



바렛식도의 화학예방

송경호

CHA 의과대학 일산차병원 내과학교실

Chemoprevention of Barrett's Esophagus

Kyung Ho Song

Department of Internal Medicine, CHA Ilsan Medical Center, Goyang, Korea

Received March 20, 2023
Revised March 21, 2023
Accepted March 24, 2023

Corresponding author:

Kyung Ho Song

E-mail: postit2@daum.net

<https://orcid.org/0000-0001-6661-3879>

The prevalence of Barrett's esophagus is increasing in South Korea. Several strategies have been tried to prevent its progression to esophageal adenocarcinoma. It is questionable whether the strategies being tried in the West can be applied adequately in South Korea. However, despite the incidence of esophageal adenocarcinoma in the West, which is considerably higher than that in South Korea, the incidence of high-grade dysplasia/esophageal adenocarcinoma in population-based studies is as low as 0.23%/person-year. Therefore, in Korea, where the prevalence is lower than that, it is necessary to select high-risk groups more carefully for chemoprevention. The age of onset of gastroesophageal reflux disease-like symptoms at least once a week is related to the high-risk group rather than the presence or absence of chronic gastroesophageal reflux symptoms. The risk factors for esophageal adenocarcinoma include the patient's sex, age, smoking habit, and obesity. Proton pump inhibitors have a better preventive effect against esophageal adenocarcinoma compared to H2-receptor blockers, but their application to patients in Korea is limited due to the high number of individuals in need of treatment. Therefore, while considering the risk factors for the progression of esophageal adenocarcinoma, the administration of proton pump inhibitors should be considered for gastroesophageal reflux disease.

Key Words: Esophagus; Chemoprevention; Adenocarcinoma; Gastroesophageal reflux

INTRODUCTION

바렛식도는 식도선암(esophageal adenocarcinoma)의 주요 위험인자이다. 미국이나 유럽 등에서의 식도암은 대개 식도선암이고, 또한 바렛식도에서 기원하는 것으로 판단하는 위식도접합부위 I형 종양은 증가 추세이다 [1]. 식도선암 환자의 5년 생존율은 15%가량으로 불량하다. 그러므로 바렛식도의 식도선암 또는 고도 이형성으로의 진행을 억제할 방법들을 모색하는 것은 임상적으로 의의가 있다. 이에 proton pump inhibitor (PPI), aspirin, statin 등 내과적 약물투약으로 식도선암의 화학예

방(chemoprevention)을 시도하고 있다. 반면, 아시아의 식도암 데이터는 매우 상이하다. 바렛식도와 무관한 편평세포암이 거의 전부를 차지하고 식도선암은 매우 드물며, 발생률도 뚜렷한 증가세가 없다. 그러므로 한국인 바렛식도를 대상으로 식도선암의 예방을 위한 투약 결정은 보다 신중히 결정해야 하고, 여러 임상요소들을 고려해야 한다. 본 장에서는 식도선암의 chemoprevention에 관한 주요 외국 데이터들을 리뷰하고, 한국인 환자에게 이를 어떻게 적용할지 고찰하였다.



MAIN SUBJECTS

바렛식도 진행의 위험도

미국이나 영국 등의 초기 보고들의 메타분석 결과 환자 1년당 약 0.61%의 선암 발생률(1년에 1,000명의 바렛식도 환자 중 6명의 식도선암의 발생)을 확인하였다[2]. 이 분석에 사용한 연구 중 선택 바이어스가 낮고, 바렛식도의 정의를 내시경 및 생검 결과(specialized intestinal metaplasia의 존재)를 모두 사용한 양질의 여덟 개의 연구만을 추리면, 식도선암의 발생률은 환자 1년당 약 0.39%로 보다 낮아진다. 또한 평균 추적기간 7년간의 북아일랜드 레지스트리에서는 그 비율이 0.23%로 더욱 낮다[3]. 우리나라보다 식도선암의 발생률이 높은 서구에서도 연간 바렛식도의 선암 관련 위험성은 낮은 편이므로, 우리나라에서는 보다 선별적으로 그 추적방법을 결정해야겠고, chemoprevention이 필요한 대상군은 식도선암의 초고위험군으로 추려야 할 것이다.

바렛식도 진행의 예측인자

바렛식도의 chemoprevention의 대상자를 선정할 때 병의 다른 위험인자가 존재하는지 다방면으로 고려해야 한다. 앞서 기술한 바와 같이 예방 대상질환의 유병률이 매우 낮기에 여러 위험인자들을 따져보아야 식도선암으로의 진행위험성을 층화(risk stratification)하여 chemoprevention의 대상자를 선별할 수 있을 것이다.

American College of Gastroenterology의 최신 진료지침에서는 바렛식도 환자의 스크리닝 대상 환자군을 선별할 때 고려해야 할 병의 진행 위험인자들로 만성적인 위식도역류 증상과 함께 남성, 50세 이상의 연령, 흡연, 비만, 바렛식도나 식도선암의 가족력, 백인종을 언급하였다[4]. 만성적인 위식도역류 증상과 다른 세 가지 이상의 위험요소를 가지고 있는 환자들을 바렛식도의 스크리닝 대상환자로 삼을 것을 권고하였다.

위식도역류 증상은 바렛식도의 진행에 주요 위험요소이다. Veteran 코호트 단면연구를 살펴보면 위식도역류의 증상 누적 연수와 무관하게, 빈번한 역류증상(주 1회 이상)의 시작 나이가 어릴수록 바렛식도의 진단 오즈비(odds ratio, OR)가 상승하였다[5]. 호주의 전국 식도선암 케이스 대조 연구에서도 주 1회 이상의 위식도역류 관

련 증상이 보다 어린 나이에 시작할수록 식도선암의 발생 위험도가 급상승하였음을 확인하였다[6]. 이를 통해 보다 젊은 연령에서 주 1회 이상의 위식도역류 증상을 경험한 환자들을 chemoprevention의 대상자로 삼는 것이 바람직하다고 볼 수 있다. 반면에 만성적인 역류증상의 존재 여부를만 식도선암의 위험도로 따지는 것은 무리가 있다는 지적이다. 인구 기반 연구들에서도 식도선암으로 진단된 환자의 50%가량에서 만성적인 역류증상이 없었다고 한다[7,8]. 보다 근래의 전향적 연구에서도 만성적인 역류 증상을 바렛식도의 스크리닝 필수 요소로 여겼을 때 그 진단 민감도와 특이도는 좋지 않았다[9]. 이들 결과를 종합하면 위식도역류 증상의 존재나 누적 연수보다도 주 1회 이상 가량의 비교적 흔한 증상이 시작한 연령을 바렛식도의 진단이나 진행의 위험요소로 고려하는 것이 타당하겠다.

증상 외에 전통적으로 인정하는 바렛식도의 진행 위험 인자는 연령과 남성이다. 그러나 연령과 선암 발생률간의 연관성은 분명치 않다. 식도 선종 및 선암의 발생률은 50세 미만군과 이상군 간에 차이가 없다. 반면, 선암 환자의 과반수는 남성이며, 바렛식도 환자에서 선암 발생률은 남성에서 여성의 두 배 이상이었다[10]. 바렛식도(67%)에서 보다 식도선암(89%)에서 남성 환자의 비율은 크게 증가하며, 식도선암으로의 진행 오즈비는 남성에서 높았다(OR, 2.2; 95% confidence interval [CI], 1.8–2.5) [11].

비만, 특히 내장비만과 식도선암과의 관계를 인정하는 추세이다. 내장비만의 지방세포들이 염증관련 사이토카인 등을 분비하여 선암 발생과 관련이 있을 것으로 추측하고 있다. 복부비만에서 식도이형성이 더 흔하였고, 기타 바렛식도의 진행과 연관된 바이오마커들과 복부비만 연관성을 분석한 단층연구들도 있다[12]. 하지만 아직 복부비만과 바렛식도 진행과의 연관성을 뒷받침하는 증거는 충분하지 않다. 흡연은 식도 편평세포암에 비해서는 그 위험도가 상대적으로 낮으나, 고선종이나 식도선암의 발생위험을 2.3배가량 증가시키는 것으로 추정된다[10]. 금연을 30년 이상 유지해야 식도선암의 위험도가 뚜렷하게 낮아지는 것으로 보아 흡연은 식도선암 발생의 초기 과정에 관여하는 것으로 추정된다[13].

바렛식도 분절 길이와 바렛식도의 이형성 및 선암으로의 진행 연관성은 많이 연구되어 왔다. 후향적 분석과 전향적 연구들에서 바렛식도의 분절이 길수록 이형성이나 식도선암으로의 진행위험이 높았다[13–16]. 이 연구들에

서는 식도선암으로 진행위험성이 비교적 낮은 저도 이형성도 Barrett식도의 진행으로 정의하였음을 고려해야 한다. 이에 반해 진단 시의 이런 조직검사결과를 보정하면 Barrett식도 분절의 길이는 진행의 위험요소가 아닌 것으로도 나타났다[2,17]. Barrett식도 분절 길이에 비례하여 이형성의 빈도가 높음은 Barrett식도의 진행과의 연관성을 밝히는데 주요 혼란변수이다. 요약하면 고도 이형성이 없는 Barrett식도 환자에서 Barrett식도 분절의 길이는 선암으로 진행을 예측하는 주요인자로 판단된다. 다만 아직까지 연구 시작 시 이형성의 정도를 보정한 대규모 데이터 분석 또는 메타분석을 할 수 없는 한계가 있는 결론이다. 어느 정도 이상의 분절길이가 식도선암의 위험성과 관련이 있는가에 대한 Barrett식도 분절길이의 'cut off' 값은 정의되지 않았다. 이와 관련하여 한 다기관 코호트 분석에서는 Barrett식도 길이가 6 cm 이상인 이형성이 없는 Barrett 환자에서 진행의 위험성(환자 1년당 0.65%)이 6 cm 미만의 경우(환자 1년당 0.09%)와 비교하여 많이 차이남을 보고하였다[18]. 열공탈장(hiatal hernia)의 길이가 길면 위식도역류의 정도도 심화되어 고도 이형성이나 선암으로의 진행과 연관이 있을 가능성이 있다. 한 대규모 코호트 연구에서는 탈장의 길이를 6 cm 기준으로 양분하였을 때 탈장이 길수록 고도 이형성이나 선암으로 더 잘 진행하였다[15]. 반면, 연구시작 당시 이형성이 없는 경우에는 열공탈장의 정도와 Barrett식도의 진행 위험과는 연관이 없었다. 또 다른 대규모 환자대조군 연구에서는 열공탈장의 길이가 고도 선종 및 선암으로 진행함의 독립 위험인자였다[19]. 이들 결과를 고려하면, 열공탈장의 존재나 정도를 고려하여 Barrett식도 환자의 진행예측에 추가적인 도움을 받을 수 있다. 이형성이 없는 1,400여 명의 Barrett식도 환자들의 추적 감시내시경(surveillance esophagogastroduodenoscopy) 데이터를 보면 Barrett식도 진행예측과 관련한 흥미로운 결과를 확인할 수 있다(백인 93%, 평균 Barrett 분절 길이 3.63 cm)[20]. 최소 일 년 간격으로 위식도내시경을 시행하여 Seattle protocol에 준해 Barrett분절의 2 cm 간격으로 사분역마다 조직검사를 시행하여 이형성 및 선암의 발생을 감시하였다. 감시내시경을 받은 횟수에 따라 한 차례부터 다섯 차례까지 이형성이 없는 Barrett식도로 나누어 분석하였을 때 식도선암의 연간 발생률은 각각 0.32%, 0.27%, 0.16%, 0.2%, 0.11%로 의미 있게 감소하는 추세를 확인하였다. 즉, 추적 감시내시경 중 조직검사 결과 이형성이 없는 것으로 나온 결과가 지속될수록 식도선암의 위험성

이 낮아짐을 알 수 있다.

Barrett식도 환자에서 화학예방(chemoprevention)은 유용한가?

화학예방은 약물을 사용하여 암 발생의 위험성이 비교적 높은 사람에게 그 위험도를 낮추려고 하는 노력이다. Barrett식도에서 식도선암으로 진행하기까지 수십 년이 걸리므로, 암의 화학예방과 관련한 약물의 임상데이터들은 주로 그 전구단계인 이형성(dysplasia)을 얼마나 예방하는가를 평가한 데이터이다. 즉, 직접적으로 암 발생을 얼마나 예방하는가에 대한 데이터는 없으며, 이런 전구단계인 이형성의 예방효과가 암 예방효과로 받아들일 수 있는가에 관한 타당성도 이런 데이터를 평가하는데 추가로 고려해야 할 사항이다. Barrett식도 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 대조 화학예방 연구는 매우 소수인 실정이다. 이러한 상황에서 위식도역류질환의 역학이 상이한 아시아인에 대한 권고는 더 선별적이어야 할 것이다.

위식도역류의 증상이 식도선암 발생의 주요 위험인자이고, 증상의 지속 연수가 보다 길수록 식도선암의 위험도가 높다는 관찰연구들의 결과에 기반하여 PPI의 암 예방효과를 산정해 볼 수 있다[21,22]. 관찰연구라는 한계점이 있지만, 위식도역류의 주요 원인인 위산의 분비를 억제하여 Barrett분절의 선암으로의 진행을 예방할 수 있는가에 대한 분석들이 있다. 주요 이벤트를 고도선종과 식도선암으로 한정하여 분석한 한 메타분석의 결과 PPI 사용군에서 고도선종이나 식도선암의 진행 위험성을 71% (OR, 0.29; 95% CI, 0.12–0.79) 감소되었다[23]. 2년 미만의 투약유지군에서는 예방 효과가 뚜렷하지 않은 반면, 그 이상의 PPI의 장기유지 환자에서는 종양발생의 예방 효과가 있는 것으로 분석했다. 하지만 식도선암 및 고도선종으로의 진행 예방을 위한 PPI의 number needed to treat는 각각 147 및 82로서 그 유용성이 낮았다. PPI의 예방효과가 고도선종으로의 진행만을 억제하는지, 혹은 식도선암까지의 진행도 예방하는지를 이러한 데이터로 결론 내릴 수 없다. 또한 복용 횟수를 늘려 하루 두 번 PPI를 복용하면 추가적인 효능이 있을지는 알 수 없다. 다만 이 분석에서 식도선암 등의 예방효과는 H₂ 차단제 사용자에서는 없었다. 메타분석의 대상연구 중의 한 관찰연구에서는 Barrett식도의 진행 예방효과는 약제 종류, 하루 복용 횟수(한 번 또는 두 번)에 관계없이 존재했다[24]. 역시 복용 순응도가 90% 이상으로 순응도가 좋은 경우 그 예방

효과는 뚜렷했다. 보다 최근의 다른 메타분석에서는 PPI 사용이 Barrett 분절에서 종양발생의 예방효과를 보이지 못하는 것으로 보고하였다[25]. 하지만 해당 분석에서는 다양한 디자인의 연구들을 함께 분석하여 해석에 주의를 요한다.

위식도역류 증상이 있는 Barrett식도 환자에서 역류증상의 온전한 조절이 식도선암의 예방효과를 이루는데 최소한의 요건인지는 분명치 않다. 이와 관련한 데이터가 있다면, 하루 한 번의 PPI 복용으로 증상이 조절되지 않는 식도선암의 고위험군 환자에서 하루 두 번의 복용을 고려할 수 있을 것이다. 몇몇 연구들에서 Barrett식도 환자의 역류증상이 만족스럽게 조절된다고 하더라도, 병적인 위식도역류는 지속될 수 있음을 보여주었다[26,27]. 이에 기반하여 Barrett식도 중 식도선암의 고위험군에서 고용량의 PPI 투약을 고민할 수 있을 것이다. 하지만 위의 메타분석에서 보여지듯이, 하루 두 번의 PPI복용이 추가적인 암 예방 효능을 기대할 수 있을지는 결론내릴 수 없는 주제이다. 이러한 연구 결과들을 종합하여, American College of Gastroenterology의 최신 진료지침에서는 Barrett식도 환자의 chemoprevention을 위해서 하루 한 번 이상의 PPI 복용을 고려할 수 있다고 정리하였다[4].

한국인 단분절 Barrett 환자 대상의 소규모 관찰연구(평균 추적 기간 33.4개월)에서는 PPI 사용 시 44%의 환자에서 Barrett 분절 내의 Goblet cell을 동반하는 specialized intestinal metaplasia (SIM)의 소실을 확인하였고, 이들의 대부분은 진단 시 원주상피(columnar epithelium) 내에 SIM의 구성 비율이 30% 미만인 환자들이었다[28]. 또한 SIM의 소실군의 9%, SIM의 지속군의 43%에서 열공탈장을 동반하고 있었다. 이를 볼 때, 단분절 Barrett환자의 SIM의 구성 비율이 낮거나, 다량의 위식도역류를 유발하는 열공탈장이 동반되지 않을 때 PPI의 복용을 통한 SIM의 소실을 유도할 가능성이 높다. 이는 단분절의 SIM 구성 비율이 낮은 식도선암의 저위험군이더라도, PPI의 복용의 긍정적인 효과가 있을 수 있음을 시사하는 결과이다.

항역류수술은 내과적치료에 불응하는 또는 내과적치료를 장기간 유지하기 힘든 환자에게 증상조절의 한 옵션이다. 위식도역류질환의 증상조절을 위해 항역류수술을 받은 Barrett식도 환자에서 수술뒤 Barrett식도의 경과가 비수술군에 비해 차이가 나는가에 관한 메타분석결과는 두 군간에 식도선암 발생에 차이가 없었다(비수술군 환자-1년당 6.5건, 수술군 환자-1년당 4.8건) [29].

한국인 환자를 대상으로 한 Barrett식도 진행의 예방전략

미국 등의 임상진료지침에서도 Barrett식도 환자의 PPI 투약은 위식도역류질환의 적응증 안에서 고려하도록 권고하고 있다[4]. 이는 아직도 Barrett식도 환자에서 화학예방의 효과는 관찰연구들을 메타분석하여 얻어낸 결과이며 잘 디자인한 전향적 무작위 대조연구가 없기 때문이다. 우리나라의 경우 식도선암의 발생률이 매우 낮고 발생이 증가한다는 증거가 없으며, 식도 이형성의 보고조차 찾기 힘든 상황에서 위식도역류질환 증세조절의 필요성을 넘어서는 화학예방법은 고려하기 힘들 것으로 생각한다. 비교적 젊은 나이에 주 1회 이상의 위식도역류 증상이 시작되었고, 남성, 50세 이상의 연령, 흡연자, 복부비만 등 다른 식도선암의 위험요소들의 동반 여부를 고려하여 하루 한 번의 PPI 투약을 고려할 수 있다. 보다 젊은 나이에 금연하도록 권고하고 금연보조제를 사용하는 것은 Barrett식도 환자에게 진행예방을 위한 긍정적인 보조적 조치일 수 있다.

CONCLUSION

Barrett식도의 이형성 또는 식도선암으로의 진행과 연관된 위험요인들과 내시경 중 시행한 생검 결과들을 고려하여 고위험 환자에게 PPI 등의 화학예방법의 효과를 기대할 수 있다. 그러나 Barrett식도 및 식도선암의 역학이 상이한 우리나라의 경우 PPI의 투약은 위식도역류질환 치료의 적응증을 넘어서지 않는 것이 바람직하다고 생각한다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053. <https://doi.org/10.52927/jdcr.2023.11.1.9>

- doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2049::AID-CNCR1>3.0.CO;2-2
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-249. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn121>
 - Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr203> Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 2013;105:581.
 - Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol* 2022;117:559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
 - Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013;108:915-922. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.72>
 - Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* 2010;59:31-38. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.190827>
 - Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-1677. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.030>
 - Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2006;101:12-17. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00379.x>
 - Nguyen TH, Thrift AP, Rugge M, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's esophagus and performance of societal screening guidelines in an unreferral primary care population of U.S. veterans. *Gastrointest Endosc* 2021;93:409-419.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.032>
 - Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1490-1502. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.2>
 - Krishnamoorthi R, Singh S, Ragnathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1046-1055.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.044>
 - Moe GL, Kristal AR, Levine DS, Vaughan TL, Reid BJ. Waist-to-hip ratio, weight gain, and dietary and serum selenium are associated with DNA content flow cytometry in Barrett's esophagus. *Nutr Cancer* 2000;36:7-13. https://doi.org/10.1207/S15327914NC3601_2
 - Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1277-1284. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.17.1277>
 - Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3420-3426. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01603.x>
 - Weston AP, Sharma P, Mathur S, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1657-1666. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30426.x>
 - O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2037-2042. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01275.x>
 - Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-620. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00003>
 - Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:220-227; quiz e26. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.008>

19. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1930-1936. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x>
20. Gaddam S, Singh M, Balasubramanian G, et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: results from a large multicenter cohort. *Gastroenterology* 2013;145:548-553.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.040>
21. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>
22. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One* 2014;9:e103508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103508>
23. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229-1237. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305997>
24. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:382-388. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.014>
25. Hu Q, Sun TT, Hong J, Fang JY, Xiong H, Meltzer SJ. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169691>
26. Spechler SJ, Sharma P, Traxler B, Levine D, Falk GW. Gastric and esophageal pH in patients with Barrett's esophagus treated with three esomeprazole dosages: a randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1964-1971. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00661.x>
27. Wani S, Sampliner RE, Weston AP, et al. Lack of predictors of normalization of oesophageal acid exposure in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:627-633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02626.x>
28. Jo HJ, Lee HS, Kim N, et al. Predictable marker for regression of Barrett's esophagus by proton pump inhibitor treatment in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:210-218. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.2.210>
29. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007;246:11-21. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000261459.10565.e9>