

La sorveglianza dell'esofago di Barrett

■ L'esofago di Barrett è una complicanza della malattia da reflusso gastro-esofageo ed è il precursore dell'adenocarcinoma esofageo. La sorveglianza endoscopica ed istologica ha un ruolo significativo nell'identificazione di displasia severa e cancro precoce, patologie con sopravvivenza prolungata dopo asportazione radicale. I benefici dei programmi di sorveglianza potrebbero essere ulteriormente avvalorati dal miglioramento delle tecniche diagnostiche (endoscopia ad alta risoluzione, NBI, markers molecolari), con stratificazione del rischio neoplastico e con possibilità di applicare tecniche terapeutiche conservative (resezione e/o ablazione endoscopica).

■ Barrett's esophagus is a complication of chronic gastro-esophageal reflux disease and is the precursor of esophageal adenocarcinoma. Endoscopic surveillance plays a significant role in dysplasia and early cancer detection, providing the improvement in survival rate after treatment. Benefits of surveillance protocols could be furthermore enhanced both by new diagnostic methods (high resolution endoscopy, Narrow Band Imaging and biomarkers) and endoscopic treatment modalities (resection and ablation).

■ **Parole chiave:** esofago di Barrett, sorveglianza, metaplasia intestinale, displasia - adenocarcinoma esofageo

■ **Key words:** Barrett's esophagus, surveillance, intestinal metaplasia, dysplasia - esophageal adenocarcinoma

Guido Missale
Gian Paolo Cengia
Domenico Della Casa
Luigi Minelli
Michele Ghedi
Gianpaolo Lancini
Dario Moneghini
Renzo Cestari

Cattedra di Chirurgia Generale
Università degli Studi
Endoscopia Digestiva
AO Spedali Civili di Brescia

Introduzione

L'**incidenza dell'esofago di Barrett** (BE) è in continuo aumento nel mondo occidentale e questa patologia viene considerata il fattore di rischio principale per lo sviluppo dell'adenocarcinoma esofageo (EAC). IL BE è presente nel 6-12% dei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), in meno dell'1% in soggetti non selezionati e nel 10-25% di pazienti sottoposti a indagine endoscopica (1,2).

L'evoluzione istopatologica, supportata da alterazioni di struttura ed espressione genetica e proteica, si manifesta attraverso un processo multistep, con una fase di iniziazione, in cui la GERD induce lo sviluppo di metaplasia intestinale (IM) in individui geneticamente predisposti, una fase di formazione, con estensione del tessuto metaplastico, ed una fase di progressione, caratterizzata dallo sviluppo di displasia, marker di possibile evoluzione neoplastica (3,4).

La displasia di basso grado (LGD) rappresenta un'alterazione istologica con rischio di progressione a displasia di alto grado (HGD) o adenocarcinoma dell'esofago (EAC) più di cinque volte superiore a quella di BE non displastico (27% vs 5%) (5).

L'HGD rappresenta la lesione istologica a rischio di progressione ad EAC, con incidenza stimata di 6.58%/anno (6).

L'incidenza di EAC è in rapido aumento dal 1975 a oggi (7,8) e ha una variabilità significativa nella popolazione (9). Al momento della diagnosi il 50% dei pazienti presenta una neoplasia avanzata con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10% (10).

Le problematiche relative all'efficacia di un programma di sorveglianza sono le seguenti:

1. difficoltà nell'identificazione endoscopica di lesioni neoplastiche precoci
2. variabilità intra-inter osservatori nella definizione della displasia
3. bassa incidenza di HGD e cancro (rispettivamente 1.3% e 0.5% /anno), con implicazioni sul rapporto costo/efficacia della sorveglianza.

Definizione

Il BE è un'alterazione dell'epitelio squamoso del terzo inferiore dell'esofago, che viene sostituito con epitelio di aspetto colonnare all'esame endoscopico, di lunghezza variabile, e con presenza all'esame isto-patologico di metaplasia intestinale (11-18). La presenza di esofagite, EAC o di short BE può rendere difficoltosa la diagnosi di IM (19-21). In ogni caso, in presenza di IM è appropriato diagnosticare il BE ed applicare programmi di sorveglianza. Non vi sono dati relativi al rischio di EAC in epitelio colonnare esofageo senza IM (22).

Diagnosi endoscopica

Nuove modalità di imaging sono state recentemente proposte per la diagnosi endoscopica di BE, in relazione alla facile accessibilità del viscere e alla limitata estensione della mucosa da esaminare.

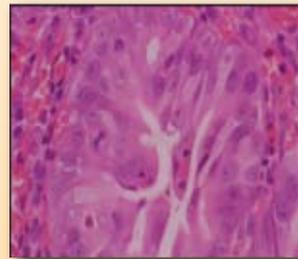
Le problematiche ed i limiti della video-endoscopia sono in relazione alla possibilità di identificare l'epitelio colonnare ed i dettagli della superficie mucosa (< 200 000 pixels, zoom digitale con riduzione della risoluzione). L'endoscopia trans-nasale presenta risultati comparabili alla metodica convenzionale, in termini di fattibilità, accettazione ed accuratezza della procedura (23), con vantaggi per quanto concerne i costi e le complicanze. Rappresenta pertanto la procedura con maggiore rapporto costo-efficacia nello screening e nella sorveglianza (24).

Per quanto concerne sede e numero di biopsie, viene riconosciuta l'opportunità di effettuare quattro biopsie per quadrante ogni cm di metaplasia colonnare. In presenza di BE long vi è relazione tra il numero di biopsie eseguite e la diagnosi di IM: 34.7% con 4 biopsie,

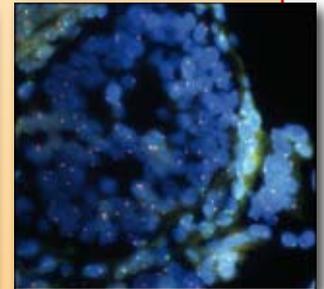
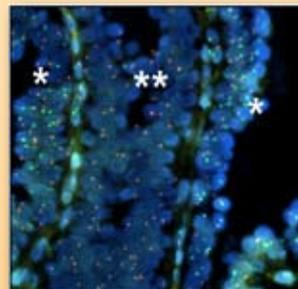
fig.1: metodiche endoscopiche per la diagnosi e l'ablazione di BE



a) immagine endoscopica di BE



b) valutazione istologica ed immunohistochemica di BE con alterazioni genetiche del cromosoma Y



c) ablazione endoscopica di BE con radiofrequenza (Halo®)

67.9% con 8 e 100% con almeno 16 (24). In quest'ultima condizione la prevalenza di LGD raggiunge 18.9% vs 1.6%, di HGD 2.8% vs 0%, con un'incidenza di LGD 2.2% vs 6.6% e di HGD 2.8% vs 0% (25).

Gli endoscopi ad alta definizione (>850 000 pixels) forniscono immagini di qualità superiore ed offrono la possibilità di discriminare dettagli della mucosa con immagini non ingrandite (26).

Le tecniche di cromo-endoscopia con coloranti di contrasto e coloranti vitali migliorano la visualizzazione della mucosa normale e di quella patologica (sensibilità 98% e specificità 61% nell'identificazione di IM) (27,28). I risultati ottenuti non dimostrano, tuttavia, vantaggi univoci nell'identificazione della displasia rispetto al campionamento biptico random nei quattro quadranti, mentre risulta significativa la riduzione del numero di biopsie necessarie (18.9±6.3 vs 9.2±2.8 con blu di metilene) (29).

Narrow Band Imaging (NBI) è una tecnica che utilizza filtri ottici per lo studio morfologico della mucosa e del pattern vascolare (30). L'efficacia nell'identificazione di BE viene confermata da studi recenti condotti in pazienti con GERD cronico, in cui il pattern villosa (40.6% dei soggetti) viene confermato dall'istologia nel 60.9% dei casi (31,32). Analogamente lo studio di 51 pazienti con BE, di cui 7 con HGD, presenta una sensibilità del 100% e specificità del 98.7% (33). Rimane aperta la problematica relativa alla variabilità inter-osservatore nell'interpretazione delle immagini ottenute con NBI.

Fuji Intelligent Chromoendoscopy (FICE) è una tecnica di cromo-endoscopia elettronica che viene applicata ad immagini già acquisite, adottando specifiche lunghezze d'onda per identificare i vasi della sottomucosa, che si presentano morfologicamente distorti nelle lesioni cancerose.

Nello studio della displasia con tecniche di **auto-fluorescenza (LIFS e LIFE)** le aree displastiche non manifestano intensa auto-fluorescenza rispetto al tessuto normale per diversa composizione di fluorofori ed appaiono di colore rosso scuro. L'auto-fluorescenza applicata nel BE presenta sensibilità del 100% per HGD, ma con un 40% di falsi positivi (34,35).

Optical Coherence Tomography (OCT) e **Laser Confocal Microscopy (LCM)**, anche se applicate con prototipi ed in assenza di studi di concordanza intra- o inter-osservatore, consentono di approfondire la morfologia di aree circoscritte di mucosa esofagea, con ingrandimento ed identificazione morfologica della struttura ed organizzazione cellulare (accuratezza 94% nell'identificazione di AEC con LCM e di IM con OCT) (36,37).

Tutte queste metodiche, in relazione alla bassa sensibilità dimostrata (21%-37%)(38), vengono utilizzate a completamento dell'esame endoscopico, e possono

trovare applicazione nell'ambito di protocolli di sorveglianza, con lo scopo di effettuare prelievi biptici mirati, secondo quanto definito nelle linee-guida. Al momento, benché promettenti, per queste metodiche non esistono sufficienti evidenze per il loro uso nella routine clinica (22).

Markers molecolari

Le alterazioni del fenotipo riguardano l'incremento di espressione di fattori di proliferazione (Ki-67), di fattori di crescita (EGF, c-erbB2 e TGF-), di flogosi (COX-2, TNF-) e la ridotta espressione di adesione cellulare (E-caderine). Le anomalie del contenuto nucleare di DNA, quali aneuploidia e tetraploidia, la perdita di eterozigosi di geni specifici (p16, p53) e la metilazione di p16, RUNX3 e HPPI, rappresentano indicatori di rischio neoplastico.

Per quanto concerne le alterazioni del genotipo, studi condotti con citometria a flusso hanno documentato che, in assenza di incremento di tetraploidia (< 6%) o di aneuploidia, il rischio neoplastico risulta essere assente, mentre in sua presenza risulta essere 11.7 e 9.5 volte aumentato (39). Così la perdita di eterozigosi di p16 e p53 comporta un rischio 16 volte aumentato (40). L'ibridizzazione in situ con fluorescenza (FISH) è una metodica che utilizza sonde fluorescenti per identificare specifiche sequenze di DNA (aneuploidia, delezione, amplificazione e traslocazione genica). L'amplificazione di HER-2 e 20q13.2 e la delezione del cromosoma Y, p16 e p53 sono alterazioni genetiche identificate in EAC con questa procedura e rappresentano i possibili campi di applicazione nello studio della sequenza BE-displasia-EAC (41). Nell'esperienza personale (50 prelievi biptici) vi è correlazione tra caratteristiche isto-patologiche ed espressione/amplificazione di HER-2/neu nella sequenza BE (21 casi), LGD (12 casi), HGD (13 casi) e EAC (13 casi) (42,43). Al momento, tuttavia, non esistono biomarkers molecolari validati da utilizzare nella pratica clinica (22).

Sorveglianza

La sorveglianza endoscopica è una pratica clinica diffusa, con lo scopo di identificare la progressione di malattia in una popolazione a rischio. In USA viene praticata routinariamente nell'attività medica di base (98%) ed in ambito universitario (89%); in UK viene considerata utile dal 76% dei membri della Società di Gastroenterologia, ma solo nel 17% viene offerta a tutti i pazienti affetti da BE, escludendo nel 62% i casi BE short (45).

Anche in Francia, pur essendo considerata utile dal 99% dei gastroenterologi, viene applicata regolarmente solo nel 29.5% (46).

tab. 1: sorveglianza BE e grado di displasia

Displasia	Diagnosi	Follow up
Assente	2 EGD con biopsia in 1 anno	EGD 3 anni
LG	EGD ogni 6 mesi per escludere HG Conferma patologo esperto	EGD 1 anno
HG con mucosa piatta con mucosa irregolare confirmata a 3 mesi	Conferma patologo esperto Conferma patologo esperto – EMR Terapia: Chirurgia/Ablazione	EGD 3 mesi
Dopo ablazione non confermata nel follow up	EGD con biopsia	In relazione a displasia pre-trattamento

Questi atteggiamenti controversi sono supportati da studi epidemiologici che hanno dimostrato, nei pazienti con BE, una mortalità età-correlata più elevata rispetto alla popolazione generale (aumento di fattori di rischio quali fumo e BMI) e causa di morte diversa rispetto ad EAC, patologia poco comune in questo gruppo di pazienti (10%) (47).

La sorveglianza endoscopica di BE si pone lo scopo di identificare, applicando un adeguato campionamento (48), la presenza di displasia e di EAC (incremento da 3.8% a 10.2%, in stadio iniziale da 1% a 4.6%), così da migliorare la sopravvivenza dopo trattamento (85.9% vs 43.3% a due anni) (49, 50, 51) ed il periodo libero da malattia (50% del gruppo prevalenza/operati vs 77.1% del gruppo incidenza/operati) (52).

Condizioni peculiari in un programma di sorveglianza sono rappresentate dall'età dei pazienti, dall'aspettativa di vita a 5 anni e dalla possibilità da parte del paziente di comprendere e di seguire il programma proposto.

Anche elementi relativi allo Specialista possono influenzare nella pratica clinica la sorveglianza: rispetto alla conoscenza di linee-guida pubblicate, fattori demografici (ambito lavorativo, specializzazioni, esami di certificazione), volume di attività endoscopica, livello retributivo e pregresso coinvolgimento quale perito in procedimenti per malpractice condizionano una sorveglianza più aggressiva (OR 3.6), anche in popolazioni a basso rischio (53).

In relazione alle implicazioni correlate, nell'ambito di una procedura di sorveglianza:

- ogni diagnosi di displasia deve essere confermata da un Anatomico-Patologo esperto
- il grado di displasia determina l'intervallo di sorveglianza appropriato.

Le linee guida proposte dall'American College of Gastroenterology nel 1999 e 2002 (50) vengono confermate nel 2008, con l'unica differenza relativa ad una maggiore prudenza in caso di LGD, in cui l'intervallo di osservazione di 1 anno viene mantenuto se l'assenza di displasia non viene confermata per due volte consecutivamente. La HGD viene classificata come unifocale (< 5 cripte per prelievo biptico) o multifocale, con lesione nodulare o "flat type". La presenza di HGD multifocale correla con il rischio di EAC (quattro volte più elevato) (54) e con la riduzione della sopravvivenza (55). I risultati di studi di follow-up condotti in pazienti con HGD suggeriscono che programmi di sorveglianza intensiva possono essere applicati anche in questi pazienti in relazione all'assenza di progressione verso EAC nel 79.7% casi (56) e a quanto documentato dai risultati del "hunt and surveillance protocol", in cui nell'85% dei casi non si è verificata progressione da HGD a EAC e nel rimanente 15% la chirurgia demolitiva ha documentato trattarsi di neoplasie in stadio precoce (follow-up a 26 anni) (57).

Tra i fattori da considerare in un programma di sorveglianza, che possono definire il rischio di neoplasia, vi sono la lunghezza di BE (31% di prevalenza di EAC

in LSBE vs 10% in SSBE) (58), la presenza di displasia alla prima osservazione (1.28%/anno vs 0.36%/anno) (59) ed il riscontro di HGD (da 33% a 55%). Il protocollo di sorveglianza di BE in relazione al grado di displasia è indicato (**tabella 1**):

- in **assenza di displasia** con due osservazioni condotte nello stesso anno è indicata la sorveglianza dopo tre anni;
- in caso di LGD, se confermata da patologo esperto, viene effettuata l'endoscopia dopo sei mesi per escludere HGD, poi una volta all'anno per due anni e, se negativa, dopo tre anni. Il paziente in questo caso presenta probabilità di progressione neoplastica (60), anche se il 40% delle biopsie successive sono negative per displasia e i 2/3 dei pazienti non presentano displasia nei 4 anni successivi (61);
- in presenza di HGD confermata, l'esame endoscopico deve essere ripetuto dopo tre mesi se la mucosa sede del prelievo non è identificabile. In caso di irregolarità della superficie (visible lesion) deve essere applicata la procedura di EMR a scopo diagnostico. In relazione alla possibile coesistenza di EAC può essere effettuato staging con endosonografia, TC e PET, così come viene considerata la possibilità di sorveglianza intensiva, resezione chirurgica od ulteriori terapie ablative;
- in caso di **displasia non confermata o dopo EMR** il follow-up paziente viene considerato in relazione al grado più elevato di displasia precedentemente documentata.
- L'**ablazione** viene definita completa dopo tre endoscopie consecutive negative per IM (22).

Ambiti in fase di valutazione

- Validità della sorveglianza endoscopica in studi multicentrici randomizzati controllati;
- identificazione non endoscopica di BE (spettroscopia, colorimetria);
- significato di IM sotto-squamosa (SSIM);
- significato e ruolo di BE microscopico (MBE);
- identificazione ottica della displasia (fluorescenza, laser confocal microscopy, endomicroscopy, OCT);
- definizione del rischio di displasia focale rispetto a diffusa;
- frequenza e durata della sorveglianza dopo ablazione;
- validazione di biomarkers nell'identificazione di pazienti a rischio.

Corrispondenza

Renzo Cestari
 Cattedra di Chirurgia Generale
 Università degli Studi
 Endoscopia Digestiva
 AO Spedali Civili P.le Spedali Civili 1 - 25100 Brescia
 Tel. +39 030 398276 - 030 3995539
 e-mail: cestari@med.unibs.it

Bibliografia

1. Sharma P, McQuaid K, Dent J et al: A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; **127**:310-330.
2. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G: Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; **123**:461-467.
3. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB et al: Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984; **87**:927-33.
4. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, Balkwill F, Tselepis C: Barrett's metaplasia. *Lancet* 2000; **356**:2079-2085.
5. Lim CH, Treanor D, Dixon F, Axon ATR: Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression. *Endoscopy* 2007; **39**:581-87.
6. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB et al: Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; **67**:394-8.
7. Pohl H, Welch HG: The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *JNCI* 2005; **97**(2):142-46.
8. Brown LM, Devesa SS: Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; **11**:235-56.
9. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G et al: Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma. A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**:1931-1939.
10. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmon RA, El-Serag HB: Temporal trends (1937-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in USA: a glimmer of hope? *Am J Gastroenterol* 2003; **98**:1627-1633.
11. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH et al: Adenocarcinoma complicating columnar epithelium lined (Barrett's) esophagus. *AJCP* 1978; **70**:1-5.
12. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH et al: Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; **198**:554-66.
13. Smith RRL, Hamilton SO, Boitnott JK, et al: The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1984; **8**:563-73.
14. Rosenberg JO, Budev H, Edwards RC et al: Analysis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus utilizing a staging system. *Cancer* 1985; **55**:1353-60.
15. Paraf F, Flejou JF, Pignon JP, et al: Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**:183-91.
16. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M et al: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; **109**:1541-46.
17. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P et al: Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; **129**:609-14.
18. MacDonald WC, Macdonald JB: Adenocarcinoma of the

- esophagus and/or gastric cardia. *Cancer* 1987;1094-98.
19. Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ et al. Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc* 2002;671-73.
 20. Hanna S, Rastogi A, Weston AP et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1416-20.
 21. Society BG. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. <http://www.bsg.org.uk>. In: *Gastroenterology BSo*, ed; 2005.
 22. Wang KK, Sampliner RE. **Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's Esophagus.** *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-797.
 23. Saeian K, Staff DM, Vasilopoulos S, Townsend WF, Almagro UA, Komorowski RA, Choi H, Shaker R. Unsedated transnasal endoscopy accurately detects Barrett's metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2002;56:472-478.
 24. Harrison R, Path FRC, Perry I et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's Esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1154-1161.
 25. Abela J, Going JJ, Mackenzie JF et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:850-855.
 26. Sharma P, Weston AP, Topalovski M et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52:24-7.
 27. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001;53:47-52.
 28. Sharma P, Marcon N, Wani S, Bansal A, Mathur S, Sampliner R, Lightdale C. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2006;38:1206-1212.
 29. Horwath JD, Maydonovitch CL, Ramos F et al. **A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's Esophagus.** *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-9.
 30. Gono K, Obi T, Yamaguchi M et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-577.
 31. Fock KM, Teo EK, Chan YH et al. The utility of narrow band imaging in the detection of goblet metaplasia in patients with gastro-esophageal reflux disease (abstract). *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB109.
 32. Yao K, Takaki Y, Ohara J et al. Magnification endoscopy outlines the microvascular architecture and extent of Barrett's intramucosal carcinoma prior to endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1064-1065.
 33. Sharma P, Bansal A, Mathur S et al. **The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus.** *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):167-75.
 34. Kara MA, Peters FP, Fockens P et al. Endoscopic videoautofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):176-85.
 35. Haringsma J, Tytgat GN, Yano H et al. Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasms unapparent to with light endoscopy with an evolving technology. *Gastrointest Endosc* 2001;53:642-50.
 36. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2006;4(8):979-87.
 37. Evans JA, Bouma BE, Bressner J et al. Identifying intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction by using optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc* 2007;65(1):50-6.
 38. Egger K, Werner M, Meining A et al. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut* 2003;52:18-23.
 39. Rabinovitch P, Longton G, Blount P et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3071-83.
 40. Reid B, Prevo L, Galipeau P et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: Baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2839-48.
 41. Walch A, Specht J et al. Her-2/neu gene amplification, elevated mRNA expression and protein overexpression in metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Lab Invest* 2001;81:791-801.
 42. Rossi E, Villanacci V, Della Casa D, Missale G, Ghedi M, Cengia G, Cestari R. **Her-2/neu in Barrett's esophagus: a comparative study between histology, immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization.** *Diagn Mol Pathol* 2006;25:125-130.
 43. Cestari R, Rossi E, Villanacci V, Della Casa D, Missale G, Conio M, Grigolato PG. Dysplasia in Barrett's esophagus FISH: a new approach. *Gastroenterology* 2005;128:A240.
 44. H Falk GW, Ours TM, Richter JE Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointest Endosc* 2000;52:197-203.
 45. Mandal A, Playford RJ, Wicks AC. Current practice in surveillance strategy for patients with Barrett's oesophagus in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1319-1324.
 46. Amamra N, Touzet S, Cyrille C et al. Current practice compared with the international guidelines: endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *J Evaluation Clin Practice* 2007;13:789-794.
 47. Moayyedi P, Burhc N, Akhtar-Danesh N et al. Mortality rates in patients with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:316-320.
 48. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1892-1898.
 49. Corley DA, Levin TR, Habel LA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-640.
 50. Sampliner RE. Practice Parameters Committee ACG: updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
 51. Cooper GS. Endoscopic screening and surveillance for Barrett's esophagus: can claims data determine its effectiveness? *Gastrointest Endosc* 2003;57(7):914-15.
 52. Aldulaimi DM, Cox M, Nwokolo CU, Loft DE. Barrett's surveillance is worthwhile and detects curable cancers. A prospective cohort study addressing cancer incidence, treatment outcome and survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:943-950.
 53. Rubenstein JH, Saini SD, Kuhn L et al. Influence of malpractice history on the practice of screening and surveillance for Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:842-849.

54. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ et al: Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120:1630-1639.
55. Buttar N J, Wang KK, Burgart LJ et al. Endoscopic appearance and extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus can predict the presence of cancer at esophagectomy. *Am J Gastroenterol* 2003;98(suppl):A81.
56. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.
57. SontagSJ. Esophagectomy is the treatment of choice for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2177-2184.
58. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-285.
59. Dulai GS, Shekelle PG, Jensen DM et al. Dysplasia and risk of further neoplastic progression in a Regional Veterans Administration Barrett's Cohort. *Am J Gastroenterol* 2005;100:775-783.
60. Skacel M, Petras R, Gramlich TL et al. The diagnosis of low grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-87.
61. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-99.