

食管黏膜上皮异型增生的研究进展

王德荣, 赵幼安

王德荣, 山东大学临床医学院, 济南市中心医院消化内科
山东省济南市 250013
赵幼安, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250013
项目负责人: 王德荣, 250013, 山东省济南市, 山东大学临床医学院, 济南市中心医院消化内科. derongwang@medmail.com.cn
电话: 0531-5695097
收稿日期: 2004-05-07 接受日期: 2004-07-11

摘要

食管黏膜上皮异型增生是食管癌最直接的癌前病变, 现从食管上皮异型增生的概念、分类、临床意义、分子生物学标志检测及其临床价值, 以及其治疗和预防等方面的进展加以阐述, 期望对食管癌癌前病变的发生机制及预防提供理论依据。

王德荣, 赵幼安. 食管黏膜上皮异型增生的研究进展. 世界华人消化杂志 2004; 12(9):2167-2170

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2167.asp>

0 引言

大量的流行病学研究结果表明, 食管癌和其他肿瘤一样, 癌变以前需经历一个相当长的演变过程即癌前期阶段. 癌前期变化分为癌前状态和癌前病变. 癌前状态是指临床上某些具有癌易发倾向的疾病. 癌前病变是指容易发生癌变的一组病理组织学改变, 如异型增生等. 近年来欧美等西方国家食管腺癌的发病率增长迅速, 同时 Barrett 食管的发病率也明显增加. Barrett 食管是食管和食管-胃结合部腺癌的最重要的发病因素, 特殊型肠上皮化生是食管腺癌发生过程的第一步, 肠上皮化生的食管上皮随后逐渐发展经过异型增生(低度→高度), 发展为腺癌, 即肠上皮化生→异型增生→腺癌的发展顺序. 目前内镜检查及活检病理组织学发现及监测跟踪异型增生是早期发现和估计危险性的关键环节. 本文仅就食管黏膜上皮异型增生的研究近况及其临床意义作简要综述。

1 定义和分类

食管异型增生是指食管上皮在细胞形态和组织结构上和正常组织相比有不同程度的差异, 但尚未达到肿瘤的诊断要求和标准. 食管黏膜上皮异型增生是最直接的癌前病变. 目前食管病理组织活检标本对于异型增生的诊断一般分为异型增生阴性; 异型增生不肯定; 低度异型增生(LGD); 高度异型增生(HGD)^[1]. HGD又进一步被分为局灶性和弥漫性两种病变. 食管远端的柱状 Barrett 上皮可分为 3 种类型^[2]: (1)胃底上皮型, 由主细胞和壁细胞

构成. (2)交界上皮型, 由黏液细胞构成, 不含壁细胞. (3)特殊柱状上皮型, 具备肠管绒毛状上皮的特点, 含有杯状细胞和 Paneth 氏细胞是其特点. 成年人大部分为特殊上皮型, 多分别于 Barrett 食管的口侧, 胃底型分布于胃侧, 交界型则分布于二者之间. 特殊型有癌变倾向, 多经过肠上皮化生→异形增生→癌变的过程而导致 Barrett 食管癌^[3]. 特殊型肠上皮化生异型增生的发病率约为 10-20%^[4]. 但有时从临床和病理学的角度区别异型增生和组织增生性改变尚有一定困难。

2 临床意义

目前对于 LGD 的诊断标准, 在世界范围内不具有统一性, 造成不同的病理医生之间在建立 LGD 诊断时主观性和差异性较大, 另外对于 LGD 的自然病程了解也不多. 尽管大多数的 LGD 患者并非进行性发展为 HGD 或腺癌, 但确实有相当比例的 LGD 患者进展为 HGD 或腺癌. Skacel *et al*^[5]随访观察了 25 例 LGD 患者长达 26 mo, 发现 28% 的患者进展为 HGD 或腺癌, 12% 的患者仍为 LGD, 62% 患者复原. Weston *et al*^[6]随访跟踪了 48 例 LGD 患者平均 41 mo, 结果 10% 进展为多灶性 HGD 或腺癌, 65% 恢复正常, 25% 仍为 LGD. 在另一项有 12 位胃肠病理学家参与的研究^[7]中, 对 25 例 LGD 患者跟踪 60 mo 观察, 结果 4 例(16%)发展为腺癌, 意外的是 22 例可疑诊断 LGD 患者中有 4 例也进展为腺癌. 该研究结果提示对于可疑 LGD 的患者亦应给予和 LGD 患者同样的重视及追踪观察. 从以上的研究中估计大约 10-28% 的 LGD 患者将进展为 HGD 或腺癌, 但是具体时间进程个体差异较大, 目前尚难以确定. 综上所述, LGD 是一种临床上不可轻易忽视的疾病和病理变化。

HGD 癌变的危险性更大, 特别是多灶性 HGD. Montgomery *et al*^[7]对 33 例活检证实的 HGD 患者追踪观察 8 mo, 结果 20 例进展为侵袭性腺癌. Buttar *et al*^[8]应用内窥镜追踪观察了 100 例 HGD 患者, 多灶性 HGD 在第 1、3 a 的癌变率分别为 38% 和 56%, 局灶性 HGD 为 7% 和 14%. Reid *et al*^[9]跟踪监视 76 例 HGD 患者, 5 a 癌变率为 59%. 少数研究认为部分 HGD 预后良好, 可以恢复. 在另一项报道^[10]中, 119 例 HGD 行食管切除术的患者中的病理标本中, 56 例发现合并存在腺癌, 肿瘤分期 I, II, III 期的比例分别为 41 例, 12 例和 3 例. 手术前后的诊断差异表明, 随机活检有可能漏诊并存的腺癌. 该作者强调正确鉴别 HGD 和早期腺癌十分重要, 可采取: (1)使用更具有侵袭性的活检工具, 如专用的大

活检钳,并提出了严格的活检要求:即在食管四壁上每隔1-2 cm分别取活检。(2)由专业胃肠病理学家对系列标本进行系统性观察。(3)对可疑病变反复进行内镜检查及活检。总之,HGD是一种有高度癌变倾向的病变,临床上应给予高度重视。

3 分子生物学标志物检测的临床意义

食管异型增生是一种局灶性病变,内镜下难以辨识,内镜下选择适宜的部位进行活检十分重要。这也是许多研究及检查结果差异性较大的原因之一。另外不同的病理医生诊断异型增生的标准和依据亦不一致(光学显微镜下异常增生的可重复性较差)。为解决这一问题,人们一直在积极寻找更客观、更可靠的标志物以预测和估计腺癌发生的危险性,随着现代分子生物学技术的发展这一问题正逐渐解决。众多研究证实,Barrett 上皮癌变的过程中产生一系列的细胞和分子水平异常。他包括染色体呈非整倍体,染色体置换,三倍体,微卫星不稳定性、单一基因改变等有关。Barrett 上皮的癌变和肿瘤抑制基因 P53, P16, 肿瘤基因 C-erb-2, H-ras, K-ras, Cyclin-D1, Src, TNF- α 及 EGFR 等有关。总之,在出现异型增生或腺癌之前早期发现 Barrett 食管的基因型改变,有助于我们评价 Barrett 食管的预后和制定治疗策略。以下仅就和异型增生有关的分子生物学标志物加以综述。

3.1 肿瘤抑制基因 P53 和 P16 P53 蛋白免疫组化染色研究在食管上皮异型增生方面的研究报道较多。众多研究证实,在食管 Barrett 上皮黏膜从无异型增生到低度异型增生,再到高度异型增生的过程中,P53 免疫组化染色的阳性率逐渐递增。晚近,Reid *et al*^[11]在 325 例患者的研究中,P53 阳性率在无异型增生组、低度异型增生组及高度异型增生组分别为 6%, 20% 和 57%。而且 P53 阳性患者 3 a 间癌变率为 38%, P53 阴性组癌变率仅为 3.3%, 两组比较有显著性差异。这项研究表明,P53 阳性者发生癌变的相对危险性和 P53 阴性者相比增加了 16 倍。总之,P53 免疫组化染色研究有助于在 Barrett 食管患者中检出和辨别出异型增生病变,有助于提高低度异型增生和高度异型增生的分类的准确性。更重要的是,P53 蛋白累积很可能是 Barrett 食管恶性变倾向的早期和比较特异性和敏感性的标准物^[12]。许多研究表明,P53 基因突变的积累和发生主要发生在 Barrett 上皮从低度异型增生到高度异型增生的过程中。Wong *et al*^[13]研究证实,P16 突变的阳性率并不随着异型增生的进展而呈现递增性变化。各种程度的异型增生中 P16 异常发生于 Barrett 食管恶性变的早期阶段,P16 基因型和异型增生分级无明显关系。

3.2 肿瘤基因 CyclinD1 一般研究认为,CyclinD1 异常是癌变过程中的早期改变。CyclinD1 的过度表达不仅是 Barrett 食管上皮癌变的早期基因改变,而且明显增加 Barrett 上皮进展为腺癌的危险性。Bani-Hani *et al*^[14]

在 307 例 Barrett 食管患者中进行 CyclinD1 表达监视的前瞻性研究发现,在监控随访期内,12 例 Barrett 食管相关性腺癌发生,其中 11 例肿瘤标本 CyclinD1 阳性。8 例患者的活检标本初次内镜检查的标本亦为 CyclinD1 阳性。统计学分析显示 Barrett 食管患者内镜活检标本 CyclinD1 阳性者,发生腺癌的危险性明显增加,和 CyclinD1 阴性者比较约增加 6-7 倍。结论为 CyclinD1 染色可作为 Barrett 食管患者监测发生腺癌危险性的有价值的生物学标准物。

3.3 DNA 异倍体 异倍体的产生是肠上皮化生→异型增生→腺癌过程中的早期基因改变,已被证实是监测恶性变的有价值的标志物。Reid *et al*^[15]证实应用流式细胞技术检测 Barrett 食管高危患者异倍体是一种应用价值较高的方法。一般认为异倍体代表着 Barrett 食管肠上皮化生逐渐进展的驱动力,在此基础上产生基因不稳定,导致许多恶细胞株产生,从中产生肿瘤细胞株。

4 治疗

对 Barrett 食管患者应定期进行内镜跟踪和随访。随访的频度主要以是否存在异型增生和异型增生的程度而定。内镜下异常的黏膜改变如结节形成、溃疡、糜烂等需要进行活检,连续 2 次内镜检查证实异型增生消失可以适当延长内镜检查间歇。对于 LGD 患者应每 5-12 mo 进行 1 次内镜随访及活检病理检查,直到异型增生消失。许多研究发现,用组织胺 H2 受体阻滞剂或酸泵抑制剂治疗异型增生可以逆转,但是究竟多大比例的异型增生可以逆转目前尚不清楚。而且往往其结果容易受活检取样误差的影响。对于 HGD 患者需反复进行内镜检查及多部位、多块活检以排除腺癌并存的可能性,必要时请资深的胃肠病理学家确认。对于局灶性 HGD (小于 5 个腺窝) 应每 3 mo 进行 1 次内镜检查及活检。多灶性 HGD 应给予干预性治疗。另外对于伴 GERD 的患者应给予治疗直至黏膜上皮修复后再开始系统的内镜监控计划。因为急性炎症也可导致细胞轻度异形,易被误诊为异型增生。目前的治疗方法包括外科手术和多种内镜下介入治疗技术。

4.1 食管切除术 尽管有一定的死亡率,食管切除术目前仍然被认为是治疗 HGD 的金标准,因为他可以提供确切的疗效^[16]。由于在 Barrett 食管患者中,发生异型增生的危险随着年龄的增长而增大,因此许多 HGD 患者高龄而且有其他综合征,行食管切除术危险性较大。近年来随着腔镜技术的进展,许多医生利用腹腔镜及胸腔镜进行微创食管切除术^[17-18],他可能有助于降低手术死亡率。食管切除术尤其适合于多灶性、弥漫性及复发性 HGD。微创性食管切除术为传统的食管切除术带来了新的希望和革新,前景十分广阔。

4.2 内镜下黏膜切除术 内镜下黏膜切除术(EMR)不仅是一种治疗手段,而且是一种诊断性措施。和传统的食管切除术相比,内镜下治疗具有并发症少和死亡率低等

优势, 其局部并发症有出血、穿孔、狭窄等. Nijhawan *et al*^[119]对 25 例 Barrett 食管患者的可见病包实行 EMR, 术后病理发现对许多患者的术前诊断进行更正, 8 例术前疑诊良性病变, 术后证实为 HGD 或腺癌, 3 例患者疑诊癌肿或 HGD, 术后得以否定. Ell *et al*^[120]的研究发现, EMR 适合于局灶性 HGD 和局限性异型性增生, 伴有黏膜异常改变, 在常规内镜、色素内镜和荧光内镜下检查时可见病变. 但由于 HGD 常常是内镜下不易发现的, 而且常常是多灶性的, 使 EMR 的应用受到一定的限制. 另外对于呈肿块状或结节状的 LGD, 即异型增生相关性病变或肿块(DALM), EMR 是适应征. 对于断片短性 Barrett 食管伴异型增生 HGD, EMR 结合其他非 PDT 烧灼技术进行治疗是有前途的治疗方法.

4.3 热凝烧灼技术 近年来一系列的热凝烧灼技术逐渐应用于食管疾病的临床治疗. 包括高频电凝、激光、微波及光动力学治疗等方法. 这项技术的原理是用各种热凝坏死技术将 Barrett 上皮和异型增生组织部分或全部进行烧灼, 凝固汽化及切割, 使食管鳞状上皮再生修复食管黏膜. 这种疗法可以去除部分甚至全部的 Barrett 上皮. 但是新生的鳞状上皮下层残留的肠化生上皮可能会发生癌变, 这是影响热凝坏死技术长期疗效的重要因素^[21]. 在一项使用氩离子凝固术(APC)技术清除 HGD 和原位腺癌的热凝坏死研究^[121]中, 8/10 例患者得到完全清除, 平均随访 2 a 后无复发. 作者认为 APC 技术在治疗 BE 相关性 HGD 和原位腺癌方面是一项安全和有效的技术, 特别是对那些不适和手术的患者. Gossner *et al*^[123]用氧肽磷酸钾(KTP)激光成功消除了 HGD 及 LGD 各 4 例及 2 例浅表癌肿, 所有 10 例患者 Barrett 上皮均完全复原, 有 2 例患者在新生的鳞状上皮下层存在肠化生上皮残留.

4.4 光动力学疗法 光动力学疗法(PDT)利用特定波长激光激发肿瘤组织内吸收的光敏剂使之产生新生态氧, 杀伤肿瘤细胞及靶细胞, 达到微创治疗效果, 提高患者治疗后的生活质量. 常用的光敏剂有卟非姆钠(porphimer sodium)、血卟啉衍生物(hematoporphyrin Derivative)和 5-氨基乙酞丙酸(5-ALA). Overholt *et al*^[124]用光动力学疗法治疗 100 例异型增生患者, 并随访了 19 mo, 56/73 例 HGD 患者异型增生消失(77%), 77% 的患者只须 1 次治疗, 其余患者需 2 次和 3 次. 14 例 LGD 患者中 13 例异型增生完全消失. 在一项对 36 例 LGD 患者进行光动力学疗法治疗 Barrett's 食管异型增生的随机对照研究^[125]中, 18 例 5-ALA 治疗组患者中, 16 例有效, 治疗部位 Barrett 食管改变面积平均减少 30%, 疗效保持长达 24 mo; 安慰剂组 18 例患者中, 2 例病变面积仅减少 10%, 16 例无变化. 两组对照有显著性差异($P < 0.001$). 安慰剂组患者病变面积减少可能和轻度异型增生可自然消退及患者服用质子泵抑制剂有关. Ackroyd *et al*^[126]用 ALA 光动力学疗法治疗 40 例重度异型增生 Barrett's 食管患者, 结果显示, 35 例(88%)患者在柱状上皮细胞区域的增生

出现了肉眼可见的减少, 所有患者 1 mo 后异型增生都已根除, 并保持了 53 mo, 其中仅有 1 例 3 a 后在一个未治疗部位的 Barrett's 食管发展为晚期癌症. 进而得出结论: ALA 光动力学疗法是治疗 Barrett's 食管伴异型增生的有效疗法. PDT 的常见并发症是术后出现食管狭窄或穿孔. 从文献报道来看, 5-ALA 是一种上皮源性肿瘤光敏剂, 并发症较少, 无明显血管损伤及食管狭窄或穿孔的危险.

大约有 50% 以上的患者经过以上的治疗后仍有残留的 Barrett 上皮, 可能是由于黏膜皱折处的柱状上皮未被探头消除所致. 为了消除经过 PDT 治疗后残留的 Barrett 上皮, 疗法之一是应用另一种热凝烧灼技术, 如多极电凝(MPEC)或氩离子凝固(APC)进行治疗直至鳞状上皮完全复原. 另一对策是对残留的 Barrett 上皮和新生鳞状上皮进行内镜随访和活检, 是否有异型增生或癌肿组织隐藏于鳞状上皮之下. 需要明确的是, 目前有许多治疗方法和技术能够短时间内清除 Barrett 上皮或 Barrett 异型增生, 但均需要术后结合长期的制酸剂治疗. 另外, 除食管切除术外, 其他治疗方法均不能解决术后复发问题. 此外, 残留在新生鳞状上皮下层的肠化生上皮是一个各种治疗技术均能遇到的问题, 亦是决不可以忽视的问题, 目前亦有多篇鳞状上皮下层肠化生岛上发生腺癌的病例报道.

4.5 抗反流外科手术 在实验研究中对食管异型增生的发生和进展的治疗方法中, 抗反流手术是清除反流最好的方法, 其前提是手术能有效地清除反流. 目前已有内镜下及腹腔镜下的多种抗食管反流手术应用于临床. 抗胃-食管反流手术可以有效地减轻 Barrett 食管患者的反流症状, 部分报道认为, 抗反流手术可以减少发生食管癌的危险性. Katz *et al*^[127]研究显示, 抗反流手术可以减少发生异型增生的危险性. Low *et al*^[128]研究显示, 抗反流手术后异型增生可以复原. 但也有结论相反的报道. 许多研究显示, 抗反流手术后, 异型增生和食管癌继续发生, 从目前研究来看, 抗反流手术是控制和缓解患者症状的有效的治疗方法. 但其对食管腺癌及异型增生的长期效应有待进一步探究. 总之, 抗反流手术不太可能影响 Barrett 食管的自然病程.

病例对照研究表明, 应用阿斯匹林或 NSAD 类药物可以减轻发生食管腺癌的危险性. 这种化学预防疗法是否亦适合于 Barrett 食管患者及伴有异型增生的患者? 目前答案还不肯定, 已有研究^[129]表明在 Barrett 食管相关性肠上皮化生、异型增生和腺癌组织中, COX-2 表达明显增强. 体外试验显示, 选择性 COX-2 抑制剂可以抑制癌细胞生长及促进其凋亡. 据推测, 选择性 COX-2 抑制剂可以通过促进凋亡及使异型增生复原等作用而减少发生食管癌的危险性^[130].

总之, 应强调在内镜及活检病理组织检查时及早发现食管黏膜上皮异型增生, 并对已确诊的患者应纳入内镜监视计划, 定期追踪和监视观察, 早期发现癌变

和评估其潜在危险性. 检测和异型增生有关的分子生物学标志物有助于估计预后和制定相应治疗策略. 目前基本的治疗原则是: (1)对Barrett食管伴低度异型增生的患者进行生物学标志物检测以确定那些患者具有癌变的危险性. 癌变危险性高的患者应首先进行热凝坏死术治疗, 然后行抗反流手术. (2)对 Barrett 食管伴高度异型增生者进行食管切除术或 PDT 及 MPEC 并用治疗.

5 参考文献

- Guindi M, Riddell RH. Dysplasia in barrett's esophagus. New techniques and markers. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:59-68
- DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000;231:303-321
- Ginsberg GG. Endoluminal therapy for Barrett's with high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:241-245
- Aldulaimi D, Jankowski J. Barrett's esophagus: an overview of the molecular biology. *Dis Esophagus* 1999;12:177-180
- Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-3387
- Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. P53 protein overexpression in low grade dysplasia(LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1355-1362
- Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Toledano AY, Shyr Y, Washington K. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 2001;32:368-378
- Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-1639
- Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low-and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-1676
- Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's macosa with high grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:824-829
- Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p(P53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk of neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2839-2848
- Kleeff J, Friess H, Liao Q, Buchler MW. Immunohistochemical presentation in non-malignant and malignant Barrett's epithelium. *Dis Esophagus* 2002;15:10-15
- Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, Reid BJ. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res* 2001;61:8284-8289
- Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LJ, Mapstone N, Briggs JA, Forman D, Wild CP. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1316-1321
- Reid BJ, Blount PL, Rabinovitch PS. Biomarkers in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:369-397
- DeMeester SR, DeMeester TR. The diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Adv Surg* 1999;33:29-68
- Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Little VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-494
- Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surgery* 2000;127:284-290
- Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52:328-332
- Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Muller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677
- Fennerty MB, Corless CL, Sheppard B, Faigel DO, Lieberman DA, Sampliner RE. Pathological documentation of complete elimination of Barrett's metaplasia following endoscopic multipolar electrocoagulation therapy. *Gut* 2001;49:142-144
- Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Deviere J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001;33:257-261
- 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;49:8-12
- Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999;49:1-7
- Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MW. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;47:612-617
- Ackroyd R, Kelty CJ, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Eradication of dysplastic Barrett's oesophagus using photodynamic therapy: Long-term follow-up. *Endoscopy* 2003;35:496-501
- Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:536-541
- Low DE, Levine DS, Dail DH, Kozarek RA. Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:80-85
- Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-496
- Fennerty MB, Triadafilopoulos G. Barrett's-related esophageal adenocarcinoma: is chemoprevention a potential option? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2302-2305