

Esôfago de Barrett: o estado da arte

Barrett's Esophagus: the state of the art

Francisco Tadeu de Medeiros Filho¹, Lidiane Bernardes Faria Vilela¹, Vergílio Pereira Carvalho¹,
Larissa Xavier Alves de Oliveira², Reverson Araújo Mota¹

RESUMO

O objetivo desta revisão foi demonstrar o estado da arte acerca do esôfago de Barrett e seus fatores associados no cenário científico contemporâneo. Trata-se de uma revisão bibliográfica, que avaliou artigos a partir das bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, *Web of Science*, Portal de Periódico da Capes, SciELO; PubMed® e Lilacs. Foram avaliados 39 artigos, utilizando a ferramenta de avaliação crítica. Verificou-se prevalência de presunção endoscópica de esôfago de Barret de qualquer comprimento com comprovação histológica de metaplasia intestinal como 0,96% (IC95% 0,85-1,07), ≥ 1 cm como 0,96% (IC95% 0,75-1,18) e para qualquer comprimento com comprovação histológica de metaplasia colunar como 3,89% (IC95% 2,25-5,54). Além disso, as diretrizes recentes de cada sociedade sugerem a realização do rastreamento de esôfago de Barret em indivíduos com refluxo crônico e dentre outros fatores de risco. Existem evidências que apontam que o papilomavírus humano está relacionado à displasia de Barrett e ao adenocarcinoma de esôfago (adenocarcinoma esofágico). Por outro lado, pesquisas demonstram correlações entre as concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D e os riscos de adenocarcinoma esofágico e seu precursor, esôfago de Barret, com uso de seis polimorfismo de nucleotídeo único com risco de 1,21 (IC95% 0,77-1,92; $p=0,41$). A crioblação endoscópica para esôfago de Barret permite criar benefícios em relação à ablação por calor. A identificação de biomarcadores não baseados na morfologia pode ajudar na estratificação de risco de indivíduos com esôfago de Barret. Além disso, a microbiota também pode desempenhar papel na carcinogênese esofágica. Existem diversos genes que podem atuar como marcadores do esôfago de Barret. Contudo, indica-se a necessidade de mais estudos sobre esses marcadores genéticos.

Palavras-chave: Fatores de risco; Biomarcadores; Diagnóstico; Doenças de esôfago; Neoplasias esofágicas

ABSTRACT

The aim of this study is to demonstrate the state of the art of Barrett's esophagus and its associated factors in the contemporary scientific setting. This is a bibliographic review evaluating articles from the databases Virtual Health Library, Web of Science, Capes Journal Portal, SciELO, PubMed®, and Lilacs. Thirty-nine articles were evaluated, using a critical evaluation tool. A prevalence of endoscopic prediction of Barrett's esophagus of any length with histological evidence of intestinal metaplasia as 0.96% (95%CI 0.85-1.07), ≥ 1 cm as 0.96% (95%CI 0.75-1.18) and for any length with histological evidence of columnar metaplasia as 3.89% (95%CI 2.25-5.54). In addition, the recent guidelines of each society suggest that Barrett's esophagus screening be performed in patients with chronic reflux and other risk factors. There is evidence that the human papillomavirus is related to Barrett's dysplasia and esophageal adenocarcinoma. On the other hand, research has demonstrated correlations between circulating concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and the risks of esophageal adenocarcinoma and its precursor, Barrett's esophagus, with the use of six single nucleotide polymorphisms at risk of 1.21 (95%CI 0.77-1.92; $p=0.41$). Endoscopic cryoablation for Barrett's esophagus allows creating benefits regarding heat ablation. The identification of biomarkers that are not morphology-based can help in risk stratification of individuals with Barrett's esophagus. Moreover, the microbiota can also play a role in esophageal carcinogenesis. Several genes can act as Barrett's esophagus markers. However, more studies on these genetic markers are required

Keywords: Risk factors; Biomarkers; Diagnosis; Esophageal diseases; Esophageal neoplasms

¹ Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO, Brasil.

² Hospital de Sobradinho, Brasília, DF, Brasil.

Data de submissão: 23/10/2020. **Data de aceite:** 25/8/2021.

Autor correspondente: Francisco Tadeu de Medeiros Filho, Rua Paulo Lopes, 192 – Centro – CEP: 75920-000 – Santa Helena de Goiás, GO, Brasil – Tel.: 55 (64) 99610-0095 – E-mail: amftadeumf@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: LXA.O.

Coleta, análise e interpretação de dados: FTMF.

Redação e revisão crítica do manuscrito: VPC e LBFV.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: RAM.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroduodenal é uma condição clínica que evolui do refluxo gastrintestinal, pela ação do suco gastrintestinal e bile. A patologia consiste na inflamação crônica do revestimento da porção inferior do esôfago, sendo muito habitual em populações ocidentais. Também é possível observar crescimento da prevalência em outras localidades, como no Extremo Oriente.¹

Uma complicação da doença do refluxo gastresofágico é o esôfago de Barrett, uma substituição no revestimento da mucosa do esôfago distal, em que o epitélio escamoso estratificado é alterado pelo epitélio colunar, composto por células intestinais. Dessa forma, a alteração consiste em uma metaplasia intestinal, sendo uma lesão pré-maligna relacionada ao adenocarcinoma de esôfago. A taxa de sobrevivência em 5 anos do adenocarcinoma de esôfago varia entre 15% e 20%.² A prevalência do esôfago de Barrett em adultos, com sintomas da doença do refluxo gastresofágico, nos Estados Unidos, possui uma taxa em cerca de 5% a 15%, apresentando crescimento nas últimas três décadas.³

O esôfago de Barrett é usualmente identificado mediante a realização de endoscopia digestiva alta em adultos de meia-idade e idosos, e a idade média no momento do diagnóstico é de aproximadamente 55 anos. Além disso, o esôfago de Barret é duas a três vezes mais incidente em homens do que em mulheres. É incomum em negros e asiáticos e é raro em crianças.³

A obesidade é um fator de risco para o esôfago de Barret. Estudos destacam que, em vez do índice de massa corporal (IMC), a obesidade abdominal visceral mensurada por uma relação cintura/quadril aumentada ($\geq 0,9$ em homens e $\geq 0,85$ em mulheres) está majoritariamente ligada ao maior risco de apresentar o esôfago de Barret.⁴ Nos últimos anos, observa-se mundialmente um aumento importante na frequência da obesidade visceral, o que favorece a ocorrência da carcinogênese de Barrett, estabelecendo também a doença do refluxo gastresofágico e o crescimento da produção de hormônios que estimulam a proliferação celular, como a leptina e fatores de crescimento semelhantes à insulina.⁵ Há também uma forma familiar de esôfago de Barrett, responsável por 7% a 11% de todos os casos.⁶

Em contraste, a disbiose microbiana pode executar funções relevantes em diversas doenças, como a inflamação e o câncer. A composição da microbiota situada no esôfago normal é moderadamente conservada, sem preferências microbianas diferentes no esôfago superior, médio e inferior. Seis filos principais estabelecem a microbiota esofágica, entre eles: firmicutes, bacteroides,

actinobacteria, proteobacteria, fusobacteria e saccharibacteria, parecidos com a microbiota oral. Os estreptococos ocupam a maior porção da microbiota esofágica. Porém, a microbiota varia nas diferentes doenças do esôfago em comparação ao esôfago saudável. A microbiota do tipo I, que é composta principalmente de bactérias *Gram*-positivas, está intimamente associada ao esôfago normal, enquanto a microbiota do tipo II enriquece as bactérias *Gram*-negativas e está associada principalmente ao esôfago anormal. Esses anaeróbios/microaerófilos *Gram*-negativos aumentados incluem os gêneros *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* e *Fusobacterium*, muitos dos quais estão associados ao esôfago de Barret.

Além disso, a microbiota pode estar associada ao esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico ao interagir com seus fatores de risco, incluindo obesidade visceral, doença do refluxo gastresofágico, presença da bactéria *Helicobacter pylori*, administração de inibidores da bomba de prótons e antibióticos. Logo, uma grande lacuna na pesquisa precisa ser completada para elucidar as relações desses fatores. A ativação da via LPS-TLR-4-NF- κ B pode corroborar a inflamação e transformação maligna. Para tanto, são necessários mais estudos para investigar se a microbiota se modifica antes ou depois do início da doença, visando aprimorar o entendimento da etiopatogenia e para encontrar novos alvos para prevenção, diagnóstico e terapia.⁷

Por outro lado, estudos apontam que a obesidade e o tabagismo podem induzir a metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) no esôfago e somar com a possibilidade de que esses fatores de risco prejudiquem o desenvolvimento de esôfago de Barret, assim como sua forma displásica e o adenocarcinoma esofágico. Isso sugere que o mecanismo epigenético de *loci* específicos que têm uma atribuição biologicamente aceitável na formação de câncer.⁸

A evolução sucessiva do esôfago de Barret para displasia e carcinoma invasivo possibilita a oportunidade de intervir e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a esse câncer letal. Vários estudos demonstraram a eficácia e a segurança da terapia de erradicação endoscópica para o tratamento da neoplasia relacionada ao esôfago de Barret.⁹

Nesse sentido, considerando a relevância no cenário científico e de saúde, no que tange a novas abordagens terapêuticas e diagnósticas para o esôfago de Barret, além de novos estudos elucidativos sobre seus mecanismos de fisiopatológicos, este estudo teve como objetivo demonstrar o estado da arte do esôfago de Barrett no cenário científico contemporâneo e fatores associados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foram elegíveis artigos primários, com data de publicação de 2005 até 2020. Além disso, foram selecionados apenas artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, utilizando as seguintes bases de dados referenciais: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Web of Science*, Portal de Periódico da Capes, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed® e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Desse modo, foram encontrados nas bases de dados 250 artigos, sendo 108 incluídos para leitura.

Considerando-se o contexto da medicina baseada em evidências, ressalta-se que avaliação crítica de artigos é uma habilidade essencial para a prática baseada em evidências, cujo foco é detectar vieses, preocupando-se em integrar as melhores evidências externas aos cuidados clínicos. Muitas revisões sistemáticas e estudos têm servido de modelos para construção de diversas diretrizes em saúde, principalmente no contexto do esôfago de Barrett, gerando diversas especulações no meio científico, no que concerne as medidas diagnósticas e terapêuticas em constantes atualizações.

Sendo assim, foi utilizada na seleção final dos 39 artigos deste trabalho a *Critical Appraisal Tool*, que engloba um conjunto de listas de verificação ordenadas que permitem verificar a qualidade metodológica de um estudo com base em um conjunto de critérios.

RESULTADOS

Epidemiologia

O esôfago de Barrett é uma patologia relevante por apresentar maior fator de risco como precursor da maioria dos adenocarcinomas esofágicos. Sugere-se que o adenocarcinoma esofágico aparece como o produto de uma mudança gradual de metaplasia para displasia (baixo grau e alto grau) para carcinoma. O prognóstico dos indivíduos com adenocarcinoma esofágico após o início dos sintomas não é bom, com uma sobrevida de 5 anos não superior a 20%.¹⁰

Diversos estudos se esforçaram em mensurar a prevalência do esôfago de Barrett em várias populações. Grandes estudos populacionais realizados na Europa (Escandinávia e Itália) rastream a população em geral com endoscopia digestiva alta e notaram taxas de prevalência de esôfago de Barrett variando de 1,3% a 1,6%.^{11,12} Outros estudos transversais, realizados em sistemas de cuidados terciários nos Estados Unidos também evidenciaram taxas mais consideráveis de prevalência de esôfago de Barrett, variando de 8% a 17%.¹³

Essas estimativas apontam que há aproximadamente 3 a 5 milhões de indivíduos com esôfago de Barrett nos Estados Unidos.¹⁰

Uma revisão sistemática atual, que estudou a população em geral, verificou uma prevalência de presunção endoscópica de esôfago de Barrett de: qualquer comprimento com comprovação histológica de metaplasia intestinal, como 0,96% (IC95% 0,85-1,07); ≥ 1 cm de comprimento, com comprovação histológica de metaplasia intestinal, como 0,96% (IC95% 0,75-1,18); e para qualquer comprimento com comprovação histológica de metaplasia colunar, como 3,89% (IC95% 2,25-5,54). Ao excluir estudos com grande chance de viés, a prevalência reduziu para 0,70% (IC95% 0,61-0,79) e 0,82% (IC95% 0,63-1,01). Em indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico, estimou-se a prevalência com os critérios mencionados em: 7,21% (IC95% 5,61-8,81), 6,72% (IC95% 3,61-9,83) e 7,80% (IC95% 4,26-11,34). Além disso, observou-se que a prevalência do esôfago de Barrett foi consideravelmente induzida pelo período, região, definição da patologia, protocolo de Seattle e desenho do estudo. Houve um gradiente significativo Leste-Oeste e Norte-Sul.¹⁴

A obesidade abdominal visceral está relacionada com a patologia, principalmente em indivíduos brancos com esôfago de Barrett de segmento longo (≥ 3 cm), isto é, quando a mucosa glandular perfaz mais de 3cm em sentido cranial no esôfago tubular. Todavia, a correlação entre obesidade central e o esôfago de Barrett de segmento longo não foi bem analisada na Ásia. Um estudo evidenciou que o tecido adiposo visceral foi associado ao esôfago de Barrett de segmento longo, especialmente entre indivíduos com reduzido acúmulo de tecido adiposo subcutâneo, que aparentemente não são obesos. Em uma população japonesa, a relação entre o tecido adiposo visceral e o tecido adiposo subcutâneo foi associada ao esôfago de Barrett de seguimento longo, independentemente da presença de esofagite de refluxo.¹⁵

Rastreamento

Até o atual momento não existe evidência de nível I revelando a efetividade do rastreamento e a validade da terapia endoscópica na prevenção da progressão para adenocarcinoma esofágico em ensaios clínicos randomizados. Da mesma forma, não há evidências plausíveis da promoção ótima da sobrevida de indivíduos diagnosticados com endoscopia digestiva alta em estágio inicial, o que possibilita apoio para a estratégia de rastreamento de esôfago de Barrett com posterior seguimento periódico, em conformidade com os protocolos vigentes. Entretanto, uma gama de estudos demonstra que essa abordagem pode ser econômica, particularmente com

a recente disponibilidade de ferramentas minimamente invasivas para rastreamento.¹⁶

As diretrizes recentes de cada sociedade sugerem a realização do rastreamento de esôfago de Barret em indivíduos com refluxo crônico e outros fatores de risco, como sexo masculino, idade avançada (>50 anos), obesidade central, tabagismo atual ou passado e história familiar de esôfago de Barret ou adenocarcinoma esofágico (Tabela 1).^{17,18}

O esôfago de Barrett e o uso recente de biomarcadores na prática clínica

Os avanços no reconhecimento de biomarcadores, ensaios de biomarcadores e modalidades minimamente invasivas para conseguir biomarcadores têm apontado resultados prósperos. Estudos utilizando modelos *in silico*, auxiliados por biomarcadores, revelaram que o rastreamento, a vigilância e as estratégias de intervenção terapêutica são modalidades mais econômicas e podem diminuir os óbitos por câncer em indivíduos com esôfago de Barret. A elucidação de potenciais biomarcadores avançou graças aos extraordinários progressos nas técnicas genômicas, como o sequenciamento do genoma completo, que permite a obtenção do DNA

coletado a partir do sangue. Por sua vez, o incremento no reconhecimento de biomarcadores culminou com a utilização de painéis de biomarcadores, em vez de um único biomarcador, para identificar o risco de neoplasia em indivíduos com esôfago de Barret.²¹

Um vasto estudo concernente à utilização de biomarcadores, que usou amostras de tecido obtidas endoscopicamente, fundamenta o uso da técnica, especialmente a partir da estratificação de risco de indivíduos com esôfago de Barret não displásico e displásico de baixo grau. No entanto, a utilização de amostras de tecido obtidas endoscopicamente promove riscos, despesas e inconveniências para os indivíduos.^{22,23}

Observa-se que novas estratégias de cortes de amostras de biomarcadores estão sendo elaboradas. Por exemplo, o uso experimental de uma esponja em um fio e testes de respiração aparentam ser métodos não endoscópicos que permitem diminuir o risco, custo e a inconveniência para indivíduos de vigilância endoscópica, além de se configurarem como uma abordagem com melhor custo-benefício para o rastreamento endoscópico. Ademais, os avanços tecnológicos em imagens endoscópicas permitem a detecção de biomarcadores em tempo real *in vivo*. Contudo, o *American College of*

Tabela 1. Recomendações das sociedades médicas para rastreamento do esôfago de Barret

<i>American College of Gastroenterology</i> ¹⁰	O rastreamento pode ser considerado em indivíduos do sexo masculino com refluxo crônico (5 anos) e/ou sinais e sintomas recorrentes (>1/semana) e 2 ou mais fatores de risco (recomendação forte, nível de evidência moderado): <ul style="list-style-type: none"> • Cor branca • Obesidade central • Tabagismo (história atual ou passada) • História familiar confirmada em parente de primeiro grau O rastreamento não é recomendado em indivíduos do sexo feminino (pode ser considerado naquelas com múltiplos fatores de risco) A esofagogoscopia transnasal sem sedação é uma alternativa à esofagogastroduodenoscopia para rastreamento do esôfago de Barret Antes de realizar o rastreamento, a expectativa geral de vida do indivíduo deve ser considerada
<i>American Gastroenterological Association</i> ¹⁷	Em indivíduos com múltiplos fatores de risco para adenocarcinoma de esôfago, o rastreamento é recomendado (recomendação fraca, evidência de qualidade moderada) O rastreamento da população em geral não é recomendado (forte recomendação, evidência de qualidade moderada)
<i>American College of Physicians</i> ¹⁸	O rastreamento com esofagogastroduodenoscopia/endoscopia digestiva alta para esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico pode ser considerado em homens com mais de 50 anos de idade, com sintomas de doença de refluxo gastroesofágico crônica (por mais de 5 anos) e fatores de risco adicionais: sintomas de refluxo noturno, hérnia de hiato, IMC elevado, uso de tabaco e aumento da gordura abdominal
<i>British Society of Gastroenterology</i> ¹⁹	O rastreamento, a cada 3 anos, pode ser considerado em indivíduos com sintomas de refluxo crônico e múltiplos fatores de risco (pelo menos 50 anos de idade ou mais, raça branca, sexo masculino e obesidade). Anualmente na presença de pelo menos: 1 parente de primeiro grau com esôfago de Barret ou adenocarcinoma esofágico O rastreamento com endoscopia digestiva alta não é viável ou justificado para uma população não selecionada com sintomas de refluxo gastroesofágico
<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i> ²⁰	Considerar o rastreamento com endoscopia digestiva alta/esofagogastroduodenoscopia em indivíduos selecionados com múltiplos fatores de risco Informar que não há evidências suficientes de que o rastreamento previna o câncer ou prolongue a vida

Fonte: Benaglia et al.¹⁶
IMC: índice de massa corporal.

Gastroenterology e a *American Gastroenterological Association* posicionam-se contra a utilização costumeira de biomarcadores no tratamento do esôfago de Barret.^{10,17}

Outras pesquisas de correlação do genoma investigaram o polimorfismo de nucleotídeo único selecionado em distintas vias inflamatórias ou a interação entre esses nucleotídeos e os fatores de risco epidemiológicos já reconhecidos para esôfago de Barret (por exemplo: doença do refluxo gastresofágico, tabagismo e IMC) a fim de angariar informações sobre a contribuição da suscetibilidade genética para o risco de evoluir com esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico. Um estudo selecionou cinco vias diferentes associadas à inflamação que foram previamente relacionadas ao esôfago de Barret e ao adenocarcinoma esofágico. Dessas alterações, somente as relacionadas à linha germinativa na via da ciclo-oxigenase (essencialmente no gene antioxidante glutathione S-transferase 1 – MGST1) foram significativamente relacionadas ao risco de esôfago de Barret e ao resultado combinado de esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico. O estudo ainda apontou que nenhuma das cinco vias inflamatórias foi associada ao risco de adenocarcinoma esofágico isolado.²⁴

Um estudo avaliou amostras de três níveis de biópsias em duas endoscopia digestiva altas seriadas em indivíduos com esôfago de Barret não displásicos, especificamente para avaliação de aneuploidia, marcadores de proliferação (Ki67, Mcm2) e marcadores do ciclo celular (ciclina A e ciclina D1). Isso foi realizado pela modificação da técnica de citometria de imagem, em que a coloração com citoqueratina distingue automaticamente células epiteliais e estromais, mede a aneuploidia em seções de tecido inteiro. Outros biomarcadores foram analisados por imuno-histoquímica. Também foi calculado o coeficiente de variabilidade (desvio padrão/média). Esse estudo ainda avaliou um total de 120 amostras (20 indivíduos cada com três níveis de biópsia em dois pontos no tempo) de indivíduos com esôfago de Barret não displásico (71±8,8 anos, todos caucasianos, 90% do sexo masculino). Assim, de todos os biomarcadores avaliados, apenas a aneuploidia teve variabilidade espacial e temporal de menor do que 10%. A variabilidade espacial e temporal foi dependente de biomarcadores e pode ser tão alta quanto 90%, mesmo sem progressão. Isso quer dizer que a aneuploidia foi o biomarcador mais estável em esôfago de Barret e precisa ser mais elucidada em pesquisas com biomarcadores.²⁵

Novas descobertas sobre esôfago de Barrett em relação à sua etiopatogenia

Parameshwaran et al.²⁶ descreveram as modificações no microbioma esofágico que ocorrem com a progressão do esôfago de Barrett para adenocarcinoma

esofágico. Um total de 45 indivíduos participaram das investigações (16 controles; 14 com esôfago de Barret sem displasia; seis com displasia de baixo grau; cinco displasia de alto grau e quatro com adenocarcinoma esofágico). Não foi observada diferença na diversidade alfa entre o esôfago não de Barrett e o esôfago de Barrett, mas houve evidência de diversidade reduzida em indivíduos com adenocarcinoma esofágico, pela análise do índice de Simpson. Ocorreu uma mudança aparente na composição na transição da displasia de baixo para alto grau, e os indivíduos com displasia de alto grau e adenocarcinoma de esôfago exibiram diminuição de *Firmicutes* e aumento de proteobacteria. Além do mais, os indivíduos com displasia de alto grau ou adenocarcinoma de esôfago demonstraram aumento de bactérias da família *Enterobacteriaceae* e redução dos gêneros *Akkermansia muciniphila* e *Veillonella sp.* Na população do estudo, os indivíduos que ingeriram inibidores da bomba de prótons possuíram aumento de *Streptococcus* e, em geral, redução de bactérias *Gram*-negativas.²⁶

Por outro lado, existem evidências que apontam que o papilomavírus humano (HPV) está relacionado à displasia de Barrett e ao adenocarcinoma esofágico. Em outros cânceres associados ao HPV, como o câncer de colo do útero e orofaríngeo, o DNA do HPV circulante é um biomarcador fundamental para colaborar no diagnóstico e no tratamento do tumor. Um estudo analisou o plasma de 138 voluntários, divididos nos seguintes grupos: adenocarcinoma esofágico (n=41), displasia de Barrett (n=48) e controles hospitalares (n=49). Ocorreram avaliações no que concerne à presença de DNA de HPV circulante usando reação em cadeia da polimerase digital de gotículas direcionadas ao gene E7 dos subtipos de HPV 16 e 18. A partir disso, o DNA de HPV circulante foi detectado em 11/138 (8,0%) sujeitos do estudo, englobando 1/49 (2,0%) controles hospitalares, 4/48 (8,3%) indivíduos com displasia de Barrett e 6/41 (14,6%) indivíduos com adenocarcinoma esofágico. A detecção de DNA de HPV circulante foi superior em indivíduos com tecido esofágico positivo para HPV (6/35; 17,1%) em comparação com aqueles com amostras negativas para HPV (5/103; 4,9%) (razão de chance – RC – de 4,06; IC95% 1,15-14,25; p=0,020). As taxas mais altas de detecção ocorreram em indivíduos com adenocarcinoma de esôfago, sobretudo naqueles com tumores invasivos que romperam a submucosa esofágica e tinham acometimento de linfonodos regionais ou doença metastática.²⁶

Outra pesquisa de randomização mendeliana averiguou as correlações entre as concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D (25-OH-vit D) e os riscos de adenocarcinoma esofágico e seu precursor, esôfago de Barret, com uso de seis polimorfismos de nucleotídeos

únicos (rs3755967, rs10741657, rs12785878, rs10745742, rs8018720 e rs17216707). Coletaram-se dados de 6.167 indivíduos com esôfago de Barret, sendo 4.112 indivíduos com adenocarcinoma esofágico e 17.159 indivíduos sem esôfago de Barret ou adenocarcinoma esofágico (controles). As análises foram realizadas separadamente para esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico. A RC foi de 1,21 (IC95% 0,77-1,92; $p=0,41$) por 20 nmol/L de aumento na concentração geneticamente estimada de 25-OH-vit D para o risco de esôfago de Barret estimado pela combinação da relação polimorfismo de nucleotídeos únicos, utilizando ponderação de variância inversa. A RC para o risco adenocarcinoma esofágico, estimada pela combinação da relação polimorfismo de nucleotídeo único usando ponderação de variância inversa, foi de 0,68 (IC95% 0,39-1,19; $p=0,18$).²⁷

Constata-se na literatura um estudo em que foram realizadas análises combinadas por sexo, as quais evidenciaram associações genéticas específicas do sexo que permitem compreender mecanismos biológicos específicos. Para tanto, os dados inferem em fatores genéticos compartilhados particularmente importantes na progressão de esôfago de Barret para adenocarcinoma esofágico.²⁸

Outrossim, um estudo avaliou tecidos do esôfago de Barret de 74 indivíduos, classificados em 42 não progressores de dois grupos separados cada um de 21 pacientes e 32 progressores (16 em uma coorte longitudinal antes de adenocarcinoma esofágico/esôfago de Barret pré-progressão e 16 com adenocarcinoma esofágico/esôfago de Barret ao mesmo tempo, contudo espacialmente separado). Analisaram-se alterações em relação ao número de cópias somáticas em todo o genoma no nível do éxon com arranjos de polimorfismos de nucleotídeos únicos de alta resolução no DNA de amostras fixadas em formalina histologicamente definidas como esôfago de Barret não displásicas. Notaram-se deleções em outras regiões genômicas encontradas em 56% do esôfago de Barret pré-progressão, porém somente em um esôfago de Barret não progressivo ($p=0,0004$). O número de cópias somáticas em todo o genoma envolvendo FHIT éxon 5 e CDKN2A/B também foram recorrentemente encontrados em esôfago de Barret temporariamente em consonância com adenocarcinoma esofágico. Perdas de TP53 foram identificadas em esôfago de Barret vigente, mas não antes em tecidos de esôfago de Barret pré-progressão de indivíduos que apresentaram adenocarcinoma esofágico. A imuno-histoquímica de CDKN2A/p16 mostrou diminuição significativa de expressão em esôfago de Barret de progressores *versus* não progressores, apoiando os dados genômicos. Nesse contexto, os dados deduzem um papel para CDKN2A/B e FHIT na evolu-

ção inicial de esôfago de Barret para displasia e adenocarcinoma.²⁹

Por fim, um estudo relatou que concentrações mais aumentadas do hormônio folículo estimulante (FSH) determinadas geneticamente foram relacionados a riscos maiores de adenocarcinoma esofágico e/ou esôfago de Barret em homens (RC de 1,14 por aumento de alelo; IC95% 1,01-1,27) e em mulheres (OR de 1,28; IC95% 1,03-1,59). Diferentemente, concentrações mais elevadas de hormônio luteinizante (LH) exibiram uma associação com uma redução do risco de adenocarcinoma esofágico em homens (RC de 0,92; IC95% 0,87-0,99) e em mulheres (RC de 0,93; IC95% 0,79-1,09), e riscos reduzidos de esôfago de Barret (RC de 0,88; IC95% 0,77-0,99) e adenocarcinoma esofágico e/ou esôfago de Barret (RC de 0,89; IC95% 0,79-1,00) em mulheres. Não se constataram relações claras para outros hormônios estudados, como a globulina ligadora de hormônios sexuais, sulfato de desidroepiandrosterona, testosterona, diidrotestosterona, estradiol, progesterona ou índice de androgênio livre.³⁰

Abordagens em aperfeiçoamento destinadas ao tratamento do esôfago de Barret

A crioblação endoscópica para esôfago de Barret permite criar benefícios em relação à ablação por calor. A ablação de crioblação focal tem se tornado promissora para esôfago de Barret de segmento curto, ou seja, quando o epitélio glandular é restrito aos 3cm distais do esôfago tubular, na medida em que o novo sistema de ablação de crioblação de 90° (CbSAS⁹⁰) faz a ablação de áreas maiores em uma única etapa (90° em 3cm). Identifica-se, recentemente, na literatura, o primeiro estudo clínico a analisar a viabilidade a segurança e a eficácia do CbSAS⁹⁰ para eliminação de esôfago de Barret displásico, embora dois dos 12 indivíduos com tratamento circunferencial tiveram complicações com estenoses que demandaram dilatação. Além disso, os escores medianos de dor e disfagia foram pequenos (zero a três e zero, respectivamente).³¹

Já os dispositivos de cortes esofágicos minimamente invasivos possibilitam uma estratégia alternativa e econômica que pode ser instituída em uma população de risco em um contexto de Atenção Primária para indicar indivíduos com provável esôfago de Barret que podem ser remanejados para confirmação endoscópica. O dispositivo que mais avançou no cenário atual dos ensaios clínicos é o CytospongeTM, que coleta células da cárdia gástrica, da junção gastresofágica e ao longo de todo o comprimento do esôfago. A amostra de células é processada em um bloco fixado em formalina e embebido em parafina, e as lâminas são avaliadas quanto à presença de metaplasia intestinal. A imuno-histoquímica de TFF3 tem se mostrado consistentemente excelente em desempenho que cresce a precisão do teste CytospongeTM,

destacando as células caliciformes iniciais que podem ser perdidas na avaliação morfológica e permitindo que as células *pseudogoblet* sejam diferenciadas das células caliciformes verdadeiras.³²

Miscelânea

Tem-se discutido sobre as análises genéticas em relação ao esôfago de Barret. Um estudo revelou análises epigenéticas de tecidos de esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico, associados com transcriptoma e dados genômicos para identificar sistemas que regulam a expressão gênica e a integridade do genoma. Em uma investigação robusta dos perfis de metilação, transcriptoma e genoma de mais de 400 tecidos esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico, concomitantemente com dados clínicos, apresentaram-se quatro subtipos que foram relacionados aos resultados dos indivíduos e às respostas potenciais à terapia.³³

O esôfago de Barret é uma alteração pré-maligna com ausência de um biomarcador de risco para estratificar aqueles com maior risco de displasia e transformação maligna. Um estudo descobriu que existe uma expressão epitelial subcelular dinâmica de HMGB1 (perda de núcleo, emergência de citoplasma), relacionada à expressão de p53 epitelial e fenótipo diferencial de células imunes à progressão neoplásica esofágica. Constataram-se uma forma de proteína e infiltrado de linfócitos no esôfago de Barret não displásico quando a doença progressiva (displasia ou adenocarcinoma) está presente, mas não está representada histologicamente no campo biopsiado. Há um infiltrado linfocítico estromal dinâmico na progressão neoplásica esofágica. Esses achados evidenciam novas revelações sobre o microambiente do esôfago de Barret, a progressão em direção ao câncer, e visualizam um novo biomarcador de alto risco da progressão da doença para colaborar nas estratégias de vigilância para encontrar a progressão precoce e impactar a incidência futura de câncer esofágico.³⁴

Um estudo avaliou novos marcadores que possam corroborar a identificação precoce do esôfago de Barret. Os genes identificados com maiores escores de aptidão e graus de correlação com o esôfago de Barret foram as expressões diferenciais para os genes (DEGs) *CREB3L1*, *HNF1B* e *IL35*. O classificador XGBoost elaborado usando os genes-chave foi eficiente e robusto na previsão de esôfago de Barret. As precisões para previsão foram 93% e 87% para conjuntos de dados de treinamento e validação, respectivamente. Portanto, os genes-chave podem atuar como novos biomarcadores de esôfago de Barret, e o classificador XGBoost pode contribuir para o diagnóstico de esôfago de Barret na prática clínica futura.³⁵

Em outra perspectiva, estudos evidenciam que indivíduos com um risco moderado a alto de displasia

dentro de uma evolução com esôfago de Barret precisariam de uma endoscopia digestiva alta em um breve período, enquanto aqueles com um pequeno risco de displasia poderiam ter um intervalo maior entre o teste Cytosponge™-TFF3 positivo e a endoscopia, ou mesmo evitar a endoscopia completamente. Num contexto de atipia glandular, fenótipo imuno-histoquímico anormal para p53 e coloração imuno-histoquímica positiva para aurora quinase e/ou associação com manifestações clínicas, idade e relação cintura/quadril foram capazes de subclassificar os indivíduos com teste Cytosponge™-TFF3 positivo em grupos de baixo, moderado e alto risco que corresponderam ao seu risco de displasia de alto grau/carcinoma intramucoso. Em uma coorte de validação, 38% dos indivíduos foram estipulados como de baixo risco, e 96% deles não tinham displasia nas biópsias endoscópicas, enquanto 8% foram estipulados como de alto risco. Todos apresentavam displasia de alto grau comprovada por biópsia.³⁶

Um painel de sequenciamento multigênico de próxima geração também pode ser realizado em amostras Cytosponge™ para rastrear mutações de ponto de acesso em 50 oncogenes e genes supressores de tumor e, assim, encontrar casos com provável displasia.³⁷ Uma pesquisa adicional está em execução para achar o fluxo de trabalho mais dificultado para contribuir na estratificação de risco de casos TFF3 positivos para que pessoas de menor risco possam ter seguimento contínuo utilizando o Cytosponge™, mitigando a realização de endoscopia digestiva alta em todos os indivíduos com esôfago de Barret regularmente, o que pode levar a estresse psicológico e prejudicar a qualidade de vida.³⁸

A coloração forte e bem conhecida verificada com TFF3 e a natureza binária do sistema de pontuação deixa a pontuação do teste Cytosponge™-TFF3 vulnerável de automação com rastreamento inicial recorrendo um algoritmo de inteligência artificial para ressaltar as áreas de interesse no TFF3 virtual para subsequente ratificação por um patologista.³⁷ Para tal, é preciso ter a confirmação a partir da análise de uma grande coorte, de modo a certificar que a avaliação da inteligência artificial de casos negativos apresentava um valor preditivo negativo abundantemente elevado a fim de que esses casos não fossem rastreados por um patologista. Ademais, biomarcadores adicionais também podem ser adjuvantes ao teste Cytosponge™-TFF3 para agregar ainda mais sua sensibilidade e especificidade para a constatação de esôfago de Barret. Um painel de três miRNAs ou, alternativamente, um painel de metilação mostraram potencial em um estudo piloto e demandam validação adicional.³⁸

Por enquanto, a terapia endoscópica da neoplasia precoce associada ao esôfago de Barret ainda é o tratamento de elegibilidade para displasia de baixo grau, dis-

plasia de alto grau e câncer de Barrett da mucosa. A displasia de baixo grau sem qualquer lesão visível deve ser ablada, preferivelmente com ablação por radiofrequência. Nos casos em que há identificação de lesão visível, displasia de alto grau e adenocarcinoma de Barrett precoce, devem ser utilizadas as técnicas de ressecção endoscópica como ressecção endoscópica multibanda, ligadura ou dissecação endoscópica da submucosa. Após a ressecção completa de todas as lesões neoplásicas visíveis, a ablação do esôfago de Barrett remanescente precisa ser feita para prevenir a recorrência. As técnicas de ablação disponíveis são ablação por radiofrequência, coagulação com plasma de argônio e crioablação.³⁹

CONCLUSÃO

A identificação de biomarcadores não baseados na morfologia pode ajudar na estratificação de risco de indivíduos com esôfago de Barret. Apesar de haver grande amplitude dos trabalhos no estudo dos avanços moleculares, o biomarcador ideal para esôfago de Barret ainda não foi discernido. Além disso, modificações no microbioma associado ao esôfago de Barret foram observadas em indivíduos com displasia de alto grau e adenocarcinoma esofágico, com crescimento de certas bactérias potencialmente patogênicas. Portanto, o microbioma pode desempenhar um papel na carcinogênese esofágica. Por outro lado, o DNA circulante do papilomavírus humano foi encontrado em um subconjunto de indivíduos com displasia de Barrett e adenocarcinoma esofágico. A detecção foi relacionada à positividade do papilomavírus humano do tecido e provavelmente à gravidade da doença. Em uma análise de randomização mendeliana, identificou-se que baixas concentrações de 25-hidroxivitamina D geneticamente estimadas não foram correlacionadas ao risco de esôfago de Barret ou adenocarcinoma esofágico. Um estudo quantifica a associação genética entre esôfago de Barret/adenocarcinoma esofágico e obesidade. Apesar disso, outras pesquisas são necessárias para elucidar esses efeitos e conhecer melhor a etiopatogenia nesse tipo de associação.

Os procedimentos genômicos relevantes que culminam na progressão do esôfago de Barret não displásico para adenocarcinoma esofágico continuam mal compreendidos e merecem investigações de coortes longitudinais e ensaios de alta resolução. Dados de uma pesquisa preconizam uma atribuição para CDKN2A/B e FHIT na progressão inicial de esôfago de Barret para displasia e adenocarcinoma, o que fundamenta a realização de novos estudos. Em uma análise de indivíduos com adenocarcinoma esofágico ou esôfago de Barret, constata-se uma relação entre as concentrações geneticamente determinadas de hormônio luteinizante e

hormônio folículo estimulante e o risco de esôfago de Barret e adenocarcinoma esofágico. Em contrapartida, o CbSAS⁹⁰ foi compatível e eficiente para ablação de áreas esôfago de Barret maiores. No entanto, a dose ideal para o tratamento circunferencial que promove a segurança e a eficácia exige avaliação adicional. O ensaio Cytosponge™-TFF3 é um teste minimamente invasivo seguro, sensível e específico para metaplasia intestinal do esôfago de Barret e estômago, que pode ser feito a nível da Atenção Primária com grandes escores de aceitabilidade do indivíduo afetado. Nesse sentido, para garantir a qualidade do processamento laboratorial e da avaliação histopatológico, devem ser realizados mais estudos a fim de melhorar a precisão do teste e a imunohistoquímica de TFF3.

REFERÊNCIAS

1. Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2016;65(9):1402-15. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311715>
2. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, Li N, Lightdale, CJ, Wolfsen HC, et al. Late recurrence of Barrett's esophagus after complete eradication of intestinal metaplasia is rare: final report from ablation in intestinal metaplasia containing dysplasia trial. *Gastroenterology*. 2017;153(3):681-2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.044>
3. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. *Mo Med*. 2018;115(3):211-3. PMID: 30228724.
4. Lynch KL. Is Obesity associated with Barrett's esophagus and esophageal Adenocarcinoma? *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):615-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.002>
5. Greer KB, Thompson CL, Brenner L, Bednarchik B, Dawson D, Willis J, et al. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2012;61(5):665-72. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300641>
6. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764-75. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
7. Lv J, Guo L, Liu JJ, Zhao HP, Zhang J, Wang JH. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2149-61. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2149>
8. Kaz AM, Wong CJ, Varadan V, Willis JE, Chak A, Grady WM. Global DNA methylation patterns in Barrett's esophagus, dysplastic Barrett's, and esophageal adenocarcinoma are associated with BMI, gender, and tobacco use. *Clin Epigenetics*. 2016;8:111. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0273-7>
9. Kolb JM, Wani S. Endoscopic eradication therapy for Barrett's oesophagus: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(4):351-8. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000650>
10. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.322>

11. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson, SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1825-31. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.053>
12. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354-9. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2007.145177>
13. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002;123(2):461-7. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34748>
14. De Sá IM, Marcos P, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: a systematic review of the published literature. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1-20. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640620939376>
15. Usui G, Shinozaki T, Jinno T, Fujibayashi K, Morikawa T, Gunji T, et al. Association between visceral abdominal obesity and long-segment Barrett's esophagus in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2020;55(2):189-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01640-3>
16. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, Lyratzopoulos G. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2013;144(1):62-73. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.060>
17. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):e18-e52. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.031>
18. Ross-Innes CS, DeBiram-Beecham I, O'donovan M, Walker E, Varghese S, Lao-Sirieix P. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med*. 2015;12(1):e1001780. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001780>
19. Fitzgerald RC, Di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7-42. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305372>
20. Atkinson M, Das A, Faulx A, Kinnard M, Falck-Ytter Y, Chak A. Ultrathin esophagoscopy in screening for Barrett's esophagus at a veterans administration hospital: easy access does not lead to referrals. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):92-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.04.034>
21. Konda VJA, Souza RF. Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma: Can Biomarkers Guide Clinical Practice? *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(4):14. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0685-6>
22. Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES, Ebubekir S, Jackson SA, Styn MA, et al. The presence of genetic mutations at key loci predicts progression to esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):828-34. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.152>
23. Critchley-Thorne RJ, Davison JM, Prichard JW, Reese LM, Zhang Y, Repa K, et al. A tissue systems pathology test detects abnormalities associated with prevalent high-grade dysplasia and esophageal Cancer in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(2):240-8. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0640>
24. Buas MF, He Q, Johnson LG, Onstad L, Levine DM, Thrift AP, et al. Germline variation in inflammation-related pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2017;66(10):1739-47. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311622>
25. Nwachokor J, Tawfik O, Danley M, House J, Sharma P, Christenson LK, et al. Quantitation of spatial and temporal variability of biomarkers for Barrett's Esophagus. *Dis Esophagus*. 2017;30(9):1-8. doi: <https://doi.org/10.1093/dote/dox023>
26. Parameshwaran K, Sharma P, Rajendra S, Stelzer-Braid S, Xuan W, Rawlinson WD. Circulating human papillomavirus DNA detection in Barrett's dysplasia and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus*. 2019;32(12):doz064. doi: <https://doi.org/10.1093/dote/doz064>
27. Dong J, Gharahkhani P, Chow WH, Gammon MD, Liu G, Caldas C, et al. No association between Vitamin D status and risk of Barrett's esophagus or esophageal adenocarcinoma: a mendelian randomization study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2227-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.041>
28. Böhmer AC, Hecker J, Schröder J, Gharahkhani P, May A, Gerges C, et al. Shared Genetic Etiology of Obesity-Related Traits and Barrett's Esophagus/Adenocarcinoma: Insights from Genome-Wide Association Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(2):427-33. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0374>
29. Sepulveda JL, Komissarova EV, Kongkarnka S, Friedman RA, Davison JM, Levy B, et al. High-resolution genomic alterations in Barrett's metaplasia of patients who progress to esophageal dysplasia and adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2019;145(10):2754-66. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.32351>
30. Xie SH, Fang R, Huang M, Dai J, Thrift AP, Anderson LA, et al. Association Between Levels of Sex Hormones and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2701-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.030>
31. Van Munster SN, Overwater A, Raicu MGM, Seldenrijk KCA, Nagengast WB, Schoon EJ, et al. A novel cryoballoon ablation system for eradication of dysplastic Barrett's esophagus: a first-in-human feasibility study. *Endoscopy*. 2020;52(3):193-201. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1024-3967>
32. Paterson AL, Gehrung M, Fitzgerald RC, O'Donovan M. Role of TFF3 as an adjunct in the diagnosis of Barrett's esophagus using a minimally invasive esophageal sampling device-The Cytosponge™. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(3):253-64. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.044>
33. Jammula S, Katz-Summercorn AC, Li X, Tavaré S. Identification of Subtypes of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Based on DNA Methylation Profiles and Integration of Transcriptome and Genome Data. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1682-97. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.044>
34. Porter RJ, Murray GI, Brice DP, Petty RD, Mclean MH. Novel biomarkers for risk stratification of Barrett's oesophagus associated neoplastic progression-epithelial HMGB1 expression and stromal lymphocytic phenotype. *Br J Cancer*. 2020;122(4):545-54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0685-1>
35. Shen K, Zhang S, Ma S, Zhang H. Molecular markers and diagnostic model specific for Barrett's esophagus. *J Comput Biol*. 2019;26(12):1367-78. doi: <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0064>
36. Ross-Innes CS, Chettouh H, Achilleos A, Galeano-Dalmau N, DeBiram-Beecham I, Macrae S, et al. Risk stratification of Barrett's oesophagus using a non-endoscopic sampling method coupled with a biomarker panel: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(1):23-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30118-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30118-2)
37. Katz-Summercorn A, Anand S, Ingledew S, Huang Y, Roberts T, Gakeabi-Dalmau N, et al. Application of a multi-gene next-generation sequencing panel to a non-invasive oesophageal cell-sampling device to diagnose dysplastic Barrett's oesophagus. *J Pathol Clin Res*. 2017;3(4):258-67. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp.2.80>
38. Britton J, Keld R, Prasad N, Hamdy S, McLaughlin J, Ang Y. Effect of diagnosis, surveillance, and treatment of Barrett's oesophagus on health-related quality of life. *Lancet Gastroenterol*. 2018;3(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.1111/hex.12817>
39. Pech O, Alqahtani SA. Update on endoscopic treatment of Barrett's oesophagus and Barrett's oesophagus-related neoplasia. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2020;13:2631774520935241. doi: <https://doi.org/10.1177/2631774520935241>