

Esófago de Barrett y cáncer de esófago

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

RESUMEN

El esófago de Barrett es uno de las lesiones premalignas mejor caracterizadas, con una incidencia estandarizada de cáncer esofágico asociada de 6,58 por 100 pacientes y año. Entre las aportaciones más novedosas presentadas en el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) destaca la demostración de la potencial utilidad de 2 técnicas de imagen, *narrow band imaging* y espectroscopia Raman, para la identificación de lesiones con un alto riesgo de degeneración en el esófago de Barrett. Por otro lado, ha sido posible demostrar en un estudio aleatorizado con un seguimiento a 5 años la eficacia de la terapia fotodinámica en el tratamiento de la displasia de alto grado en estos pacientes, y que la longitud del esófago de Barrett y la pérdida del *locus* p16 son factores predictivos de la respuesta al tratamiento. Por último, los resultados de otro estudio sugieren que tanto el tratamiento endoscópico como la cirugía son eficaces para el tratamiento de la displasia de alto grado y el carcinoma intramucoso asociado al esófago de Barrett. Mientras que el primero se asocia a un mayor riesgo de progresión tumoral, la cirugía comporta una mayor tasa de complicaciones y un mayor coste inicial.

Palabras clave: *Esfófago de Barrett. Terapia fotodinámica. Diagnóstico. Cáncer de esófago.*

BARRETT'S ESOPHAGUS AND ESOPHAGEAL CANCER

Barrett's esophagus is one of the best characterized premalignant lesions, with a standardized incidence of associated esophageal cancer of 6.58 per 100 patients and year. Among the most novel contributions presented at the congress of the American Gastroenterological Association, notable was the demonstration of the potential utility of two imaging techniques – *narrow band imaging* and *Raman spectroscopy* – for

the identification of lesions with high risk of malignant degeneration in Barrett's esophagus. In addition, a randomized study with a 5-year follow-up demonstrated the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of high-grade dysplasia in these patients and that the length of Barrett's esophagus and the loss of the p16 locus are predictive factors for treatment response. Lastly, the results of another study suggest that both endoscopic treatment and surgery are effective in the treatment of high-grade dysplasia and intramucous carcinoma associated with Barrett's esophagus. While the former is associated with a greater risk of tumoral progression, surgery has a higher complication rate and greater initial cost.

Key words: *Barrett's esophagus. Photodynamic therapy. Diagnosis. Esophageal cancer.*

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de cáncer de esófago es relativamente baja en España (8 casos/100.000 habitantes en la población masculina y 0,8 casos/100.000 en la femenina) (Instituto Nacional de Estadística, 2000). Por el contrario, en el sudeste de África, Irán, India y China (el denominado «cinturón asiático del cáncer de esófago») la incidencia aumenta hasta los 20-30 casos/100.000 habitantes, y en determinadas regiones de esas áreas geográficas supera los 150 casos/100.000 habitantes¹.

Más del 90% de los tumores malignos del esófago corresponden a carcinoma escamoso y adenocarcinoma. En raras ocasiones otros carcinomas, melanomas, leiomiomas, carcinoides y linfomas pueden asentar en la pared esofágica. Aproximadamente, el 75% de los adenocarcinomas se localizan en el esófago distal, mientras que el carcinoma escamoso suele afectar al tercio medio o distal. La incidencia global del cáncer esofágico en los países occidentales ha experimentado un incremento del 15-20% durante las últimas 3 décadas. Durante este período se ha producido, además, un cambio en el patrón histológico. En 1975, el 75% de los tumores malignos del esófago correspondían a carcinoma escamoso y el 25% restante, a adenocarcinoma. Desde entonces, se ha observado un

Correspondencia: Dr. A. Castells.
Servicio de Gastroenterología.
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: castells@clinic.ub.es

descenso de la incidencia del primero, junto con un aumento de la del adenocarcinoma superior al 450%. Así, en la actualidad, en Estados Unidos, ya se diagnostica un mayor número de casos de adenocarcinoma que de carcinoma escamoso¹. Variaciones en el hábito tabáquico y dietético, así como la mayor prevalencia de obesidad y el uso de algunos medicamentos pueden haber contribuido a estos cambios.

PATOGENIA DEL CÁNCER ESOFÁGICO

Existen diversos factores implicados en el desarrollo tanto del carcinoma escamoso de esófago como del adenocarcinoma, entre los que destacan el tabaco y la radioterapia en el mediastino, como la que se emplea en el tratamiento del cáncer de mama o el linfoma^{2,3}. Por lo que respecta al carcinoma escamoso, los principales factores etiológicos son la irritación crónica por ingesta de alcohol, bebidas extremadamente calientes (café, té) o cáusticos, así como determinadas condiciones genéticas (tilosis o queratoderma palmoplantar no epidermolítico), las dietas pobres en verdura fresca y frutas (a través de un déficit de riboflavina y vitamina A), la presencia de aflatoxinas o nitrosaminas en determinados alimentos, y el síndrome de Plummer-Vinson (caracterizado por disfagia, anemia ferropénica y membranas esofágicas).

En relación con el adenocarcinoma, la enfermedad por reflujo gastroesofágico es uno de los factores etiológicos asociados⁴. Los individuos con síntomas recurrentes de reflujo poseen un riesgo 8 veces superior de desarrollar un adenocarcinoma. Los fármacos que relajan el esfínter esofágico inferior y favorecen el reflujo (anticolinérgicos, aminofilinas, betabloqueantes, etc.) pueden contribuir a su aparición⁴. Por otro lado, se ha sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* podría disminuir la probabilidad de presentar una enfermedad por reflujo gastroesofágico, y a su vez podría suponer un factor de protección para el desarrollo de adenocarcinoma. El aumento de la obesidad en los países occidentales también se ha relacionado con el incremento de la incidencia de adenocarcinoma. En este sentido, se ha postulado que la obesidad incrementaría la presión intraabdominal y, consecuentemente, el reflujo gastroesofágico.

No obstante, de todos los factores asociados al desarrollo de adenocarcinoma esofágico del que se dispone de mayor evidencia científica y está mejor establecido es el esófago de Barrett⁵. Éste se caracteriza por la sustitución del epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar gástrico con metaplasia intestinal. Se presenta en un 5-10% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico aunque ocasionalmente puede aparecer en pacientes sin síntomas de reflujo⁵.

Los pacientes con esófago de Barrett poseen un riesgo elevado de adenocarcinoma (de 30 a 125 veces superior al de la población sana), con un índice anual de desarrollo de displasia de bajo grado (DBG), de alto grado (DAG) y de cáncer del 4, el 1 y el 0,5%, respectivamente⁵. Los cambios moleculares y genéticos que sustentan el desa-

rollo del esófago de Barrett y ulterior adenocarcinoma no están bien establecidos en la actualidad, aunque se han identificado diversos genes potencialmente implicados (*COX2*, *Bcl-2*, *TP53*, *p16*, *p27*, *ciclina D1*, *RB*, *EGF*, *erb-2*, alfa y beta catenina), así como pérdidas (4q, 5q, 9p y 18q) y ganancias (8q, 17q y 20q) cromosómicas⁶.

A pesar de estar bien establecido que los pacientes con DAG son los que presentan un riesgo mayor de desarrollar cáncer esofágico, la incidencia exacta de esta eventualidad era poco conocida. Esta cifra es importante teniendo en cuenta que la eficacia real de los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos en relación con la abstención terapéutica es un hecho, como se verá posteriormente, aún controvertido. En el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) de 2006 se presentó un metaanálisis efectuado a partir de una revisión sistemática de la literatura médica en el que se evaluaron todos los estudios publicados hasta la fecha en los que se incluían pacientes con esófago de Barrett y DAG, que no habían recibido tratamiento y en los que se disponía de un seguimiento superior a 6 meses⁷ (309). Con estos criterios de inclusión se recogieron 236 pacientes (1.240,5 pacientes-año), y se observó una incidencia estandarizada de cáncer del 6,58 por 100 pacientes-año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,97-8,19). El conocimiento de esta cifra puede permitir establecer con mayor precisión la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de la DAG en el esófago de Barrett⁷.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL ESÓFAGO DE BARRETT

La endoscopia digestiva alta es la técnica diagnóstica de elección para el estudio del esófago de Barrett^{2,4}. Esta exploración permite observar alteraciones en la superficie de la mucosa y obtener biopsias para la confirmación histológica. Las técnicas de cromoendoscopia (con azul de toluidina, solución yodada de Lugol u otras) permiten mejorar la eficacia diagnóstica en relación con la detección de lesiones precoces. Sin embargo, a pesar de todo ello, el diagnóstico del esófago de Barrett a menudo no es fácil, en especial cuando el patrón es parcheado y focal^{2,4}. Recientemente, se ha introducido una nueva modalidad diagnóstica: la endoscopia de banda estrecha, o *narrow band imaging* (NBI), que pretende soslayar esta dificultad⁸. En la reunión de la AGA se presentó un estudio prospectivo y ciego en el que se comparaba el rendimiento del NBI con la endoscopia convencional para el diagnóstico del esófago de Barrett⁹. En este estudio se incluyó a 35 pacientes con dispepsia y se excluyó a aquellos en los que se conocía la existencia de esófago de Barrett. En cada uno de los pacientes se registraron imágenes en el modo convencional y con NBI, y se obtuvieron muestras histológicas de todos ellos. En este estudio se observó que el uso de NBI incrementaba significativamente la sensibilidad (el 93 frente al 80%) y valor predictivo negativo (el 92 frente al 80%) para el diagnóstico de esófago de Barrett en relación con la endoscopia convencional,

sin que se modificara la especificidad (el 55 frente al 60%) y el valor predictivo positivo (el 61 frente al 60%)⁹. Otra exploración endoscópica, aun en fase de evaluación, es la espectroscopia Raman. Esta técnica pretende identificar áreas con una mayor probabilidad de contener displasia con el fin de reducir el error de muestreo y poder, así, dirigir la toma de biopsias⁸. En un estudio presentado en la reunión de la AGA se incluyó a 100 pacientes con esófago de Barrett y se evaluó la precisión diagnóstica de la espectroscopia Raman para la detección y gradación de la displasia *in vivo*¹⁰. Para ello, se obtuvieron 414 biopsias, 82 de las cuales se clasificaron como DBG y 31 como DAG/carcinoma precoz. La sensibilidad, la especificidad y la precisión global de la espectroscopia Raman para la detección de displasia fueron del 81, el 79 y el 80%, respectivamente, mientras que los correspondientes índices para la distinción de DAG/carcinoma frente al DBG/no displasia fueron del 87, el 88 y el 88%, respectivamente¹⁰. Estos datos sugieren la potencial utilidad de esta nueva técnica de imagen para la identificación de lesiones con un alto riesgo de degeneración en pacientes con esófago de Barrett.

TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA DE ALTO GRADO EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

La información más novedosa y, a su vez, más relevante desde una óptica asistencial presentada en el congreso de Los Ángeles hace referencia al tratamiento de las lesiones displásicas y neoplásicas precoces en el esófago de Barrett. Como se ha señalado anteriormente, uno de los aspectos más controvertidos es la eficacia real de los métodos endoscópicos (terapia fotodinámica, resección mucosa endoscópica y ablación térmica) en relación con la disminución de la incidencia del cáncer esofágico. Por ello, hasta la fecha, la mayoría de autores recomendaba el tratamiento quirúrgico ante la presencia de DAG, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de focos de carcinoma invasivo observada en piezas de resección, mientras que el tratamiento endoscópico se reservaba para los pacientes con contraindicaciones para la cirugía.

En una primera aproximación, investigadores del grupo de Prateek Sharma¹¹ presentaron los resultados de un metaanálisis efectuado a partir de una revisión sistemática de la literatura en el que se evaluaba la eficacia de los procedimientos endoscópicos en relación con la incidencia de cáncer. En este estudio se incluyó a 1.153 pacientes sin displasia, 239 con DBG y 611 con DAG, tratados mediante técnicas ablativas, así como un grupo de controles históricos en los que no se habían efectuado estos tratamientos, y se observó una diferencia en la tasa de incidencia estandarizada de cáncer esofágico de 5,29, 6,12 y 58,08 por 1.000 pacientes-año, respectivamente ($p < 0,001$). El número de pacientes con esófago de Barrett sin displasia, con DBG o con DAG, que necesitaban ser tratados para evitar un caso adicional de cáncer de esófago fue de 303, 208 y 31, respectivamente. Estos resultados sugieren que la ablación endoscópica se asocia a una re-

ducción significativa de la incidencia de cáncer esofágico, reducción que es mayor cuanto más avanzada es la displasia basal¹¹.

La segunda aproximación que evalúa el beneficio de la ablación endoscópica en relación con la incidencia de cáncer esofágico proviene de un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se comparó la terapia fotodinámica mediante administración de porfímero sódico combinado con omeprazol con la inhibición exclusiva de la secreción ácida en pacientes con esófago de Barrett y DAG¹². En la reunión de Los Ángeles se presentaron los resultados finales tras un seguimiento a 5 años que confirman los previamente reportados a los 2 años¹³. Así, al finalizar el estudio, la terapia fotodinámica fue más eficaz que omeprazol aislado en eliminar la DAG ($p < 0,0001$) y en prevenir el desarrollo de cáncer ($p = 0,027$), con una probabilidad de presentar esta eventualidad doble en el grupo control (29%) que en el tratado endoscópicamente (15%). Estos resultados demuestran inequívocamente la validez de la terapia fotodinámica en el tratamiento de la DAG en pacientes con esófago de Barrett¹².

Otro de los aspectos controvertidos en relación con el tratamiento del esófago de Barrett es la elección entre las opciones endoscópicas y la cirugía ante la presencia de DAG o carcinoma intramucoso. Con el fin de intentar esclarecer este aspecto, se presentaron los resultados de una evaluación prospectiva de una serie de pacientes tratados en una misma institución durante un período de 7 años¹⁴. Sesenta y cuatro pacientes se habían tratado mediante procedimientos endoscópicos, mientras que en 32 se efectuó una esofagectomía. No hubo diferencia en la mortalidad dentro de los primeros 30 días, ni en la mortalidad secundaria a cáncer esofágico. Tampoco se observó diseminación a distancia en la cohorte quirúrgica a pesar de detectarse la existencia de un cáncer invasivo en la pieza de resección, que no se había identificado preoperatoriamente, en 8 pacientes. Sin embargo, el índice de complicaciones mayores y menores fue significativamente mayor en el grupo de cirugía (el 31 y el 65%, respectivamente) que en los tratados endoscópicamente (el 9 y el 29%, respectivamente), así como el coste del procedimiento (66.060 USD frente a 40.079 USD; $p < 0,01$). Los resultados de este estudio, lejos de solventar la controversia existente, sugieren que ambas aproximaciones son eficaces para el tratamiento de la DAG y el carcinoma intramucoso asociado al esófago de Barrett. El tratamiento endoscópico, no obstante, se asocia a un mayor riesgo, aunque escaso, de progresión tumoral. Por el contrario, la cirugía comporta una mayor tasa de complicaciones y un mayor coste inicial, aunque habitualmente es curativa y puede tratar lesiones avanzadas no identificadas previamente¹⁴.

Con independencia de los resultados clínicos mencionados, otros estudios presentaron aspectos de notable relevancia en relación con la utilidad de los procedimientos endoscópicos para el tratamiento de la DAG en el esófago de Barrett. Así, el objetivo de uno de ellos fue investigar si existen marcadores biológicos que permitan predecir la respuesta a la terapia fotodinámica¹⁵. En este estudio se incluyó a 58 pacientes con esófago de Barrett y

DAG/carcinoma intramucoso sometidos a este tratamiento, en combinación con resección mucosa endoscópica de las lesiones macroscópicas. Basalmente, se determinó la existencia de delección en las regiones cromosómicas correspondientes a los genes p16 y p53, o ganancia en las de los genes *c-myc* y *HER2-neu*, y se correlacionó con la respuesta al tratamiento. Mediante un análisis multivariante pudo demostrarse que la longitud del esófago de Barrett (*odds ratio* [OR] = 0,68; IC del 95%, 0,53-0,88) y la pérdida del *locus* p16 (OR = 0,12; IC del 95%, 0,05-0,58) eran factores predictivos independientes de la ausencia de respuesta al tratamiento endoscópico¹⁵.

Por otra parte, el grupo de Ámsterdam evaluó la respuesta al tratamiento endoscópico en pacientes con neoplasia precoz mediante una aproximación translacional¹⁶. Concretamente, este estudio fue dirigido a establecer si la presencia de alteraciones genéticas presentes en el esófago de Barrett con DAG o carcinoma intramucoso previas a la resección endoscópica radical desaparecían tras éste y permanecían ausentes en el neopitelio escamoso. Con esta finalidad, se determinó el índice de proliferación celular (Ki-67) y la sobreexpresión de p53, así como la presencia de delecciones en los genes p16 y p53 en 9 pacientes tratados endoscópicamente. En todos ellos, tras la resección endoscópica no se observaron pérdida alélicas en los genes evaluados, y los índices de proliferación celular y la expresión de p53 fueron normales. Estos resultados confirman la radicalidad de la terapia endoscópica en los pacientes con esófago de Barrett y DAG o carcinoma temprano¹⁶.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO LOCALIZADO

El pronóstico global de los pacientes con cáncer esofágico no se ha visto modificado sustancialmente en los últimos años a pesar de la introducción de las nuevas modalidades terapéuticas. Ello se debe, fundamentalmente, a que el diagnóstico sigue efectuándose en fases avanzadas de la enfermedad¹⁷.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes con tumores en estadios iniciales (T₁₋₂N₀M₀). Paralelamente, la radioterapia como alternativa al tratamiento quirúrgico ha sido evaluada en pacientes con carcinoma escamoso y contraindicaciones para la cirugía. Una revisión de estudios no controlados sugería una supervivencia a los 5 años similar a la de los pacientes operados. Sin embargo, era menos eficaz en el tratamiento de la disfagia y se asociaba a la aparición de fístulas esofagotraqueales. Por último, la utilidad de la quimioterapia preoperatoria (habitualmente cisplatino y 5-fluorouracilo) se ha evaluado en 2 estudios multicéntricos con resultados dispares. En uno de ellos realizado en Estados Unidos no se observaron diferencias en la supervivencia, mientras que en un segundo estudio efectuado en el Reino Unido se constató un incremento de la supervivencia a los 2 años (el 34% con cirugía frente al 43% con tratamiento combinado).

En la reunión de Los Ángeles se presentó una de las series más extensas de pacientes con cáncer esofágico precoz tratado mediante una nueva aproximación terapéutica, la disección submucosa endoscópica¹⁸. Esta técnica, empleada fundamentalmente por grupos japoneses, pretende solventar las limitaciones de la resección mucosa endoscópica cuando se emplea en lesiones de gran tamaño. De hecho, en esta circunstancia, la resección mucosa debe efectuarse en fragmentos, con lo que, en primer lugar, no puede asegurarse la extirpación completa de la lesión y, por otro, es difícil efectuar una evaluación precisa del espécimen por parte del patólogo. En el presente estudio se trataron mediante disección submucosa 130 pacientes con carcinoma escamoso superficial, y se obtuvo una resección completa en 122 de ellos (94%). Las complicaciones más frecuentes con esta técnica son la perforación, la hemorragia y la estenosis, aunque en la presente serie sólo se constataron 10 casos de neumomediastino resuelto con tratamiento médico. Por último, no se observó ninguna recurrencia local tras un período de seguimiento de 28 meses. Por todo ello, los autores concluyen que la disección submucosa es un método eficaz y seguro para el tratamiento de tumores esofágicos superficiales¹⁸.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO

La quimioterapia mediante administración de 5-fluorouracilo o irinotecan consigue una respuesta parcial en el 15-30% de los pacientes con cáncer esofágico avanzado. La combinación de cisplatino a estos fármacos podría incrementar la tasa de respuestas hasta el 35-55%. Sin embargo, aunque el tratamiento quimioterápico puede paliar los síntomas en una proporción significativa de pacientes, no aporta ningún beneficio en términos de supervivencia¹⁹. Por todo ello, resulta imperioso evaluar nuevos tratamientos que consigan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

En la reunión de Los Ángeles se presentaron los resultados de un ensayo clínico fase I/II en el que se evaluaba la tolerancia y efecto antitumoral de la administración de factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado²⁰. Estos autores inyectaban, mediante punción endoscópica o guiada por ultrasonografía endoscópica, dosis crecientes de un adenovector sin capacidad replicativa que contenía el transgen que codifica TNF humano regulado por un promotor inducible mediante radiación externa. Este tratamiento se combinaba con quimioradioterapia neoadyuvante convencional y se evaluaba su efecto (dosis máxima tolerable y respuesta patológica) tras la cirugía. Se incluyó a 24 pacientes, la mayoría de ellos afectados de adenocarcinoma en estadio T₃ (23 pacientes) o N₁ (18 pacientes). En este estudio no se alcanzó la dosis máxima tolerada, y los efectos indeseables fueron leves o moderados (astenia, fiebre o náuseas). En las cohortes de pacientes que recibieron las dosis más elevadas de tratamiento se obtuvo una respuesta completa en 6 de los 15 pacientes (40%), mientras que 10 de los 17

(59%) permanecían libres de enfermedad tras un seguimiento de 13-25 meses²⁰. Los resultados preliminares de este estudio sugieren que la inyección local de TNF mediante un vector adenoviral es un procedimiento bien tolerado y potencialmente eficaz en el tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico.

CONCLUSIONES

– La endoscopia de banda estrecha y la espectroscopia Raman son técnicas de imagen potencialmente útiles para la identificación de lesiones con un alto riesgo de degeneración en el esófago de Barrett.

– La terapia fotodinámica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la displasia de alto grado en estos pacientes, y la longitud del esófago de Barrett y la pérdida del *locus* p16 son factores predictivos de la ausencia de respuesta al tratamiento.

– El tratamiento endoscópico y la cirugía poseen una eficacia similar en el tratamiento de la displasia de alto grado y el carcinoma intramucoso asociado al esófago de Barrett.

– La disección submucosa es un método eficaz y seguro para el tratamiento de tumores esofágicos superficiales.

– Los resultados preliminares de un estudio sugieren que la inyección local de TNF mediante un vector adenoviral es un procedimiento bien tolerado y potencialmente eficaz en el tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

- Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of a American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190:562-72.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2241-52.
- Rustgi AK. *Gastrointestinal cancers*. Philadelphia: Saunders; 2003.
- 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.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology*. 2000;119:587-9.
- Wijnhoven BP, Tilanus HW, Dinjens WN. Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;233:322-37.
- Puli SR, Rastogi A, Mathur S, Bansal A, Sharma P. Development of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high grade dysplasia undergoing surveillance: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB83.
- Pellisé M, Llach J, Bordas JM. Técnicas endoscópicas emergentes. La llegada de la histología virtual. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:641-8.
- Bittinger M, Probst A, Jechart G, Arnholdt H, Messmann H. Zoom-narrow band imaging as a tool for the detection of Barrett metaplasia—Helpful or unnecessary? *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB90.
- Wong Kee Song LM, Molckovsky A, Wang K, Buttar N, Burgart L, Wilson B, et al. Diagnostic accuracy of Raman spectroscopy for the classification of dysplastic lesions in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB90.
- Puli SR, Westhoff B, Shaheen NJ, Wei J, Slehría S, Bansal A, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma after endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130:A455.
- Overholt B, Wang K, Burdick S, Lightdale C, Kimmey M, Nava H, et al. A 5-year randomized phase III trial of efficacy and safety of photodynamic therapy using porfimer sodium in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB84.
- Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:488-98.
- Schembre D, Huang J, Felisky C, Cantone N, Low D. Endotherapy versus esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: a review of outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB85.
- Prasad G, Wang K, Kevin HC, Brankley S, Buttar NS, Wongkeesong LM, et al. Biomarkers in the therapy of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2006;130:8.
- Peters FP, Van Baal JW, Rygiel AM, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, et al. Stepwise endoscopic resection of the whole Barrett's esophagus in patients with early neoplasia effectively removes all genetic alterations from the esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 2006;130:129.
- Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of esophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;50:1-23.
- Oyama T, Hotta K. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB84.
- Leonard GD, McCaffrey JA, Maher M. Optimal therapy for esophageal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:275-82.
- Chang KJ, Senzer N, Swisher S, Reid T, Mauer A, Posner M, et al. Multicenter clinical trial using endoscopy and endoscopic ultrasound guided fine needle injection of anti-tumor agent (TN-Ferade) in patients with locally advanced esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB84.