boală, iar acest lucru provine în primul rând din diferențele de opinie cu privire la tipurile patologice ale epitelului care au ca rezultat un risc crescut de cancer, precum și alte probleme economice și epidemiologice. De exemplu, unele autorități preferă să definească EB în funcție de modificările histologice care au ca rezultat un risc crescut de cancer și, prin urmare, de o nevoie de supraveghere, în timp ce altele utilizează o abordare mai pragmatică și consideră ca EB prezent dacă esofagul prezintă metaplazie columnară (fără celule calciforme) indiferent dacă riscul de cancer este crescut semnificativ. În prezent, în SUA, riscul semnificativ pentru cancer este atribuit numai mucoasei EB cu MI specializată. Cu toate acestea, mucoasa columnară metaplazică non-gobletală este, de asemenea, predispozantă pentru cancer, dar riscul este considerat a fi mult mai mic decât mucoasa columnară cu celule calciforme [4,10-12]. Indiferent de riscul de cancer, toate societățile de gastroenterologie din întreaga lume necesită identificarea endoscopică a mucoasei columnare în esofagul distal ca o condiție prealabilă necesară pentru a diagnostica EB.

Astfel, definiția localizării anatomice și prin urmare a demonstrării histopatologice a acestei entități a evoluat în ultimele 2-3 decenii de la esofag în întregime cu metaplazie intestinală, la metaplazie extinsă pe 3cm deasupra joncțiunii esofago-gastrice și în cele din urmă până la aprecierea leziunii metaplazice pe cel puțin 1cm.

Conceptul, conform căruia metaplazia esofagiană este rezultatul RGE și reprezintă înlocuirea epitelului esofagian pavimentos pluristratificat necheratinizat pe orice lungime care poate fi recunoscută prin endoscopie cu/fără metaplazie de tip intestinal și ulterior prin examen histopatologic [36], definește 2 aspecte importante, și anume: un aspect fiziopatologic, prezentat de determinismul refluxului gastroesofagian sever și persistent, acid sau mixt, și un aspect morfofpatologic, adică necesitatea

demonstrării metaplaziei epitelului pavimentos normal.

Diagnosticul este confirmat histopatologic, prin demonstrarea existenței unuia dintre cele 3 tipuri de epitelii: 1. epitelii de tip fundic, cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice; 2. epitelii de tip joncțional de aspect foveolar și cu celule secretoare de mucus; 3. epitelii de tip intestinal de aspect viliform cu celule secretoare de mucus și celule calciforme (goblet) [95,96]. Prezența acestor celule face diferența între epitelii cilindric obișnuit și cel specializat, intestinal.

În consecință, o metaplazie a esofagului inferior cu epitelii cilindric, care se extinde în mod vizibil pe o distanță mai mare de 1 cm deasupra joncțiunii, trebuie considerată cert ca ECM, iar dacă histopatologic sunt prezente celulele calciforme, acesta este numit EB. Deci, ECM poate fi împărțit în 2 tipuri: epitelii cilindric cu metaplazie intestinală și epitelii cilindric fără metaplazie intestinală. În opinia unor autori, prezența sau absența celulelor calciforme specifice metaplaziei intestinale depinde de lungimea segmentului de metaplazie, astfel încât, pe segmentele lungi, celule de acest tip sunt întotdeauna prezente [33]. Această dependență nu este încă pe deplin explicată, însă poate reprezenta prima modificare histopatologică ce se produce ca răspuns la agresiunea refluxului acid sau mixt. Celulele calciforme nu caracterizează mucoasa cardială sau fundică; prezența lor oriunde în esofagul tubular este anormală și constituie elementul diagnostic pentru EB. Acest epitelii specializat este asociat cu un risc crescut de adenocarcinom mai ales la pacienții cu segment scurt de esofag Barrett. S-a demonstrat că există o distribuție zonală a tuturor tipurilor de epitelii în ECM, cu tipul columnar specializat cel mai proximal, cel fundic – cel mai distal, iar cel cardial – între ele, însă frecvent apare o distribuție de tip mozaic. Răspândirea epitelului metaplazic în esofagul inferior este difuz-regulată, sub forma unor prelungiri digitiforme sau a unor extensii în limbi de flăcări și rareori - metaplazie insulară. Din ce în ce mai mulți autori admit că ECM ar trebui definit indiferent de lungimea acesteia. Conceptul pentru care lungimea mai mare a ECM se corelează cu un potențial malign mai mare pentru adenocarcinomul esofagian este controversat. Mai multe studii au elucidat faptul că EB cu segment scurt (SSBE) și EB cu segment lung (LSBE) prezintă riscuri echivalente ale adenocarcinomului esofagian [38,39], în timp ce o durată mai mare în ani a EB posedă un risc mai mare de displazie [11,43] sau dezvoltare ulterioară de adenocarcinom esofagian, decât formele de EB recent [11,52]. În consecință, creșterea la fiecare 1cm a lungimii BE a dus la o creștere cu 28% a riscului de displazie de grad înalt sau de adenocarcinom esofagian [63]. Aceste rezultate, deși incoerente, dau credibilitate ideii că SSBE nu ar trebui să fie trecut cu vederea și că dezvoltarea SSBE, precum și progresia sa de la SSBE la LSBE poate cel puțin să crească riscul de adenocarcinom esofagian. Chiar dacă celulele calciforme sunt prezente, date recente arată că riscul de cancer în rândul pacienților cu EBSS cu segment scurt este semnificativ mai mic comparativ cu cei cu segment EBSL, unde proporția celulelor goblet are un potențial mai mare. Într-o meta-analiză recentă a incidenței adenocarcinomului asociat cu EB, incidența anuală în rândul pacienților cu EBSS, fără displazie a fost estimată la 0,19%, față de 0,33% în total.[9] Desigur, indiferent de datele publicate, observațiile clinice au evidențiat clar dovezi ale leziunilor displazice și a carcinomului precoce la pacienții cu ECM și fără celule calciforme. În plus, există unele dovezi

că o proporție semnificativă de cancere ale JEG apar de fapt la pacienții cu EB ultrascort (EBUS), o afecțiune despre care se presupunea că este asociată cu o rată scăzută de incidență a metaplaziei celulelor calciforme.[17]

Toate tipurile histologice de ECM au potențial neoplazic, susține un studiu realizat de patologi și gastroenterologi germani și japonezi. Acești cercetători au descoperit că la 70% din adenocarcinoamele timpurii mici (<2 cm) rezecționate prin rezecția mucoasei endoscopice (REM), mucoasa de fond a fost de tip cardiac sau oxintic, nu de tip intestinal, și mai mult, s-a observat chiar pierderea diferențierii intestinale odată cu progresia neoplazică [16,53]. În plus, studiile clinice de urmărire care implică pacienți din Regatul Unit au arătat rate similare de progresie până la displazie și malignitate, indiferent de prezența sau absența metaplaziei intestinale [9,34]. În schimb, alte studii pe termen lung susțin definiția de vest a ECM, arătând că, atunci când ECM este eșantionat în mod adecvat, numai pacienții cu celule calciforme progresează spre displazie și malignitate. După cum s-a menționat anterior, există un acord slab între histopatologii nord americani și japonezi în diagnosticul metaplaziei, displaziei și a carcinomului. Mai multe dintre caracteristicile descrise de americani ca displazie de grad înalt sau ca fiind suspecte pentru carcinom ar fi un diagnostic de carcinom pentru patologii japonezi și germani [23,34,81]. Takubo și colab. [45] afirmă că fotografiile histologice din studiile prezentate de americani care au fost etichetate ca displazie de grad înalt, ar putea fi diagnosticate ca fiind cazuri clare de adenocarcinom cu sau fără invazie stromală de către patologii japonezi.

Un consensus de la Montréal a etichetat că noțiunea EB trebuie utilizată atunci când orice tip de metaplazie esofagiană este confirmată histologic [19]. Ulterior, un sistem unic de clasificare endoscopică bazat pe consens, care determină criteriile C & M pentru a descrie și clasifica EB endoscopic, a fost propus și supus unei validări extinse interne și externe de către experții endoscopiști din Praga. Important pentru această clasificare este localizarea reperelor gastroesofagiene, iar studiul

de validare descris în acest consensus a arătat că acest sistem este simplu și poate fi aplicat în mod fiabil de toți endoscopiștii. Adoptarea acestui sistem standard de clasificare a îmbunătățit considerabil capacitatea medicilor de a stabili diagnosticul de EB, de a evalua eficacitatea tratamentelor pentru EB la pacienții individuali și clasificarea pacienților cu EB în studiile clinice. În plus, aceasta ar putea contribui la o mai bună definire a istoriei naturale a EB [20].

Absența unui algoritm clar, unanim în definirea noțiunii de esofag columnar metaplaziat, Esofag Barrett, creează deficiențe în managementul diagnostic-curativ, în formele de supraveghere a ECM, precum și în necesitatea și etapa de implementare a metodelor de tratament miniinvazive endoscopice și laparoscopice. Acestea rămân divergențele cel mai frecvent analizate în rândul medicilor practicieni, dat fiind faptul că toate formele histopatologice ale metaplaziei mucoasei esofagiene, deși în măsură diferită, au potențial de malignizare, acestea pot dezvolta complicații eroziv-ulcerative, hemoragii și stricturi, care de asemenea pot avea consecințe nefaste. Abordarea diferită a noțiunii de Esofag Barrett, de metaplazie columnară, a dus la o lipsă de consens în formele, tipurile de tratament precum și screening-ul abordat în diferite țări. Cercetările de specialitate, care dispun de un potențial științific, și care deși urmăresc același scop – metaplazia columnară a mucoasei esofagiene, din cauza varietății criteriilor de stabilire a diagnosticului (conform aprecierii histopatologice sau a lungimii segmentului metaplaziat) nu pot fi met-analizate, iar aceasta din urmă reprezintă impedimente în crearea de ghiduri, protocoale internaționale pentru un management calitativ în supravegherea și tratamentul pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. Deși, există mai multe linii internaționale directe în ceea ce privește screeningul, supravegherea și managementul metaplaziei esofagiene, totuși toate sunt limitate în ceea ce privește o bază de dovezi clare pentru un beneficiu demonstrat cu o rentabilitate a supravegherii și o stratificare robustă a riscului pentru pacienți în vederea utilizării optime a resurselor.

Bibliografie

1. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:235–244; quiz e32. [PubMed]
2. Gatenby P, Caygill C, Wall C, Bhattacharjee S, Ramus J, Watson A, Winslet M. Lifetime risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9611–9617. [PubMed]
3. Abrahao LJ JR, Lemme EM, Carvalho BB, etc. Relationship between the size of hiatal hernia and esophageal acid exposure time in erosive and non-erosive reflux disease. *ArqGastroenterol*. 2006, Jan-Mar, vol.43(1), p.37-40.
4. Calvet X, Villoria A. Esophageal diseases: GERD, Barrett, achalasia and eosinophilic esophagitis. *GastroenterolHepatol*. 2014 Sep;37Suppl 3:53-61. doi: 10.1016/S0210-5705(14)70083-4. PMID: 25294266
5. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I., PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):138-141. doi: 10.1590/0102-6720201600030003. PMID:27759773
6. Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. Prevalence of Upper Gastrointestinal Tract Findings in Patients With Noncardiac Chest Pain Versus Those With Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)-Related Symptoms: Results from a National Endoscopic Database. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun, vol. 102(6), p.1173-9.
7. Dixon M.F Gastrointestinal epithelial neoplasia. *Vienna revizited.Gut*.2002,1,p 130-131.
8. Fass R, Malagon I, Schmulson M. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:376–380
9. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:157–166.
10. Calvet X., Oesophageal disease: gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, achalasia and eosinophilic oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Sep;39 Suppl 1:47_52 doi: 10.1016/S0210-5705(16)30174-1. PMID: 27888864
11. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus*. 2007; 20(1): 36-42.
12. Chandrasoma P., DeMeester T. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Elsevier, 2006.

13. Chandrasoma P.T. Diagnostic Atlas of Gastroesophageal Reflux Disease. A new histology-based method. Elsevier 2007, 92.
14. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5598–5606. [PubMed]
15. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365:1375–1383. [PubMed]
16. Conio M. *Colab.* Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut.* 2001; 48, p. 304-309.
17. Crane SJ, Richard Locke G. 3rd, Harmsen WS. The changing incidence of esophageal and gastric adenocarcinoma by anatomic sub-site. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15; 25(4):447-53.
18. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis.* 1996;7:51–60. [PubMed]
19. Naini BV, Souza RF, Otze RD. Barrett's esophagus: a comprehensive and contemporary review for pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:e45–66. [PubMed]
20. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 2005;129:1825–1831. [PubMed]
21. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut.* 2008;57:1354–1359. [PubMed]
22. Theodorou D, Ayazi S, DeMeester SR, et al. Intraluminal pH and goblet cell density in Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:469–474. [PubMed]
23. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC) *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:133–141. [PubMed]
24. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type 1977–2005. *Br J Cancer.* 2009;101:855–859. [PubMed]
25. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365:1375–1383. [PubMed]
26. Office for National Statistics: Cancer Registrations in England, 2010. In: Office for National Statistics. Newport, Wales, UK: UK Statistics Authority, 2012
27. Gatenby P, Soon Y. Barrett's oesophagus: Evidence from the current meta-analyses. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:178–187. [PubMed]
28. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, Kuipers EJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut.* 2014;63:191–202. [PubMed]
29. Oberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus - Frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg.* 2001;234:619–626. [PubMed]
30. Ishimura N, Amano Y, Sollano JD, et al. Questionnaire-based survey conducted in 2011 concerning endoscopic management of Barrett's esophagus in East Asian countries. *Digestion.* 2012;86:136–146. [PubMed]
31. Jones TF, Sharma P, Daaboul B, et al. Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy. *Digest Dis Sci.* 2002;47:2108–2111. [PubMed]
32. 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;103:788–797. [PubMed]
33. American Gastroenterological Association. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:1084–1091. [PubMed]
34. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2006;55:442. [PubMed]
35. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63:7–42. [PubMed]
36. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1–7. [PubMed]
37. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47:251–255. [PubMed]
38. Chang JT, Katzka DA. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1482-8.
39. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, et al. Diagnostic inconsistencies in Barretts-esophagus. *Gastroenterology.* 1994;107:945–949. [PubMed]
40. Delattre JF, et al. Functional anatomy of the gastroesophageal junction. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):241–260.
41. Lee MH, Buterbaugh K, Richards-Kortum R, Anandasabapathy S. Advanced endoscopic imaging for Barrett's Esophagus: current options and future directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:216–225. [PubMed]
42. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2010;138:854–869. [PubMed]
43. Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL, et al. Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:45–54. [PubMed]
44. Patil DT, Bennett AE, Mahajan D, Bronner MP. Distinguishing Barrett gastric foveolar dysplasia from reactive cardiac mucosa in gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol.* 2013;44:1146–1153. [PubMed]
45. Takubo K, Nixon JM, Jass JR. Ducts of esophageal glands proper and paneth cells in Barrett's esophagus: frequency in biopsy specimens. *Pathology.* 1995;27:315–317. [PubMed]
46. DeMeester T.R., Wickramasinghe K.S., Lord R.V. Cytokeratin and DAS-1 immunostaining reveal similarities among cardiac mucosa, CIM, and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2002.97, pp. 2514-2523.
47. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology.* 2003;125:1670–1677. [PubMed]
48. Ogiya K, Kawano T, Ito E, et al. Lower esophageal palisade vessels and the definition of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* 2008;21:645–649. [PubMed]