



TUBE DIGESTIF ET PANCRÉAS

Incidence croissante de l'adénocarcinome sur muqueuse de Barrett

Un défi à relever

ÉDITORIAL

Guillaume CADIOT

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, 51092 Reims Cedex.

L'article du Registre Bourguignon des Cancers Digestifs que cet éditorial accompagne est préoccupant à plus d'un titre : 1) l'incidence de l'adénocarcinome œsophagien développé sur muqueuse de Barrett (EBO) a augmenté entre 1976 et 2001 de 68 % chez l'homme et de 97 % chez la femme tous les 5 ans; 2) il n'y a eu aucune amélioration du stade au diagnostic, du nombre de malades ayant pu bénéficier d'une résection chirurgicale et de la survie [1]. Ceci pourrait paraître paradoxal car nous connaissons de mieux en mieux les mécanismes de la carcinogenèse, le terrain sur lequel ce cancer se développe, l'EBO, qui a pour cause presque unique le reflux gastro-œsophagien (RGO), nous consommons très largement les médicaments qui suppriment le RGO, et enfin il existe des possibilités de dépistage avec des recommandations nationales [2] et internationales [3] très proches.

L'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage est-elle liée à l'augmentation de celle de l'EBO ?

Cette fantastique augmentation est observée dans tous les pays où elle a été évaluée, notamment aux États-Unis où une augmentation de l'incidence de 300 % à 600 % a été constatée depuis les années 70 [4-6]. Aux Pays-Bas, une récente étude a montré que l'incidence de l'adénocarcinome a augmenté de 1,7/100 000 personnes-années en 1997 à 6,0/100 000 en 2002 [7]. Les raisons n'en sont pas très bien connues. L'hypothèse d'une classification initiale erronée des adénocarcinomes de l'œsophage en adénocarcinomes du cardia ne semble pas suffisante car l'incidence de ce type tumoral a également augmenté [6]. Deux travaux récents ont suggéré que l'augmentation de l'incidence du cancer était en rapport avec une augmentation réelle de celle de l'EBO [5, 8]. Ceci va néanmoins contre l'hypothèse de l'équipe de la Mayo Clinic, qui avait montré en 2001 que l'augmentation de l'incidence de l'EBO n'était que la conséquence d'une augmentation du nombre de cas diagnostiqués, elle-même conséquence de l'augmentation de l'usage de l'endoscopie [9], ce que ne confirment pas les deux travaux plus récents. Bien que ceci n'ait pas été évalué, les gastroentérologues

prêtent actuellement plus attention au bas œsophage car ils sont plus sensibilisés au diagnostic de l'EBO et à ses risques de transformation, avec comme conséquence possible une augmentation du rendement de l'endoscopie pour le diagnostic de l'EBO, notamment des courts segments. L'augmentation de la prévalence du RGO dans la population générale (et donc de l'EBO) serait une hypothèse séduisante s'il ne manquait cruellement de données précises pour l'affirmer [10]. Enfin, l'hypothèse d'un accroissement du risque de transformation des EBO (indépendamment d'une éventuelle augmentation de leur prévalence) n'a pas à notre connaissance été évaluée.

Le reflux gastro-œsophagien est le principal facteur de risque de l'adénocarcinome œsophagien

Parmi les principaux facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'adénocarcinome de l'œsophage, le RGO en est le plus important par l'intermédiaire de l'EBO [10]. Le cancer apparaît au sein de l'EBO selon une séquence de lésions dysplasiques de grades croissants, chez les sujets ayant une métaplasie intestinale incomplète.

Comment expliquer alors que la majorité des cancers (plus de 90 %) sont découverts à un stade avancé [12] ? L'étude de Lagergren et al. a montré que 40 % des sujets atteints d'un cancer n'ont pas ou peu de symptômes de RGO donc n'avaient pas de raisons d'être explorés par endoscopie [11]. On sait également que la prévalence réelle de l'EBO est très supérieure à celle estimée par les investigations cliniques, notamment à partir de l'étude autopsique de la Mayo Clinic qui montrait que seulement 1 cas d'EBO sur 17 était diagnostiqué [13]. La majorité des malades atteints de cancer n'ont donc pas eu d'exploration œsophagienne auparavant.

Les autres facteurs de cancer sur EBO parfaitement documentés sont l'âge, le sexe masculin et le poids. Néanmoins, les relations entre ces facteurs et le RGO ne sont pas claires. Par exemple en ce qui concerne le sexe, le RGO est à peu près aussi fréquent chez la femme que chez l'homme, alors que l'EBO est 2 à 3 fois plus fréquent chez l'homme et le cancer sur EBO 7 fois plus [10]. Il n'y a pas de lien évident avec le tabac et l'alcool qui sont plus souvent consommés par les hommes. L'âge est un facteur de risque majeur du cancer et de l'EBO avec une augmentation linéaire de l'incidence du cancer en fonction de l'âge [1]. Le cancer est diagnostiqué en moyenne à 60-70 ans [1]. Il est très rare avant l'âge de 40 ans [1]. La durée d'évolution des symptômes

Tirés à part : G. CADIOT, à l'adresse ci-dessus.

E-mail : gcadiot@chu-reims.fr

de RGO, ce qui est différent de l'âge, est également un facteur de risque. Les sujets ayant des symptômes de RGO depuis plus de 20 ans ont un risque accru de cancer sur EBO, par rapport aux sujets ayant des symptômes depuis moins longtemps [11]. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs reconnus de RGO dans plusieurs études avec la même amplitude chez l'homme et chez la femme [14], mais aucune étude n'a évalué si l'EBO était plus fréquent chez les obèses. De même, l'hypothèse d'un accroissement du risque d'adénocarcinome de l'œsophage chez les obèses n'a pas été évaluée. L'infection gastrique par *Helicobacter pylori* est un facteur protecteur de l'adénocarcinome de l'œsophage, notamment avec les souches cag-A dans certaines études, probablement par la réduction de la sécrétion gastrique acide en cas d'infection [16]. En revanche, la majorité des études n'ont pu clairement démontrer d'effet bénéfique de l'infection dans le RGO sans EBO [16]. Enfin, il existe des familles d'EBO avec une transmission paraissant se faire sur le mode autosomique dominant dans lesquelles la prévalence de l'EBO compliqué ou non de cancer serait de l'ordre de 20 % [17], mais nous n'avons pas d'information concernant l'éventuelle responsabilité respective des facteurs environnementaux, du reflux et de la susceptibilité génétique dans la physiopathologie de l'EBO des membres de ces familles. Il reste donc de multiples zones d'ombre dans la physiopathologie de la séquence RGO-EBO-cancer.

Le pronostic de l'adénocarcinome de l'œsophage ne s'est pas amélioré

L'étude de Lepage et al. [1] démontre que le pronostic de ce cancer ne s'est pas amélioré entre la période 1976-1994 et la période 1995-2001. Les raisons en sont simples : ce cancer reste majoritairement diagnostiqué à un stade avancé et il n'y a pas eu de progrès thérapeutique ayant un impact significatif sur la survie dans cette situation. Ceci est paradoxal car les techniques endoscopiques se sont améliorées, avec notamment la vidéo-endoscopie qui est apparue entre les deux périodes ; de plus l'endoscopie a été mise largement à la disposition de la population : plus de 1 100 000 gastroscopies sont faites chaque année en France, dont 48 000 montrent un EBO [18]. Des recommandations ont également été publiées et largement diffusées [2, 3]. On sait que ces recommandations ne sont suivies correctement dans aucun pays [19-21]. Les raisons en sont multiples, les plus importantes étant probablement la lourdeur du protocole de surveillance pour une incidence de la dysplasie de haut grade et du cancer superficiel très faible (0,5 % par an pour le cancer, 1,3 % par an pour cancer et dysplasie de haut grade [22]) et l'absence de preuve formelle de l'efficacité de la surveillance telle qu'elle est recommandée actuellement [21]. La justification de la surveillance repose essentiellement sur le meilleur pronostic des cancers dépistés par rapport aux cancers diagnostiqués à un stade symptomatique.

Peut-on réduire le risque de l'adénocarcinome de l'œsophage sur Barrett ?

La réponse est théoriquement oui si deux conditions sont réunies : dépistage efficace de l'EBO et possibilités de prévenir le cancer chez les sujets atteints d'EBO. En effet, l'effort qui viserait à améliorer la rentabilité de la surveillance de l'EBO serait vain s'il ne concernait que moins de 10 % des malades à risque de cancer. De même, il est peu probable que dépister l'EBO très largement soit utile si on n'augmente pas l'efficacité de la prévention du cancer en restant par exemple sur des recommandations

non appliquées dont l'efficacité n'a pu être démontrée. Les possibilités de prévenir le cancer comprennent le dépistage de la néoplasie, notamment par endoscopie dont les nouveautés seront développées plus loin, ainsi que la destruction de l'EBO non dysplasique et la chimioprophylaxie qui ne seront pas abordées.

Peut-on dépister l'EBO à grande échelle ?

La vraie incertitude est celle-ci. Il faut résoudre deux questions : par quelle(s) technique(s) et dans quelle population et évaluer cette démarche d'un point de vue médico-économique car malgré l'accroissement inquiétant de son incidence, l'adénocarcinome de l'œsophage reste une tumeur rare (environ 1 000 nouveaux cas par an en France).

QUELLE(S) TECHNIQUE(S) ?

L'endoscopie telle qu'elle est pratiquée actuellement ne peut être la méthode applicable à une très large population à dépister. Pour un examen de détection, elle cumule les désavantages : coût, acceptabilité insuffisante, risques ... Il en est probablement de même des endoscopes ultrafins, même si leur tolérance est meilleure. Le broyage cytologique à l'aveugle n'a pas été validé. La technique qui paraît être la plus intéressante est la capsule endoscopique (PillCam® développée par Given Imaging) [23]. La capsule œsophagienne prend 14 images par seconde à l'aide de deux objectifs (contre deux images/seconde et 1 seul objectif pour la capsule du grêle). Des études préliminaires ont montré que l'examen par capsule œsophagienne avait une excellente sensibilité et spécificité (> 90 % dans une série de 106 malades avec la capsule de dernière génération) pour le diagnostic d'EBO et d'œsophagite et que son acceptabilité était excellente, meilleure que la gastroscopie [23]. Sous réserve d'un coût acceptable, la capsule pourrait sélectionner les malades pour lesquels une endoscopie est utile, c'est-à-dire ceux ayant des anomalies œsophagiennes visibles à la capsule. Des études sur de larges effectifs sont nécessaires.

QUELLE POPULATION ?

La prévalence de l'EBO est d'environ 1 % dans la population générale et 10 % dans la population ayant des symptômes de RGO [5]. Le plus souvent il s'agit de courts segments [5]. Les sujets les plus à risque de cancer sur EBO sont les hommes de plus de 50 ans ayant des symptômes chroniques de RGO, et dans certaines études, les sujets obèses et les sujets caucasiens [5, 10]. Sélectionner sur de tels critères laisse de côté les sujets n'ayant pas ou peu de symptômes de RGO alors que l'on sait que c'est le cas de 40 % des sujets atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage [11], ainsi que ceux qui ne consultent pas. Néanmoins, 2 études nord-américaines ont fait une évaluation modélisée montrant que le dépistage de l'EBO par endoscopie était coût-efficace chez les hommes de plus de 50 ans ayant des symptômes de RGO [24, 25]. L'élargissement des critères de dépistage, par exemple à tous les hommes de plus de 50 ans même sans symptômes de RGO, aurait un impact négatif majeur sur la rentabilité d'une telle démarche. Il n'y a actuellement aucun autre critère de sélection utilisable en pratique ayant été validé.

Peut-on améliorer la prévention du cancer chez les sujets porteurs d'un EBO ?

Le développement récent de nouvelles techniques permettant de détecter plus facilement les lésions néoplasiques ou à risque de l'être et donc d'augmenter la rentabilité de l'endoscopie nous fait espérer que la réponse à cette question sera positive dans un délai raisonnable. Actuellement, une fois le diagnostic d'EBO fait, tous les malades dont l'état clinique le permet sont (théori-

quement, selon les recommandations) surveillés alors que l'on sait que le risque de développement d'une dysplasie de haut grade ou d'un cancer est très faible [2, 3]. Le rythme de surveillance est modulé en fonction de l'existence ou non d'une dysplasie et du grade de celle-ci. L'unique marqueur de risque de cancer validé (et utilisable) reste la dysplasie malgré ses faiblesses, notamment prédictibilité imparfaite du cancer, forte variabilité inter et intra-observateur du diagnostic anatomo-pathologique, et surtout mise en évidence par biopsies à l'aveugle car la dysplasie n'est pas visible, est répartie très irrégulièrement dans la muqueuse de l'EBO et ne représente généralement qu'une très faible surface de celle-ci ; il existe donc un risque important d'erreurs d'échantillonnage [22, 26]. Aucun autre marqueur biologique n'a actuellement dépassé le stade de la recherche clinique [22, 26]. Nous sommes donc contraints de continuer à surveiller les sujets atteints d'EBO en se basant sur la dysplasie.

Plusieurs nouvelles techniques d'imagerie endoscopique dont l'objectif général est d'augmenter la rentabilité de l'endoscopie pour la détection des lésions néoplasiques sont en cours d'évaluation. Leur but est de sélectionner les zones à risque de lésions néoplasiques et ainsi de limiter les biopsies, voire même à terme de remplacer les biopsies par des techniques d'imagerie histologique. Enfin, sont également en développement des techniques alternatives à l'histologie standard utilisant des marqueurs moléculaires permettant d'identifier les sujets à risque de cancer.

Que peut-on attendre des nouvelles techniques endoscopiques qui sont déjà disponibles ou devraient l'être prochainement ?

CHROMOENDOSCOPIE AVEC ET SANS ENDOSCOPE GROSSISSANT

Le bleu de méthylène est absorbé par les entérocytes ; c'est un marqueur de la métaplasie intestinale. Ce colorant n'est plus recommandé, d'une part car les résultats de la chromoendoscopie avec le bleu de méthylène sont très partagés concernant sa capacité à améliorer le diagnostic de dysplasie par rapport à l'endoscopie standard [27] et d'autre part car il est possible qu'il induise des lésions de l'ADN. D'autres colorants notamment de contraste comme l'indigo carmin sont utilisés, mais le plus souvent avec un endoscope grossissant. L'utilisation d'endoscopes grossissants, après pulvérisation d'acide acétique qui augmente le contraste et/ou d'un colorant pour mieux examiner la surface muqueuse a conduit à établir une nouvelle sémiologie endoscopique de la surface muqueuse de l'EBO modifiée en 2004 [28]. La variabilité inter et intra-observateur des aspects observés est bonne [29]. L'aspect observé en cas de néoplasie a fait l'objet de peu d'études. Dans deux études préliminaires, la sensibilité pour le diagnostic de dysplasie de haut grade ou de cancer intramuqueux était excellente ($\geq 90\%$) [29, 30]. En revanche, cette technique ne détecte la dysplasie de bas grade que chez 3 malades sur 4 [30]. L'évaluation, en pratique, dans des populations de sujets avec EBO non sélectionnés reste à faire. L'examen d'un EBO de grande taille avec un appareil grossissant est long et difficile, ce qui va contre l'objectif de simplification et de focalisation sur les zones à risque.

NARROW BAND IMAGING

La Narrow Band Imaging est une technique endoscopique utilisant des filtres optiques qui ne laissent passer que la lumière bleue. La lumière bleue ne pénètre que la partie superficielle de la muqueuse avec comme conséquences une augmentation du contraste permettant une appréciation plus fine de la surface de la muqueuse ainsi que la visualisation de la microvascularisation muqueuse. L'examen peut être fait avec ou sans endoscope grossissant. Le matériel devrait être commercialisé en cours d'année 2006. Des aspects suggérant avec une grande sensibilité la pré-

sence d'une dysplasie de haut grade ou d'un cancer superficiel sont décrits [31], ce qui rend cette technique particulièrement intéressante. Toutefois, les résultats préliminaires d'une étude randomisée en cross-over chez 28 malades dont 14 avaient une dysplasie de haut grade ou un cancer superficiel montrent que l'examen en Narrow Band Imaging avec un endoscope haute résolution n'a pas détecté plus de sujets avec dysplasie de haut grade ou de cancer superficiel que l'endoscopie en haute résolution suivie d'une coloration par l'indigo carmin [32]. Dans cette étude, l'endoscopie en haute résolution seule était très performante puisque, sans coloration, elle détectait 79 % des sujets atteints de telles lésions. L'apport des autres techniques portait surtout sur la détection d'un nombre plus élevé de lésions par malade et une meilleure délimitation de celles-ci. Une étude randomisée *versus* la surveillance habituelle dans une large population non sélectionnée d'EBO (c'est-à-dire ne comportant pas une forte proportion de sujets ayant des lésions néoplasiques) est indispensable.

FLUORESCENCE

Le principe de la fluorescence est basé sur l'émission par des fluorophores d'une lumière fluorescente lors de l'illumination de la muqueuse par une lumière d'une courte longueur d'onde [33, 34]. Les parties néoplasiques et non néoplasiques de l'EBO émettent des lumières fluorescentes de couleur différente. L'intérêt de l'autofluorescence par rapport aux techniques de fluorescence exogène est qu'elle ne nécessite pas l'administration par voie générale ou locale d'un photosensibilisant, la fluorescence provenant de fluorophores endogènes. L'autofluorescence avec un endoscope optique (système LIFE-II, Xillix Corp) a donné des résultats décevants en raison de limites techniques (contraste, résolution, etc.). Un essai randomisé en cross-over a montré qu'elle n'améliore pas la détection de la dysplasie de haut grade ou du cancer par rapport à l'endoscopie standard [35]. En revanche, de grands espoirs viennent de l'autofluorescence avec un vidéo-endoscope dont une société de matériel endoscopique développe un modèle encore expérimental [36]. Les zones suspectes de néoplasie apparaissent de couleur violette-bleue alors que l'EBO non néoplasique apparaît de couleur verte. Dans une étude non contrôlée de 60 malades avec un EBO dont 22 avaient une dysplasie de haut grade ou un cancer superficiel, l'examen par autofluorescence a détecté des lésions néoplasiques chez 21/22 malades atteints, alors que chez 6 d'entre eux, l'endoscopie sans autofluorescence n'avait pas détecté d'anomalies [36]. En revanche, le taux de faux positifs était très élevé (41 %) ; la valeur prédictive positive était estimée à 49 %. Sous réserve de confirmation par une étude méthodologiquement bien conduite dans une population non sélectionnée de sujets atteints d'EBO, l'autofluorescence pourrait être l'examen de dépistage initial des lésions néoplasiques, compte tenu de son apparente excellente sensibilité, les biopsies seraient alors limitées aux zones suspectes.

MICROSCOPIE ENDOSCOPIQUE CONFOCALE

Cette technique endoscopique produit des images *in vivo* en direct ressemblant à des coupes histologiques de la muqueuse avec un grand agrandissement (jusque $\times 1\,000$). L'application de fluorescence est nécessaire. Des résultats très préliminaires suggèrent une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'EBO et de néoplasie avec une bonne concordance inter et intra-observateur [37]. Il est évident que ce type d'approche, qu'on peut qualifier de révolutionnaire, va évoluer dans le futur ; la qualité des images qui est actuellement insuffisante, va certainement s'améliorer. Peut-être un jour n'aurons-nous plus besoin de faire des biopsies (mais en revanche nous devons apprendre l'anatomie pathologique...) ?

AUTRES TECHNIQUES

La tomographie par cohérence optique, technique encore expérimentale, permet d'obtenir des images *in vivo* de la paroi intestinale ressemblant à celles obtenues avec des minisondes d'échoendoscopie si ce n'est que la muqueuse est excitée par une lumière infrarouge. Pour l'instant la résolution est insuffisante pour une application clinique, mais des progrès sont rapidement attendus puisque la dysplasie peut être détectée par cette technique [38, 39]. Il y a plusieurs variantes de la spectroscopie dont le principe est d'évaluer la nature des tissus en fonction des caractéristiques de la lumière émise ou réfléchiée par ceux-ci quand ils sont stimulés par un rayon lumineux. Même si de nombreux travaux sont en cours, il n'existe aucune perspective d'utilisation clinique proche car les données obtenues même *in vivo* ne correspondent pas à des images immédiatement analysables visuellement. Néanmoins, la spectroscopie Raman permet par exemple de distinguer avec une grande sensibilité et spécificité la muqueuse de Barrett néoplasique de la muqueuse non néoplasique [40].

Conclusion

À ce jour, nous n'avons pas d'autre possibilité qu'appliquer les recommandations de surveillance de l'EBO pour espérer limiter les conséquences de sa transformation néoplasique. Chaque endoscopie doit être l'occasion d'examiner scrupuleusement le bas œsophage et des biopsies doivent être faites en nombre suffisant en cas d'aspect suggérant un EBO. La rentabilité de celles-ci est maximale à la première endoscopie. L'avenir va probablement nous apporter des techniques permettant d'assurer un dépistage de la dysplasie plus efficace avec des techniques permettant de repérer les zones à risque qui seront soit biopsiées d'emblée soit après examen par d'autres techniques endoscopiques plus spécifiques. Peut-être un jour le diagnostic de néoplasie sera-t-il assuré par des techniques non histologiques ? Enfin, des études doivent être entreprises pour évaluer si la capsule œsophagienne peut être un moyen de dépister l'EBO à grande échelle.

RÉFÉRENCES

- Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S, Coatmeur O, Cheynel N, Faivre J. Trends in incidence and management of esophageal adenocarcinoma in a well-defined population. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1258-63.
- Boyer J, Robaszekiewicz M. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: monitoring of Barrett's esophagus. The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2000;32:498-9.
- Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
- Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
- Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1554-66.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
- van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's esophagus in the general population. *Gut* 2005;54:1062-6.
- Kendall BJ, Whiteman DC. Changes in the prevalence of Barrett's esophagus: relationship to frequency of upper GI endoscopy and esophageal biopsy (abstract). *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):S1696.
- Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's esophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001;48:304-9.
- Lagergren J. Adenocarcinoma of esophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005;54 Suppl 1:i1-i5.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
- Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;122:26-33.
- Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.
- Engelund A, Tretli S, Bjorge T. Height and body mass index in relation to esophageal cancer; 23-year follow-up of two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 2004;15:837-43.
- de Martel C, Llosa AE, Farr SM, Friedman GD, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *J Infect Dis* 2005;191:761-7.
- Zerbib F, Does H. pylori infection or its eradication play a role in gastroesophageal reflux disease? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:427-31.
- Chak A, Faulx A, Kinnard M, Brock W, Willis J, Wiesner GL, et al. Identification of Barrett's esophagus in relatives by endoscopic screening. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2107-14.
- Canard JM, Arpurt JP, Boustière C, Boyer J, Dalbès PA, Escourrou J, et al. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale (E.O.G.D.) en France en 2003 : résultat d'une enquête prospective nationale de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:A43.
- Cruz-Correa M, Gross CP, Canto MI, Cabana M, Sampliner RE, Waring JP, et al. The impact of practice guidelines in the management of Barrett esophagus: a national prospective cohort study of physicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2588-95.
- Gorlot I, Bruley-des-Varannes S, Le Rhun M, Masliach C, Galmiche JP. Evaluation of endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus based on analysis of 346 reports. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:700-7.
- Cadiot G. Endoscopie et surveillance de la muqueuse de Barrett. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:689-91.
- Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's esophagus really worthwhile? *Gut* 2005;54 Suppl 1:i27-i32.
- Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, Adler SN, Jacob H, Cave DR, et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:572-8.
- Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-86.
- Gerson LB, Groeneveld PW, Triadafilopoulos G. Cost-effectiveness model of endoscopic screening and surveillance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:868-79.
- Flejou JF. Barrett's esophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 2005;54 Suppl 1:i6-12.
- Sharma P. Review article: emerging techniques for screening and surveillance in Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 5:63-70.
- Guelrud M, Ehrlich EE. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;59:58-65.
- Gossner L, Pech O, May A, Rabenstein T, Manner H, Behrens A, et al. Inter-observer variability in high resolution chromoendoscopy with acetic acid for the detection of intestinal metaplasia and early neoplasia in Barrett's esophagus (abstract). *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB132.
- Sharma P, Marcon N, Hall M, Bansal A, Sampliner R, Lightdale C. Non biopsy detection of metaplasia and dysplasia in patients with

- Barrett's esophagus (BE) (abstract). *Gastroenterology* 2005;128 (Suppl 2):S1768.
31. Kara M, Peters F, Ten Kate F, Krishnadath K, Fockens P, Bergman J. Narrow Band Imaging (NBI) elucidates the surface pattern characteristics of high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) in Barrett's esophagus (BE) (abstract). *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB101.
 32. Kara M, Peters F, Rosmolen W, Krishnadath K, Ten Kate F, Bultje A, et al. High-resolution endoscopy is more important than chromoendoscopy or Narrow Band Imaging for detecting early neoplasia in Barrett esophagus: a prospective randomized cross-over study (abstract). *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):S1762.
 33. Ell C. Improving endoscopic resolution and sampling: fluorescence techniques. *Gut* 2003;52 Suppl 4:iv30-iv33.
 34. Bergman JJ, Tytgat GN. New developments in the endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus. *Gut* 2005;54 Suppl 1:i38-i42.
 35. Kara MA, Smits ME, Rosmolen WD, Bultje AC, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. A randomized crossover study comparing light-induced fluorescence endoscopy with standard videoendoscopy for the detection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;61:671-8.
 36. Kara MA, Peters FP, Ten Kate FJ, Van Deventer SJ, Fockens P, Bergman JJ. Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;61:679-85.
 37. Kiesslich R, Gossner L, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hofmann A, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasias by confocal laser endomicroscopy (abstract). *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB101.
 38. Rabenstein T, Pech O, Gossner L, May A, Guenter E, Stolte M, et al. Optical coherence tomography (OCT) for diagnosis of early Barrett's adeno cancer (BC) and early squamous cancer (SC) (abstract). *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB236.
 39. Evans JA, Poneros JM, Bressner J, Shishkov M, Bouma BE, Lauwers GY, et al. The application of a simplified histopathologic scoring system to optical coherence tomography(oct) images to identify high-grade dysplasia in Barrett's esophagus (abstract). *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):S1760.
 40. Wong Kee Song L, Molckovsky A, Wang K, Burgart L, Buttar N, Papenfuss S, et al. Diagnostic performance of near-infrared Raman spectroscopy in Barrett's esophagus (abstract). *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 2):350.