Lesões pré-malignas do esôfago e câncer precoce: considerações sobre o tratamento

Luis Fernando Moreira[1], Marcelo F. Tiburi[1]

O câncer de esôfago é uma doença epidemiologicamente importante em nosso meio. O consumo de álcool, o tabagismo e o refluxo gastroesofágico estão entre os fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento de câncer. As condições pré-determinantes como o esôfago de Barrett, acalasia, estreitamento cáustico e lesões pré-malignas do esôfago apresentam um risco mais elevado para o câncer de esôfago. Estas lesões, portanto, merecem uma maior atenção. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato podem permitir uma melhora na sobrevida e uma redução na morbidade e na mortalidade. Este trabalho apresenta algumas considerações a respeito das modalidades de tratamento de lesões precursoras e câncer superficial.

Unitermos: Câncer de esôfago; lesões precursoras; displasia; câncer superficial; mucosectomia endoscópica; ablacão por laser; terapia fotodinâmica.

Pre-malignant lesions of the esophagus and early cancer: treatment considerations

Esophageal cancer is epidemiologically important in our community. Alcohol consumption, tobacco use, and gastroesophageal reflux are among the well-established risk factors for the development of cancer. Predisposing conditions such as Barrett's esophagus, achalasia, caustic strictures and pre-malignant lesions of the esophagus lead to a higher risk for esophageal cancer and, thus, require increased attention. Early diagnosis and prompt treatment of these conditions may yield an increase in survival rates and a decrease in morbidity and mortality. The objective of this paper is to present a few considerations on the modalities of treatment for precursor lesions and superficial cancer.

Key-words: Esophageal cancer; precursor lesions; dysplasia; superficial cancer; surgery; endoscopic mucosectomy; laser ablation; photodynamic therapy.

Revista HCPA 2001;21(1):73-85

Introdução

O câncer de esôfago é o terceiro tumor gastrointestinal mais freqüente no mundo e tem a maior variação na distribuição geográfica entre todas as neoplasias. As razões para as variações geográficas extremas não são conhecidas, mas fatores ambientais e nutricionais têm sido freqüentemente implicados (1). Esta doença habitualmente permanece oculta até uma fase tardia de sua evolução e, no momento de sua descoberta,

[1] Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Luis Fernando Moreira, Largo Eduardo Zaccaro Faraco, 2º andar/ sala202, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316.5607; fax: +55-51-316.5617.

apresenta tanto ao médico quanto ao paciente um desafio bastante complexo e de difícil solução, quando se pensa em uma intenção curativa. O prognóstico para pacientes com carcinoma do esôfago permanece bastante sombrio, apesar da combinação de terapias e da ressecção cirúrgica radical (2). Tentativas de melhorar a sobrevida destes pacientes têm sido prejudicadas pela falta de opções terapêuticas efetivas nos estágios tardios da doença e pela dificuldade em identificar com precisão pacientes nos estágios precoces (2). Por essa razão, os benefícios do diagnóstico precoce têm sido enfatizados, uma vez que a sobrevida está intimamente ligada ao grau de invasão tumoral. Quanto mais o câncer cresce e invade a parede esofágica, pior o prognóstico (3). Ultra-sonografia endoscópica demonstrou que a área tumoral aumenta na proporção da invasão tumoral, e que pacientes com metástases linfonodais têm uma área ultra-sonográfica endoscópica maior do que pacientes sem essas metástases. Além disso, à medida em que a área tumoral aumenta, a taxa de sobrevida diminui (4). Estes dados demonstram que tumores menores são mais propensos a alcançar melhores taxas de sobrevida. Todavia, existe ainda uma série de controvérsias sobre qual seria a melhor abordagem terapêutica para estes tumores, uma vez estabelecido o diagnóstico precoce. Da mesma forma, o tratamento das condições pré-neoplásicas é motivo de bastante discussão. Neste artigo, serão avaliadas as lesões precursoras e o câncer precoce do esôfago, com ênfase nas diversas modalidades terapêuticas disponíveis para o seu tratamento. Embora entidades distintas, com características anátomo-clínicas peculiares, o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide serão tratadas conjuntamente nesta revisão, devido às similaridades do tratamento para uma ou outra doença. Quando apropriado, serão feitas as devidas diferenciações entre as duas entidades.

Diagnóstico precoce e screening *para o câncer esofágico*

No carcinoma precoce do esôfago, pouco mais da metade dos pacientes são assintomáticos. Dor é um sintoma ocasional, observada em 22% dos pacientes com a doença; disfagia foi encontrada em 14% dos casos precoces. Isso leva a concluir que mesmo queixas menores devem ser levadas em consideração, e que investigação apropriada deve ser realizada (5). Desde meados dos anos 80, têm ocorrido extensivos avanços na detecção e no diagnóstico do câncer de esôfago precoce, e exames que incluem endoscopia, radiografia, ultra-sonografia e ultra-sonografia endoscópica têm sido utilizados (6). Um diagnóstico preciso da profundidade da invasão tumoral é necessário para a decisão sobre a estratégia cirúrgica ou outras medidas terapêuticas (5). Um dos fatores essenciais na melhoria da sobrevida dos pacientes com carcinoma do esôfago é sua detecção precoce. Em áreas de alta incidência, o papel do rastreamento para o câncer de esôfago encontra sua maior relevância. Por outro lado, em áreas de baixa incidência, a examinação em massa não é custo-efetiva, e o câncer é habitualmente detectado em exames médicos de rotina ou durante investigação para outras condições não relacionadas (5). Para o rastreamento do câncer esofágico, o uso de marcadores séricos (SCC e CEA, entre outros) é atrativo, mas a baixa sensibilidade limita sua aplicação (7). Assim, métodos para acesso ao esôfago e obtenção de amostras teciduais são de extrema importância. Tais métodos incluem balão esofágico (8), citologia esfoliativa (9) e endoscopia, principalmente quando coloração por lugol é acrescida (10). Após o tecido esofágico ter sido obtido, análises adicionais devem ser realizadas, tais como citológica, histológica e, mais recentemente, análise molecular. Embora a abordagem convencional seja essencial para obter amostras teciduais para análise, as técnicas moleculares podem ajudar a detectar alterações não observadas pelos métodos convencionais.

Os métodos do balão esofágico e da citologia esfoliativa são úteis para rastreamento, pois apresentam baixo custo e boa sensibilidade. Endoscopia oferece a vantagem da visão direta assim como a possibilidade de realizar biópsias para avaliar mais precisamente alterações celulares. Alterações

em proteínas e em genes são as bases da avaliação molecular, que pode ser obtida através de uma variedade de métodos, como imunohistoquímica (11), hibridização *in situ* (12), e reação da polimerase em cadeia (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) (13). A análise molecular de marcadores oncogênicos pode ter importante papel na identificação precoce de células displásicas e na caracterização das alterações ao nível do microambiente celular, uma vez que alterações celulares podem ser demonstradas antecipadamente em relação a outros métodos que apenas detectam anormalidades quando transformações fenotípicas já ocorreram. Se adequadamente aplicada, a análise adicional pode aumentar a sensibilidade de métodos tradicionais para a detecção do câncer, podendo levar ao aumento na sobrevida e no intervalo livre de doença. Como o rastreamento de determinada doença habitualmente depende da sensibilidade do método e da prevalência da doença, e sendo os métodos moleculares muito sensíveis para processos celulares específicos, sua sensibilidade depende basicamente da prevalência de cada alteração molecular específica.

O uso ou a necessidade de rastreamento no câncer de esôfago, como o de outros tumores, é determinado pela prevalência da doença na população visada. Rastreamento em áreas de baixo risco é algo difícil de realizar, devido ao grande número de exames necessários para encontrar um novo caso. Contudo, grupos particulares são de alto risco para tumores esofágicos, como fumantes e alcoolistas (10). Outros fatores predisponentes também podem indicar a necessidade de triagem, tais como acalásia, tilose e tumores de cabeça e pescoço (14). Esôfago de Barrett também é uma situação de alto risco para adenocarcinoma e necessita investigação adicional.

Condições pré-malignas

O papel do fumo e do álcool como fatores de risco para o carcinoma epidermóide está bem estabelecido, existindo risco mais elevado quando se comparam fumantes e não fumantes, assim como alcoolistas e não alcoolistas (15). Juntos, álcool e fumo aumentam o risco de desenvolver câncer de esôfago, agindo sinergisticamente (1). O risco de carcinoma epidermóide aumenta exponencialmente com o aumento no consumo de álcool e linearmente com o aumento no consumo de cigarro, atingindo um risco relativo de 155 em homens que consomem 12 g de álcool e 30 g de tabaco por dia (16). Além do fumo e do álcool, as seguintes condições têm sido relatadas como pré-malignas para o carcinoma do esôfago:

Acalásia

Carcinoma epidermóide do esôfago ocorre em uma pequena porcentagem de pacientes com acalásia de longa duração (17). Tratamento inicial inadequado ou retardado dessa condição é relatado em muitos destes pacientes com malignidades esofágicas. Contudo, mesmo com medidas bem sucedidas de tratamento, como dilatações ou tratamento cirúrgico, o câncer pode não ser inteiramente prevenido, aparecendo, em média, 15 a 20 anos após o diagnóstico (18). Estase crônica e inflamação seriam as causas de displasia e subseqüente degeneração maligna. Os tumores são comumente avançados, causam sintomas de disfagia, e obstruem tardiamente. Embora faltem dados para provar a eficácia da vigilância em pacientes com acalásia, recomenda-se endoscopias periódicas com biópsias, a cada 2 a 3 anos, em pacientes selecionados (19). Essa vigilância pode ser considerada para o paciente que tem doença de longa duração sem tratamento efetivo, ou para aquele que é tratado com sucesso, porém em um curso tardio da doença (20).

Estenose cáustica

Indivíduos com estreitamento cáustico do esôfago têm uma alta freqüência de carcinoma epidermóide do esôfago, muitos anos após a ingestão cáustica. O risco de câncer é estimado em no mínimo mil vezes maior do que aquele da população geral (21). Os tumores aparecem de 15 a 50 anos após a ingestão (média, 40 anos), tendem a ocorrer no esôfago médio e produzem sintomas precocemente, provavelmente pelo fato de que o lúmem esofágico já está comprometido pela fibrose de

longa duração. O prognóstico pós-ressecção é relativamente bom para estes tumores esofágicos, com sobrevida de 5 anos de aproxidamente 33% (22). Esofagocospia é recomendada para estes pacientes a cada 2 a 3 anos, iniciando 15 a 20 anos após a ingestão. Qualquer novo sintoma de disfagia ocorrendo nestes pacientes deve ser prontamente avaliado por endoscopia (20).

Tilose

Tilose é uma rara condição genética autossômica dominante, causadora de hiperceratose das regiões palmar e plantar, e uma predisposição para carcinoma epidermóide do esôfago (23). Similarmente ao paciente com estreitamento cáustico, vigilância é recomendada a cada 2 a 3 anos, iniciando na idade de 30 anos para pessoas de famílias afetadas (20).

Esôfago de Barrett

Esôfago de Barrett é a substituição do epitélio escamoso esofágico normal por um epitélio colunar especializado, em resposta ao refluxo gastroesofágico severo e de longa duração (24). A incidência está aumentando e é relatada entre 5 e 10% dos pacientes com sintomas de refluxo, 11 a 36% dos pacientes com esofagite documentada, e mais de 40% em pacientes com estreitamentos pépticos esofágicos (25). Adenocarcinoma do esôfago ou da junção gastroesofágica tem sido relatado em 8 a 15% dos pacientes com Esôfago de Barrett. Estudos de vigilância endoscópica sugerem uma incidência de câncer de 1 em 52 a 175 pacientes/ano (20). Há uma alta correlação entre a presença de displasia de alto grau e carcinoma em pacientes com esôfago de Barrett. Isso conduz à prática de endoscopias periódicas, a cada 1 a 2 anos em pacientes com documentação histológica (26). Pelo fato de que focos de displasia podem ser pequenos ou espalhados pelo epitélio metaplásico anormal, múltiplas biópsias são recomendadas à cada endoscopia de vigilância. Embora a eficácia e custo-efetividade da vigilância não tenham sido documentados em estudos prospectivos, recomenda-se vigilância endoscópica com múltiplas biópsias para pacientes com bom risco cirúrgico a cada 2 anos (27). Esofagectomia cirúrgica é recomendada para aqueles com displasia de alto grau ou câncer precoce confirmados.

Sequência de alterações no desenvolvimento do câncer esofágico e lesões precursoras.

Transformação maligna envolve diversas etapas, e é regulada por muitos genes implicados no processo carcinogênico (28,29). Diferentes lesões genômicas têm sido reconhecidas na displasia do epitélio esofágico, mais freqüentemente em oncogenes e genes supressores tumorais (30). No processo seqüencial da carcinogênese esofágica, lesões escamosas displásicas de alto grau são consideradas estágios pré-invasivos do carcinoma epidermóide do esôfago (31). Além disso, lesões displásicas do esôfago podem conter pequenos focos de carcinoma, e muitos espécimes de biópsia previamente classificados como displásicos são, na realidade, carcinomas (32). Estudos histopatológicos também não encontraram diferenças entre lesões neoplásicas intraepiteliais e porções intraepiteliais de carcinoma invasor (33). Estes achados confirmam a freqüente dificuldade em diferenciar displasia de alto grau de carcinomas (34) . Esofagite crônica parece ser a lesão inicial da história natural do carcinoma epidermóide de esôfago, passando pelos sucessivos estados de esofagite crônica, atrofia, displasia e câncer (16). A atrofia e a acantose de células claras são de difícil identificação e têm um questionável caráter precursor. Displasia tem estreita relação com carcinoma epidermóide do esôfago e não existem diferenças substanciais entre sua atividade celular proliferativa e a do carcinoma intraepitelial (35). No adenocarcinoma, a evolução se dá através de uma série de alterações progressivamente displásicas no epitélio colunar, não parecendo surgir "de novo" (36). A progressão se dá a partir da metaplasia especializada de Barrett, para anormalidades no indefinido espectro das displasias de baixo grau, alto grau e, por fim, carcinoma (37).

Displasia é definida como um conjunto de alterações neoplásicas inequívocas, na

aparência e na organização, das células colunares, sem evidência de invasividade (38). Pode ser dividida nas variedades baixo e alto grau. Displasia de baixo grau pode ser difícil de diferenciar de alterações hiperplásicas secundárias à inflamação. Displasia de alto grau apresenta grandes distorções das glândulas, com agrupamentos celulares e núcleos hipercromáticos e inclui exemplos de carcinoma *in situ*. Carcinoma intramucoso é considerado carcinoma precoce, e é diagnosticado quando há invasão da lâmina própria da mucosa, mas não extensão através da muscular da mucosa, embora alguns ainda considerem extensão submucosa sem comprometimento linfonodal como carcinoma precoce (39).

Tratamento

Embora haja concordância de que a displasia de alto grau é um ominoso marcador para o desenvolvimento de câncer invasivo, há pouca concordância sobre o tratamento a ser recomendado, uma vez feito o diagnóstico de displasia de alto grau. Alguns grupos recomendam esofagectomia, baseado no fato de que câncer superficialmente invasivo foi encontrado em casos de pacientes submetidos à esofagectomia por displasia de alto grau, e que a maioria dos pacientes com carcinoma de Barrett operados apresentavam também displasia de alto grau (40). Por outro lado, defensores de um tratamento mais conservador ou de vigilância argumentam que, em alguns pacientes, displasia de alto grau pode permanecer estável por anos sem se tornar invasiva, e em alguns casos as lesões displásicas podem até mesmo regredir (41). É argumentado que biópsias endoscópicas sistemáticas podem detectar carcinoma precoce antes que ele se torne avançado e irressecável. A cirurgia seria recomendada apenas quando provas inquestionáveis de malignidade fossem obtidas, devido ao desconhecimento de se e quando uma displasia de alto grau irá progredir para carcinoma em um determinado indivíduo, e pelos riscos substanciais da ressecção cirúrgica (42). A seguir, estes aspectos serão debatidos no contexto das modalidades de tratamento atualmente disponíveis.

Cirurgia

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a prevalência de câncer invasivo em pacientes com displasia de alto grau em esôfago de Barrett (43-47). Esôfago de Barrett com displasia de alto grau está associado com carcinoma intramucoso (43) e carcinoma invasivo em 30 a 70% dos casos (44,47,48,). Nos pacientes com displasia de alto grau que apresentaram carcinoma esofágico invasivo, mesmo uma segunda endoscopia foi falha em identificar pacientes com tais tumores (47). A considerável proporção de pacientes cuja metaplasia foi vigiada endoscopicamente e quando operados apresentavam lesões avançadas (T2N1, T3N1), pelo não cumprimento do esquema de vigilância proposto (46), e em razão da prevalência de adenocarcinoma oculto, faz com que displasia de alto grau seja uma indicação para esofagectomia (44,46,48). Detecção precoce da transformação neoplásica na metaplasia de Barrett oferece as melhores chances de cura. Esofagectomia com linfadenectomia radical é capaz de curar uma grande proporção de pacientes, independentemente do número de linfonodos metastáticos (46). A questão sobre a mortalidade e as complicações do tratamento cirúrgico também é motivo de discussão. Reconhecendo a mortalidade e morbidade associadas à esofagectomia, alguns recomendam uma abordagem seletiva, reservando esofagectomia apenas para a evidência de câncer invasivo, identificado através de vigilância endoscópica. Outros advogam esofagectomia para todos os pacientes aptos para cirurgia (43-45,47). O encontro de carcinoma invasivo em espécimes ressecados de displasia de alto grau em pacientes operados para essa condição em esôfago de Barrett e a alta incidência de carcinomas invasivos não detectados endoscopicamente, serve como apoio à esofagectomia como a abordagem preferida para candidatos aptos ao tratamento operatório, com displasia de alto grau em esôfago de Barrett (45,46,48). Alguns autores afirmam que a esofagectomia pode ser realizada seguramente, muitas vezes sem óbito (47) ou

com baixa mortalidade (43), e com sobrevida excelente (44,47). Além disso, complicações perioperatórias podem ser manejadas conservadoramente (43). Apesar dessas considerações, a preocupação de que a esofagectomia aberta pode ser associada com significante morbidade e retardo no retorno às atividades de rotina, levou à sugestão de que cirurgia minimamente invasiva poderia baixar a morbidade da esofagectomia. Em uma série de 77 pacientes submetidos à esofagectomia minimamente invasiva, com abordagem totalmente endoscópica ou com mini-toracotomia, e com toracoscopia subseqüentemente substituindo toracotomia, não ocorreu mortalidade operatória ou hospitalar. Taxas de complicações maiores ou menores foram de 27 e 55%, respectivamente (49). Complicações maiores incluíram perfuração de intestino delgado, necessidade de suporte ventilatório prolongado para insuficiência respiratória e esvasiamento gástrico retardado, necessitando revisão da piloromiotomia. Complicações menores podem ser do tipo infecção do local da jejunostomia (48). As conclusões foram de que esofagectomia minimamente invasiva é tecnicamente factível e segura, em centros com experiência extensiva, tanto em cirurgia esofágica minimamente invasiva como em cirurgia (48,49). No entanto, é defendido atualmente que a cirurgia aberta deve permanecer sendo o padrão de tratamento até que estudos futuros demonstrem as vantagens das abordagens minimamente invasivas (49).

Ressecção endoscópica

A existência de lesões consideradas pré-malignas e a melhoria dos métodos de diagnóstico tem levado à detecção de lesões em estágios mais precoce. Para evitar os altos riscos de tratamentos mais agressivos como a cirurgia, e pela recusa de muitos pacientes em submeterem-se a estes tipos de tratamento, uma variedade de procedimentos endoscópicos mais conservadores foi desenvolvida com o objetivo de melhorar o controle local de carcinomas superficiais do trato gastrointestinal (34,50,51). Desta forma, ressecção endoscópica tem sido usada para carcinoma esofágico superficial e displasia de alto grau (34). Embora o papel da polipectomia endoscópica para pólipos gástricos e colorretais e sua contribuição para a diminuição na incidência de tumores subseqüentes esteja bem estabelecida (34,52-54), o câncer de esôfago do subtipo superficial-plano apresenta dificuldades para remoção endoscópica, e o subtipo polipóide não é visto tão freqüentemente como nas mucosas gástrica e colônica. *Strip biopsy* permite a ressecção de lesões planas ao alterar sua forma pela injeção submucosa de solução salina (34,55). Este método mostrou-se adequado para lesões planas gástricas e colônicas (53,55), se elas não forem acompanhadas por invasão submucosa grave ou infiltração dos canais linfovasculares (54). No caso do câncer de esôfago superficial ou de displasias de alto grau, este procedimento mostrou-se efetivo (34). Contudo, não é adequado para lesões esofágicas maiores, pois margens seguras não podem ser obtidas (52). Alguns argumentos servem para justificar a ressecção endoscópica como um procedimento seguro para ser usado em carcinoma superficial do esôfago e em displasia de alto grau: o fato de que o câncer localizado na mucosa raramente apresenta invasão nodal ou linfovascular (56), os bons resultados obtidos, como ressecção de lesões de até 27 mm (lesões maiores que 30 mm podem necessitar ressecções adicionais para a obtenção de margens livres) (34). Este procedimento também pode ser usado em displasia de alto grau, para diminuir a futura incidência de carcinoma esofágico.

Recentes tendências no manejo do câncer esofágico superficial consiste de melhor detecção, estadiamento pré-terapêutico e critérios confiáveis para terapia endoscópica curativa. O tratamento endoscópico é legitimado quando o câncer está em um estágio precoce, intra-epitelial ou microinvasivo (m1 ou m2) com ausência de comprometimento linfonodal (N0). Câncer submucoso não deve ser tratado com intenção curativa por endoterapia. Em relação ao carcinoma epidermóide do esôfago, os patologistas ocidentais e orientais incluem displasia de alto grau no mesmo grupo do câncer intramucoso. Contudo, essa distinção é mantida quando se fala em adenocarcinoma no esôfago de Barrett.

Dessa forma, indicação para tratamento endoscópico recai em: tamanho do tumor (não mais do que 2 cm em diâmetro); a morfologia endoscópica na classificação japonesa, com os subtipos planos IIa e IIb preferivelmente do que o tipo IIc (há um alto risco de invasão submucosa para o câncer superficial polipóide – tipo I – ou ulcerado – tipo III); e o estágio pela classificação ecográfica endoscópica, com integridade confirmada da camada submucosa hiperecóica (57). O procedimento eletivo para a erradicação tumoral é a mucosectomia endoscópica (34,57). Essa técnica está associada com 6,8% de risco para complicações severas (hemorragia ou perfuração), e uma taxa de recurrência de 3 a 7%. A sobrevida em 5 anos é similar à cirurgia (80%). No pequeno grupo de pacientes com câncer esofágico superficial (menos de 10% dos casos), tratamento endoscópico pode não ser proposto em aproximadamente 30% dos casos. Cirurgia é preferida para câncer submucoso e para neoplasia com grande espalhamento superficial. Áreas de displasia de alto grau no esôfago de Barrett oferecem um novo e crescente grupo de indicações. O procedimento endoscópico de destruição concorrente – terapia fotodinâmica – é preferido para destruição de lesões com limites mal definidos (57).

Terapia fotodinâmica

O tratamento convencional para a cura do câncer esofágico é a ressecção cirúrgica. Todavia, em um estágio precoce, há uma boa probabilidade de erradicação através de procedimentos menos agressivos, e terapia fotodinâmica (TFD) tem provado ser um tratamento seguro e efetivo em alguns pacientes cuidadosamente selecionados (58). TFD é um tratamento no qual dano celular é obtido pela ação da luz sobre um fotossensibilizador (59). Resultados encorajadores de curto prazo estão sendo obtidos no manejo de displasia de alto grau. Embora resultados de longo prazo não estejam disponíveis, o tratamento é promissor (60), podendo oferecer uma modalidade minimamente invasiva de tratamento, como alternativa não cirúrgica para displasia e câncer superficial, reduzindo os riscos e os custos da esofagectomia (61,62). Devido ao sucesso das intervenções cirúrgicas, contudo, o uso da terapia fotodinâmica deve ser reservado para candidatos a não realização de cirurgia (60). Displasia grave e câncer mucoso superficial de esôfago de Barrett (espessura menor ou igual a 2 mm) podem ser completamente eliminados (59,61). Todavia, as complicações que ocorrem não são triviais e devem ser consideradas contra os potenciais benefícios (60). As complicações primárias da terapia fotodinâmica incluem fotossensibilidade cutânea e estreitamento esofágico. Fibrilação atrial e derrame pleural também foram relatados, mas parecem ser raros ou clinicamente não significantes. Fotossensibilidade cutânea pode ser minimizada se forem tomadas precauções para proteger os pacientes da exposição à luz solar. A formação de estreitamentos pode ser diminuída pela dosimetria adequada e ao se evitar múltiplas aplicações (63). Esteróides orais, como predinisona, não reduzem a incidência de estreitamentos (64). Outro fator preocupante é o fato de epitélio colunar ter sido encontrado abaixo do epitélio escamoso regenerado, sugerindo que vigilância duradoura é necessária (65). Além disso, anormalidades genéticas, como aneuploidia e mutações de p53, podem persistir após TFD, apesar da melhora fenotípica da displasia (66). Apesar da ausência de displasia em 39 pacientes de um estudo de 40 casos pós-tratamento com TFD de pacientes com displasia de baixo grau em esôfago de Barrett, em biópsias realizadas 6 e 12 meses depois, e não ter havido efeitos colaterais significantes (59), outras observações consideram que melhora histológica da displasia é uma finalidade inadequada para TFD em pacientes com esôfago de Barrett, pois foi observado o desenvolvimento de displasia 16, 28 e 37 meses após tratamento, embora os achados histológicos tenham melhorado de maneira consistente após o tratamento. Anormalidades genéticas aumentadas foram observadas ao final do segmento. Esses pacientes podem progredir para displasia de alto grau ou desenvolver adenocarcinoma (66). TFD pode ainda ser seguida por ablação térmica com Nd:YAG *laser* (*neodymium: aluminum-yttrium*

garnet), para eliminação de pequenos focos de displasia, câncer precoce e mucosa de Barrett (64).

Ablação por *laser*

Um passo natural da evolução da tecnologia da fibra óptica para o uso no trato gastrointestinal é a combinação desses sistemas com a tecnologia *laser* em evolução. Embora coagulação térmica com cautério e necrólise química possam ser efetivos no contexto da obstrução maligna, nenhuma modalidade oferece a combinação única de coagulação e vaporização que o *laser* proporciona (67). Inicialmente utilizados para o tratamento paliativo de malignidades obstrutivas do esôfago, o uso dos sistemas a *laser* tem sido expandido para o tratamento de lesões precursoras ou do câncer precoce.

A crescente incidência do adenocarcinoma do esôfago em países ocidentais requer uma nova estratégia no manejo da displasia no esôfago de Barrett. Esofagectomia, que pode apresentar altas taxas de morbidade e mortalidade, é recomendada para tratar displasia grave. Coagulação superficial a *laser* com ablação tecidual é uma opção bastante desejável no manejo da displasia em casos de esôfago de Barrett porque o tecido a ser ablado é de apenas 2 mm de espessura, aproximadamente. Em um estudo piloto de 10 pacientes, usando o sistema Nd:YAG KTP (potássio-titanil-fosfato), cuja luz é preferencialmente absorvida pela hemoglobina e assim combina coagulação com limitada penetração tecidual, todos os pacientes apresentaram resposta completa, confirmada por endoscopia e biópsia. Substituição das lesões (displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma precoce) por epitélio escamoso normal foi induzida em combinação com supressão ácida com 80 mg de omeprazol diariamente. Não houve complicações. Em um seguimento de 15 meses, mucosa especializada foi encontrada em dois pacientes, abaixo da camada epitelial escamosa restaurada (68). Ablação de adenocarcinoma intramucoso com uma combinação de Nd:YAG *laser* mais eletrocoagulação multipolar foi feita em pacientes com esôfago de Barrett e adenocarcinoma que negaram-se à cirurgia ou eram de alto risco cirúrgico. Omeprazol foi usado como terapia de manutenção. De seis pacientes, seguidos por um período de 7 anos, todos tiveram resposta inicial completa à terapia. Um deles, em uso crônico de medicação imunossupressora, apresentou recorrência após resposta inicial completa (36 meses de seguimento). Dois não apresentavam evidência de esôfago de Barrett e três tinham metaplasia intestinal residual. Todos permaneciam funcionais, com deglutição normal. Concluiu-se que fotocoagulação por *laser* e eletrocoagulação multipolar pode ser usada seguramente e de forma bem sucedida na ablação de adenocarcinoma intramucoso no contexto de esôfago de Barrett (69). Apesar de que estudos preliminares demonstraram reversão da mucosa de Barrett após coagulação endoscópica com diferentes técnicas, associadas à inibição ácida, ficou demonstrado que epitélio residual de Barrett pode ser encontrado abaixo do novo epitélio escamoso em mais de 40% dos pacientes. Com o objetivo de verificar se completa restauração da mucosa pode ser obtida pela combinação de coagulação de alto poder com argônio e omeprazol, 33 pacientes foram tratados: 14 apresentavam displasia de baixo grau e um de alto grau. Restauração completa da mucosa escamosa foi obtida em todos os casos e os resultados endoscópicos foram confirmados histologicamente. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentaram dor torácica severa a moderada e odinofagia durando de 3 a 10 dias após o tratamento. Febre alta e derrame pleural de pequeno volume foi observado em alguns pacientes. Três desenvolveram estreitamento esofágico necessitando dilatação. Um desenvolveu pneumomediantino e enfisema subcutâneo sem evidência de perfuração. Após 10 meses houve uma recorrência de mucosa de Barrett (70). Limitação da profundidade da destruição térmica no esôfago de Barrett minimiza o risco de perfuração ou de estreitamento (68). Coagulação por argônio associada a tratamento com altas doses de omeprazol também mostrou-se uma técnica efetiva e segura para a completa ablação de epitélio de Barrett não displásico (71). Entretanto, o valor da ablação endoscópica do epitélio de Barrett

não displásico é controverso. Teoricamente, a ablação, combinada com supressão ácida ou cirurgia antirefluxo, poderia reduzir o risco de adenocarcinoma, retirando a necessidade de vigilância endoscópica para estes pacientes, uma vez que tratamento usando Nd:YAG *laser* de esôfago de Barrett não displásico, associado ao uso de omeprazol e seguido por cirurgia anti-refluxo, permitiu uma regressão parcial do epitélio colunar especializado na maioria dos pacientes. Contudo, esse procedimento produz apenas erradicação temporária, não provando reduzir efetivamente o risco de câncer e não eliminando a necessidade de vigilância endoscópica (72). O futuro desta endoterapia no esôfago de Barrett não displásico é questionado, pois achados eventuais de adenocarcinoma intramucoso após completa reepitelização escamosa com o uso de coagulação por argônio e altas doses de omeprazol apontam para a possibilidade de que glândulas residuais podem ser ainda pré-malignas, e que o diagnóstico precoce das alterações neoplásicas pode ser comprometido pela reepitelização escamosa (73). Seguimento de longo prazo é mandatório antes que se possam retirar conclusões sobre esta terapia (70).

Vigilância

Consideráveis informações indiretas sugerem que vigilância de indivíduos selecionados com condições avaliadas pré-malignas pode levar ao diagnóstico precoce de câncer e melhoria da sobrevida, embora resultados de estudos controlados randomizados não tenham sido ainda apresentados. Da mesma forma, tem havido pouca evidência de que a mortalidade dos tumores do trato gastrointestinal superior tenha sido favoravelmente afetado pelos esforços atuais (20). Enquanto que para o carcinoma epidermóide do esôfago existem dados epidemiológicos apontando para a importância da prevenção primária, para o adenocarcinoma do esôfago decorrente do epitélio de Barrett não há disponibilidade de métodos para essa prevenção, e então endoscopia tem um papel crucial na detecção de pacientes afetados e no remetimento destes pacientes às estratégias de vigilância disponíveis (26). Vigilância endoscópica pode permitir a detecção de malignidades em um estágio precoce e curável, potencialmente reduzindo a mortalidade do câncer de esôfago (74). Entretanto, pouco é conhecido sobre as práticas de vigilância endoscópica, tanto nos Estados Unidos como na Europa, parecendo haver grande variação nos intervalos e nas técnicas (74,75). Essas variações podem ter grandes implicações financeiras, assim como refletir a influência de fatores não clínicos na tomada de decisões clínicas (76). De qualquer forma, uma das constatações das medidas de vigilância foi a de que a ausência de hérnia hiatal parece ser um importante fator associado com regressão do epitélio de Barrett, e regressão completa ocorre apenas em uma minoria dos pacientes, primariamente naqueles sem hérnia hiatal e com extensões menores da mucosa especializada (27). Até que se chegue a um consenso, pacientes com esôfago de Barrett devem receber seguimento endoscópico até que possa ser certificado quais indivíduos correm maior risco para câncer e devem sofrer ablação da mucosa de Barrett (26,75).

Conclusões

Tentativas de diminuir a grande mortalidade das malignidades gastrointestinais são de extrema importância, uma vez que estes tumores tendem a se apresentar em estágios mais avançados quando causam sintomas. Na maioria destes tumores, contudo, o diagnóstico em uma fase precoce, assintomática, aumentaria consideravelmente a sobrevida. Os recentes avanços em biologia molecular, especialmente no que se refere a marcadores oncogênicos, são essenciais para o desenvolvimento de novas abordagens para o diagnóstico do câncer, além de um melhor entendimento sobre o processo carcinogênico, o tratamento e o prognóstico. Tais métodos, associados aos já existentes para a detecção precoce e o *screening* do câncer esofágico, serão de grande ajuda na tentativa de aumentar os resultados de sobrevida neste tipo de tumor. Métodos de rastreamento devem ser altamente sensíveis e aplicados em populações de alta incidência, para diminuir os casos de falso-negativos. Rastreamento em uma população

de alto risco provavelmente resultará em uma relação custo benefício mais favorável assim como em diagnóstico precoce. Por outro lado, o tratamento do câncer esofágico precoce ainda não está completamente definido, e suas indicações e as diversas modalidas disponíveis ainda são objetos de grande interesse. Ablação endoscópica do esôfago de Barrett, quando associado à displasia e ao adenocarcinoma, pode ser obtida por diversas técnicas, mas poucos resultados de longo prazo estão disponíveis e maiores estudos são necessários. O papel da vigilância é motivo de debates, e a busca de um consenso sobre esta estratégia se faz necessário. Cirurgia, embora capaz de produzir morbidade e mortalidade não desprezíveis, permanece um importante meio de tratamento e deve ser oferecido aos pacientes que apresentam boas condições cirúrgicas.

Referências

1. Roth JA. Cancer of the esophagus. In: cancer: Principles and practice of oncology. 5th edition, De Vita VT, Hellmam S, Rosemberg S, editores. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997. p 980-98.
2. Van Dam J. Endosonografic Evaluation of the patient with esophageal carcinoma. Staging Considerations. In: Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Multidisciplinary approach. Lippincott-haver Publishers: Philadelphia; 1997. p 207-15.
3. Burdick JS, Esophageal cancer prevention, cure, and palliation. Semin Gastrointest Dis 2000; 11(3):124-33.
4. Shinkai M, Niwa Y, Arisawa T, Ohmiya N, Goto H, Hayakawa T. Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. Gut 2000;47(1):120-5.
5. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H. Esophageal cancer: the Japanese experience. In Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisciplinary approach. Lippincott-Raver Publishers: Philadelphia; 1997. p 253-60.
6. Lin JT. Impact of nonsurgical, invasive endoscopy of the diagnosis and therapy of gastrointestinal diseases. J Formos Med Assoc 1999; 98(11):757-63.
7. Mealy K, Feely J, Reid I, Mcsweeney J, Walsh T, Henessy TP. Eur J Surg Oncol 1996; 22:505-07.
8. Shu YJ. Cytopathology of the esophagus. An overwiew of esophageal cytophatology in China. Acta Cytool 1983; 27(1):7-16.
9. Lazarus C, Jaskiewicz K, Sumeruk RA, Nainkin J. Brush cytology technique in the detection of oesophageal carcinoma in the asynmptomatic, high risk subject; a pilot survey. Cytopathology 1992;3:291-96.
10. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, et al. Successful Screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosal iodine staining. Cancer 1995; 76: 928-34.
11. Wankamatsu A, Simões AB, Kanamura CT, et al. Manual de imuno-histoquímica: São Paulo, Sociedade Brasileira de Patologia; 1995.
12. Itakura Y, Sasano H, Mori S, Nagakura H, Shimizu S. Tissue substration DNA in situ hibridization (TSDISH): in situ hibridization of DNA abnormalities in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections by substraction hybridization with whole genomic DNA. Anticancer research 1997;17(1A):121-8.
13. Sidransky D, Boyle J, Koch W. Molecular screening: Prospects for a new approach. Ach. Otolaringol Head Neck Surg 1993;119:1187-90.
14. Jankowski J, Jankowski R, Wormsley KG. Oesophageal carcinoma: the need for screening. Eur J Cancer Prev 1993;2:5-12.
15. Yu MC, Garabrandt DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, Alcool, Diet, Occupation, and carcinoma of the esophagus. Cancer Res 1988; 48(13):3843-8.
16. Muñoz N, Crespi M, Grassi A et al: Precursor lesions of oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. Lancet 1982;17:876-9.
17. Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? Chest 1992;102:1013.
18. Carter R, Brewer LA. Achalasia and esophageal carcinoma: studies in early diagnosis for improved surgical management. Am J Surg 1975;130:114.
19. Eckard VF, Junginger T, Gabbert HE, Bettendorf U. Superficial esophageal carcinoma in achalasia, detected by endoscopic surveillance. Z Gastroenterol 1992;30:411.
20. Bond, JH. Screeening, detection and early disgnosis of gastrointestinal cancer. In Wanebo

HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisciplinary aprproach: Lippincott-Raver Publishers, Philadelphia;1997. p 23-30.
21. Appleqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus. Cancer 1980;45-2655.
22. Hopkins RA, Postlewait RW. Caustic burns and carcinoma of the esophagus. Ann Surg 1982;194:146.
23. Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis: a lethal genetic combination.
24. Ried BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 1992;20-817.
25. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney AJ. Prevalence of columnar lined (Barret's) esophagus: comparison of populations-based clinical and autopsy findings. Gastroenteroly 1990;99:912.
26. Koop H. Reflux disease and Barrett´-s esophagus. Endoscopy 2000;32(2):101-7.
27. Weston AP, Badr As, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factros predictive of complete regression of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1999;94(12):3420-6.
28. Perkins AS, an Woude GF. Principles of molecular cell biology of cancer: Oncogenes. In De Vita VT, Hellman S, Rosemberg AS. Cancer: Principles and pratictice of oncology. 5th edition, Philadelphia: J B Lippincott Co.;1997.
29. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. Science 1991;254:1138-45.
30. Parenti AR, Rugge M, Frizzera E, et al. p53 overexpression in multistep process of esophageal carcinogenesis. Am J Gastroenterol 1995;19(12):1418-22.
31. Tytgat GNJ: Benign and malignant tumors of the esophagus. In Sivak MV Jr, Editor. Gastroenterologic Endoscopy:373-400. Philadelphia: WBSaunders; 1987. p 56.
32. Ohkura Y, Nakamura K, Hosoi T, Nishizawa M. Early carcinoma and dysplasia of the esophagus: histogenesis and histological diagnostic criteria based on follow-up biopsy specimens (English abstract). I to Cho 1991;26:141-51.
33. Watanabe H, Tada T, Iwabuchi M, et al. Does esophageal dysplasia really exist? (English abstract) I to Cho 1991;26:133-40.
34. Moreira LF, Iwagaki, Iwagaki H, Hizuta A, Sakagami K, Orita K. Outcome in patients with ealy colorectal carcinoma. Br J Surg 1992;79: 436-8.
35. Kitamura K, Kuwano H, Yasuda M, Sonoda K et al.: What is the earliest malignant lesion in the esophagus? Cancer 1996;77:1614-9.
36. Tytgat GNJ. Incidence of cancer in esophageal columnar metaplasia (Barrett´s esophagus). Disease of esophagus 1992;5:29.
37. Ried BJ. Barrett´s esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 1991;20:817.
38. Rosemberg JC, Fromm D. Barrett's esophagus-adenocarcinoma of the esophagus. In: Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Multidisciplinary approach. Philadelphia, Lippincott-haver publishers 1997. p 281-90.
39. Ried BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of displasya in Barret's esophagus. Hum Pathol 1988;19:166.
40. Hamilton SR, Smith RL. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barret's esophagus. Am J Clin Pathol 1987;87:301.
41. Burke AP., Sobin LH, Shekitka KM, et al. Dysplasia of stomach and Barrett's esophagus: a follow-up study. Mod Pathol 1991;4:336.
42. Hamecteman W, Tygat GNJ, Houthoff HJ, et al. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. Gastroenterology 1989;96:1249.
43. Rice TW, Falk GW, Achkar E, Petras RE. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1993;88(11): 1832-6.
44. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barret's esophagus with hig-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. Ann Surg 1996;224(1):66-71.
45. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, Richardson JD. The rtionale for esophagectomy as the optimal therapy for Barret's esophagus with high-grade dysplasia. Ann Surg 1996;223(5):585-9.
46. Collard JM, Romagnoli R, Hermans BP, Malaise J. Radical esophageal resection for adenocarcinoma arising in Barret's esophagus. Am J Surg 1997;174(3):s307-11.
47. Zaninotto G, Parenti AR, Ruol A, Constanti M, Merigliano S, Ancona E. Oesophageal resection for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. BR J Surg 2000;87(8):102-5.

48. Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Surgery 2000;127(3):284-90.
49. Luketich JD, Schauer PR, Cristie NA, Weigel TL, Raja S, Fernando HC, Keenan RJ, Nguyen NT. Minimally invasive esophagectomy. Ann Thorac Surg 2000;70(3):906-11.
50. Teixeira CR, Hamura K, Teshima H, Yohihara M, Sumii K, Kajiyama G. Endoscopic therapy for gastric cancer in patientes more than 80 years old. Am J Gastroenterol 1991;86:725-8.
51. Makuuchi H, Machimura T, Soh Y, et al. Endoscopic mucosectomy for mucosal carcinomas in the esophagus (English abstract). Jpn J Surg Gastroenterol 1991;24:2599-603.
52. Teixeira CR, Inoue K, Haruma K, et al. Strip biopsy for the diagnosis and treatment of superficial esophageal dysplasia. In: Recent advances in disease of the esophagus. 1st ed. Berlim: Springer-Verlag; 1993.
53. Karita M, Tada M, Oktita K, Kodama M. The sucessive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers. Gastrointest Endosc 1992;38:178-80.
54. Moreira LF, Kamikawa Y, Naomoto Y, Haisa M, Orita K. Endoscopic Mucosal Resection for Superficial Carcinoma and High-Grade Dysplasia of the Esophagus. Surgical Laparoscopy & Endoscopy. 1995. p 171-5.
55. Tada M, Murakami M, Murakami F, et al. Development of the strip-off biopsy. Gastroenterol Endosc 1984;26:833-9.
56. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-fied dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer 1993;72:2879-82.
57. Lambert R. Endoscopic mucosectomy: an alternative treatment for superficial esophageal cancer. Recent Results Cancer Res;155:183-92.
58. Radu A, Wagnieres G, Van den Bergh H, Monnier P. Photodynamic therapy of early squamous cell cancers of esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000;10(3):439-60.
59. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Aminolevulinic acid induced photodynamic therapy: safe and effective ablation of dysplasia in Barrett's esophagus. Dis Esophagus 2000;13(1):18-22.
60. Wang KK. Photodynamic therapy of Barrett´s esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000;10(3):409-19.
61. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic ablation of hight-grade dysplasia and early cancer in Barrett´s esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. Gastroenterology 1998;114(3):448-55.
62. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. Gastrointest Endosc 1999 49(1):1-7.
63. Wang KK, Nijhawan PK. Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease. Gastrointest Endoscc Clin N Am. 2000; 10(3):487-95.
64. Panjehpour M, Overholt BF, Haydek JM, Lee SG. Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation. Am J Gastroenterol 2000;95(9):2177-84.
65. Navaratnam RM, Winslet MC. Barrett's oesophagus. Post Grad Med J 1998;74(877): 653-7.
66. Krishnadath KK, Wang KK, Tanigushi K, Sebo TJ, Buttar NS, Anderson MA, Lutzke LS, Liu W. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. Gastroenterology 2000;119(3):624-30.
67. Nava HR, George R. Endoscopic laser theraphy for obstructing gastroesophageal malignancy. In: Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisplinary approach. Philadelphia, Lippincott-raver publishers, 1997. p 291-5.
68. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 1999;499(1):8-12.
69. Sharma P, Jaffe PE, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. Gastrointest Endosc 1999;49:442-6.
70. Pereira-Lima JC, Busnelo JV, Saul C, Toneloto EB, Lopes CV, Rynkowski CB, Blaya C. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett´s esophagus. Am J Gastroenterol 2000;95(7):1661-8.
71. Schulz H, Miehlke S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M, Bayerdorffer E. Ablation of Barrett's

epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. Gastrointest Endosc 2000;51(6):659-63.

72. Bonavina L, Ceriani C, Carazzone A, Segalin A, Ferrero S, Peracchia A. Endoscopic laser abaltion of nondysplastic Barrett´s epithelium: is it worthwhile? J Gastrointest Surg 1999;3(2):194-9.
73. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Deviere J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous reepitheliasation of Barrett´s oesophagus. Gut 2000;46(4):574-7.
74. Van Sandick JW, Bartelsman JF, Van Lanschot JJ, Tytgat GN, Obertop H. Surveillance of Barrett's oesophagus: Physicians' practices and review of current guidelines. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(1):111-7.
75. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. Gastrointest Endosc 2000;52(2):197-203.
76. Gross CP, Canto MI, Hixson J, Powe NR. Management of Barrett's esophagus: a national study of practice patterns and their cost implications. Am J Gastroenterol 1999;94 (12):3440-7.