

Tratamiento quirúrgico de la displasia de alto grado en el esófago de Barrett

Vicente Munitiz^a, Luisa F. Martínez de Haro^a, M. Ángeles Ortiz^a, David Ruiz de Angulo^a, Joaquín Molina^b, Juan Bermejo^c, Andrés Serrano^b y Pascual Parrilla^a

^aUnidad de Patología Esofágica. Servicio de Cirugía General I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bUnidad de Endoscopias. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Resumen

Introducción. El esófago de Barrett tiene capacidad de malignización en el 0,5-1% de los pacientes por año por la secuencia displasia de bajo grado, displasia de alto grado y adenocarcinoma. El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico del esófago de Barrett que ha evolucionado a displasia de alto grado.

Pacientes y método. De un grupo de 128 pacientes diagnosticados de esófago de Barrett, 8 (6,2%) desarrollaron una displasia de alto grado tras una mediana de seguimiento de 7 (intervalo, 2-25) años. Además, otros 5 pacientes diagnosticados de displasia de alto grado fuera de este estudio fueron remitidos para valoración y tratamiento quirúrgico. En 8 casos los pacientes estaban en tratamiento médico con 40 mg diarios de omeprazol y a los otros 5 se los había intervenido mediante funduplicatura de Nissen por vía abierta, y se les diagnosticó la displasia de alto grado tras una mediana de 5 (1-16) años una vez instaurado el tratamiento. Tras la confirmación del diagnóstico por otro patólogo y estudio de estadificación, se realizó una esofagectomía transtorácica con anastomosis en el vértice del tórax en todos los casos.

Resultados. No hubo mortalidad postoperatoria. La morbilidad fue del 36% (5 pacientes). El estudio histológico definitivo de la pieza informó de displasia de alto grado en 7 (54%) pacientes y adenocarcinoma en 6 (46%). Todos los pacientes están vivos tras una mediana de seguimiento de 4,7 (1-14) años.

Conclusiones. Ante un paciente con esófago de Barrett y displasia de alto grado, la mejor opción terapéutica es la resección quirúrgica, que puede resultar con mortalidad cero en centros experimentados. En

casi la mitad de los casos intervenidos hay un adenocarcinoma diagnosticado en la pieza de resección. La supervivencia a los 5 años es superior al 90%.

Palabras clave: Esófago de Barrett. Displasia de alto grado. Esofagectomía.

SURGICAL TREATMENT OF HIGH-GRADE DYSPLASIA IN BARRETT'S ESOPHAGUS

Introduction. Barrett's esophagus undergoes malignant transformation in 0.5-1% of patients per year following the sequence of low-grade dysplasia, high-grade dysplasia and adenocarcinoma. The aim of the present study was to present our experience in the surgical treatment of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia.

Patients and method. Of a group of 128 patients with a diagnosis of Barrett's esophagus, 8 (6.2%) developed high-grade dysplasia during a median follow-up of 7 years (2-25). A further 5 patients with high-grade dysplasia outside the study were referred for evaluation and surgical treatment. Eight patients were under medical treatment with omeprazole (40 mg daily) while the remaining 5 patients had undergone open Nissen fundoplication, with a diagnosis of high-grade dysplasia at a median of 5 years (1-16) after treatment initiation. After confirmation of the diagnosis by a second pathologist and tumoral staging, transthoracic esophagectomy with anastomosis at the apex of the thorax was performed in all patients.

Results. Postoperative mortality was nil. Morbidity was 36% (5 patients). Definitive histological analysis of the surgical specimen revealed high-grade dysplasia in 7 patients (54%) and adenocarcinoma in 6 (46%). All patients remain alive after a median follow-up of 4.7 years (1-14).

Conclusions. In patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia, the best therapeutic option is surgical resection, which can be performed with nil mortality in experienced centers. In almost half of

Correspondencia: Prof. P. Parrilla.
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. 3.ª planta.
Ctra. Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.
Correo electrónico: pascual.parrilla2@carm.es
Manuscrito recibido el 29-5-2007 y aceptado el 25-6-2007.

surgical patients, the surgical specimen shows adenocarcinoma. Five-year survival is higher than 90%.

Key words: *Barrett's esophagus. High-grade dysplasia. Esophagectomy.*

Introducción

El esófago de Barrett (EB) se define actualmente por la presencia de metaplasia intestinal en el esófago distal, de cualquier longitud, siempre que sea visible endoscópicamente. El creciente interés por esta enfermedad radica en la capacidad de malignización en el 0,5-1% de los pacientes por año^{1,2} por la secuencia displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma (ADC). Algunos autores^{3,4} han propuesto que prácticamente todos los ADC esofágicos se desarrollan a partir de un EB, aunque sólo en el 10-20% de los casos^{5,6} se puede demostrar la metaplasia intestinal en las endoscopias previas o en el estudio de la pieza de resección del ADC. Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes con ADC esofágico tienen una enfermedad diseminada (estadios III-IV) en el momento de su diagnóstico y tratamiento, por lo que la supervivencia a 3 y 5 años es muy baja (< 20%) en estos casos^{7,8}. Por tanto, la única posibilidad de curación en estas neoplasias esofágicas es detectarlas precozmente en fases de displasia de alto grado o ADC in situ mediante protocolos de vigilancia endoscópica. Una vez establecido el diagnóstico de DAG, la mayoría de los autores^{9,10} proponen la resección esofágica, ya que en la mitad de los casos, en el análisis posterior de la pieza de resección se demuestra una neoplasia más avanzada¹¹⁻¹³. En cambio, otros han comunicado buenos resultados con terapias no quirúrgicas, ya sea mediante tratamiento conservador y vigilancia endoscópica e histológica cada 3 meses¹⁴ o mediante técnicas ablativas de la mucosa esofágica¹⁵.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico del esófago de Barrett que ha evolucionado a displasia de alto grado.

Pacientes y método

Entre 1982 y 2004, en nuestra unidad de cirugía esofágica, se ha tratado a 181 pacientes con EB (133 varones; mediana de edad, 48 [intervalo, 10-79] años) de los que se incluyó a 128 en un estudio¹⁶ prospectivo y aleatorizado para tratamiento médico (n = 60) o quirúrgico (n = 68); al resto se excluyó del estudio por diversas causas. Tras una mediana de seguimiento de 7 (2-25) años, de los 128 pacientes, 8 (6,2%) desarrollaron una DAG. Además, otros 5 pacientes diagnosticados de DAG fuera de este estudio fueron remitidos para valoración y tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes (tabla 1) eran varones, con una mediana de edad de 51 (21-74) años. Con respecto a la clínica, excepto un paciente asintomático, los 12 restantes referían síntomas típicos de reflujo de larga evolución, con más de 5 años de clínica en 10 de 12 (83%), y más de 10 años en 7 de 12 (58%) pacientes. Todos los pacientes con pH-metría previa al tratamiento (n = 11) tenían un reflujo ácido patológico severo, con una mediana del porcentaje total de pH < 4 del 36% (5,9-56). En los 8 pacientes de nuestra serie a los que se realizó una manometría esofágica al iniciar el protocolo, se pudo apreciar esfínter esofágico inferior (EEI) hipotensivo (< 10 mmHg) en todos los casos, así como hipomotilidad del cuerpo esofágico (> de 50% de ondas contráctiles con menos de 30 mmHg de presión) en 6 de los 8 pacientes. En los 13 casos la longitud del EB fue mayor de 3 cm (EB largo), con una longitud mediana de 9 (4-12) cm. Sólo en un paciente de la serie se pudo apreciar alguna irregularidad nodular de la mucosa metaplásica en la endoscopia, con biopsia diagnóstica de DAG.

En 8 casos los pacientes estaban en tratamiento médico con 40 mg diarios de omeprazol y a los otros 5 se los había intervenido mediante funduplicatura de Nissen por vía abierta, y se les diagnosticó la DAG tras una mediana de 5 (1-16) años una vez instaurado el tratamiento.

Tras el diagnóstico de DAG, se realizó la confirmación del diagnóstico con otras biopsias y valoración por otro patólogo. Una vez confirmada la DAG, realizamos una estadificación con tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y ecoendoscopia esofágica. Dado que el estudio preanestésico no contraindicó la cirugía en ningún caso, realizamos una esofagectomía transtorácica según la técnica de Ivor-Lewis con anastomosis en el vértice del tórax, y se comprobó, mediante biopsia intraoperatoria, la resección completa del epitelio metaplásico en el borde proximal de la pieza.

Resultados

No hubo mortalidad postoperatoria en nuestra serie de 13 pacientes. La morbilidad fue del 36% (5 pacientes), por atelectasia pulmonar en 2 pacientes, infección de la herida en otros 2, y mediastinitis por dehiscencia parcial de la anastomosis en 1 paciente.

TABLA 1. Presentación de los 13 casos con esófago de Barret (EB) y displasia de alto grado (DAG) de forma individualizada

Caso	Edad	Sexo	Síntomas (años)	pH/Bilitec (%)	Longitud de EB (cm)	Biopsia	Tratamiento	Recidiva clínica/pH	Tiempo de evolución DAG (años)	Pieza	Seguimiento (años)
1	58	V	9	5,9/14	10	DBG	Qx	No/sí	6	DAG	3
2	70	V	2	36/9,6	5	MI	Qx	No/sí	5	T1N0	2
3	61	V	40	49/-	10	MI	Qx	No/sí	6	DAG	12
4	42	V	3	56/39	10	MI	Qx	No/sí	4	T1N0	6
5*	21	V	5	39,5/-	8	MI	Qx	No/no	16	T2N0	5
6	74	V	50	35,7/-	4	MI	Md	No/-	6	DAG	13
7	74	V	50	16/-	5	MI	Md	No/-	5	DAG	2
8	51	V	15	46,7/44	12	DBG	Md	No/-	7	DAG	2
9	36	V	12	9,1/-	4	MI	Md	No/-	8	T2N1	8
10	66	V	20	40,4/-	12	DBG	Md	No/-	1	T1N0	2
11	33	V	25	12,4/8,4	11	DBG	Md	No/-	2	DAG	5
12*	39	V	30	-	9	DBG	Md	No/-	2	DAG	6
13*	51	V	Asintomático	-	6	DBG	Md	-/-	1	T2N0	2

DBG: displasia de bajo grado; Md: tratamiento médico; Qx: tratamiento quirúrgico; V: varones; MI: metaplasia intestinal.

*EB familiar.

El estudio histológico definitivo de la pieza informó de DAG-carcinoma in situ en 7 de 13 (54%) pacientes, ADC T1N0 en 3 de 13 (23%), T2N0 en 2 de 13 (15%) y un (8%) caso de T2N1 por una micrometástasis ganglionar.

Todos los pacientes están vivos tras una mediana de seguimiento de 5 (2-13) años, pero en 1 paciente ha reaparecido la metaplasia intestinal sin signos de displasia en el remanente esofágico a los 4 años de la cirugía.

Discusión

La supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos por ADC esofágico es muy baja, menos del 20% a los 5 años^{7,8}. Los únicos pacientes que tienen posibilidad de curación son los diagnosticados en estadios precoces con tumores que no infiltran la submucosa y no metastatizan en los ganglios linfáticos. Desgraciadamente, el 60% de los pacientes tienen una neoplasia avanzada (estadios III-IV) en el momento del diagnóstico^{8,17}. Dado que los pacientes con un ADC precoz suelen estar asintomáticos, sólo una endoscopia por otra causa o un protocolo de vigilancia endoscópica en pacientes con EB pueden detectarlo. Este hecho fue demostrado en un estudio realizado por Corley et al¹⁸ en el 2002, en el que 23 pacientes con EB y vigilancia endoscópica desarrollaron un ADC esofágico. El diagnóstico de la neoplasia se realizó durante el protocolo endoscópico en 15 pacientes y en los 8 restantes por disfagia o hemorragia digestiva. La supervivencia a los 5 años de los primeros (75%) fue significativamente superior a la de los segundos (0%), debido a que los tumores diagnosticados en protocolos de endoscopia presentaban un estadio más precoz que los malignizados que presentaron clínica, conclusión que han corroborado otros autores¹⁹.

Las posibilidades de malignización de un EB no son muy altas, aproximadamente el 0,5-1% de los pacientes cada año^{1,2}, y no existe ningún marcador totalmente seguro que nos indique en qué pacientes el EB se malignizará y en cuáles no. Se han comunicado diversos estudios inmunohistoquímicos para identificar qué pacientes tienen más riesgo de malignización^{20,21}, mediante distintos marcadores (proliferación celular, oncogenes, genes supresores de tumor, alteraciones del ADN diagnosticadas por citometría de flujo, etc.). Aunque estos estudios pueden ser útiles y orientarnos hacia qué pacientes debemos vigilar más estrechamente, requieren una infraestructura muy compleja, son caros, y hay casos de falsos negativos²⁰, por lo que su utilización no es totalmente fiable. Por otro lado, como la malignización del EB ocurre en una secuencia metaplasia-DBG-DAG-ADC, la displasia es el mejor signo de sospecha en los pacientes con EB, a pesar de que también es un método imperfecto. Primero, porque el diagnóstico de DBG está sujeto a una significativa variabilidad intraobservador e interobservador²², y además puede ser reversible con tratamiento médico o quirúrgico, por lo que no todos los pacientes con DBG desarrollarán un ADC. En cambio, cuando las alteraciones celulares de la DBG se hacen más intensas y además se producen alteraciones estructurales, se establece el diagnóstico de DAG, estadio que para algunos

autores se trata de una neoplasia intraepitelial^{23,24}. Otro problema en el diagnóstico de displasia como marcador de riesgo de malignización en el EB es el error en la toma de muestras (*sampling error*). Como la displasia puede desarrollarse solamente en una pequeña porción del EB y la toma múltiple de biopsias sólo permite estudiar el 3-5% de la superficie metaplásica, puede ocurrir que el paciente tenga una DAG pero no sea detectado en las biopsias^{25,26}, por lo que algunos autores²⁷⁻²⁹ han propuesto utilizar diversas estrategias en la toma de biopsias (más muestras, biopsias más grandes, detección de áreas sospechosas, utilización de cromoendoscopia, etc.).

Otra opción para hacer más rentable los protocolos endoscópicos es valorar qué factores de riesgo diferencian a unos pacientes con EB que tienen pocas posibilidades de malignización de los que tienen un riesgo alto de evolucionar a DAG y ADC. Según diversos autores³⁰, son factores predisponentes al ADC el sexo masculino, los antecedentes familiares de EB y/o ADC³¹, la historia clínica de reflujo de larga evolución, reflujo ácido y biliar patológico severo cuantificado mediante pH-metría y Bilitec³², hipomotilidad del cuerpo esofágico y EEI hipotensivo tras estudios con manometría, y una longitud del segmento metaplásico mayor de 3-5 cm. Como se puede apreciar en nuestros pacientes, estos factores de riesgo se cumplen en la gran mayoría: todos eran varones con historia clínica de reflujo de larga evolución (excepto uno asintomático) y un EB largo (mediana de 9 cm) con DBG en 5 pacientes, así como reflujo ácido patológico severo (mediana de pH total < 4 del 36%) y motilidad del esófago defectuosa tanto en el cuerpo como el EEI en los pacientes a quienes se realizó la manometría.

De cualquier forma, la única posibilidad de detectar la aparición de DAG en el EB es realizar un protocolo de endoscopia y biopsias periódico. En nuestra unidad esofágica, realizamos una endoscopia cada 2 años a los pacientes con metaplasia no intestinal, anualmente si hay metaplasia intestinal sin displasia, cada 6 meses si hay DBG, y en caso de DAG, repetimos inmediatamente la toma de biopsias y la displasia debe confirmarla otro patólogo. En ese caso indicamos la resección quirúrgica si el estado general del paciente lo permite. El tratamiento quirúrgico es la opción más aceptada para el manejo definitivo de la DAG en el EB. La mortalidad postoperatoria de las series publicadas es más baja que en el ADC invasor, sólo 3 de 140 (2%) pacientes¹¹. En estas mismas series destaca un 42% de cánceres ocultos, que sólo se los diagnosticó en las piezas de resección. Nuestros resultados en los 13 casos resecados son similares, con una mortalidad nula y un 46% de ADC no detectados en las biopsias previas. Además, otros autores han propuesto técnicas quirúrgicas menos agresivas, como la cirugía mínimamente invasiva³³ y la esofagectomía conservadora de vagos³⁴, para disminuir la morbimortalidad postoperatoria y las secuelas de la cirugía, aunque ninguna técnica quirúrgica se ha impuesto a la esofagectomía transtorácica o transhiatal como tratamiento quirúrgico estándar en la DAG.

En cambio, hay trabajos publicados que defienden tratamientos no quirúrgicos en el manejo de la DAG. La actitud menos agresiva es la vigilancia endoscópica.

Schnell et al¹⁴ publicaron en el 2001 un trabajo muy discutido en el que critican la alta mortalidad de la resección quirúrgica y la escasa malignización de la DAG, por lo que proponen realizar un tratamiento conservador en los pacientes con EB y DAG. Los autores indican una endoscopia cada 3 meses durante el primer año del diagnóstico para "cazar" precozmente los casos que malignicen. De un total de 1.099 pacientes con EB, 75 pacientes presentaban una DAG, y se los estudió durante una media de 7,3 años. En total, 12 pacientes evolucionaron a un ADC y se les realizó una resección esofágica. Se consideró que 11 de ellos estaban curados, y sólo un paciente falleció a los 10 años por recidiva de la neoplasia. Destaca en el trabajo el alto porcentaje de pacientes con displasia de bajo grado (casi el 80%) comparado con los datos de la literatura médica, lo cual podría explicarse por un sobrediagnóstico de la displasia por parte de los autores. Además, ninguno de los 12 pacientes sometidos a resección quirúrgica falleció por complicaciones de la cirugía, lo que contradice uno de los argumentos de los autores. Otros trabajos publicados proponen realizar técnicas ablativas (mucosectomía, láser, terapia fotodinámica) que puedan eliminar por completo el epitelio displásico del EB. Overholt et al^{15,35} comunicaron los resultados de la terapia fotodinámica en un estudio multicéntrico sobre 208 pacientes con DAG seguidos durante 2 años. Los autores comunican un porcentaje de malignización del 13% a pesar de la ablación mucosa, resultados significativamente peores que los de la opción quirúrgica. Las técnicas ablativas, especialmente la fotodinámica, están cada vez más extendidas en el tratamiento del EB con o sin displasia, así como en los ADC precoces. No conviene olvidar que a pesar de sus incuestionables ventajas también está gravada con conocidos inconvenientes, como el alto porcentaje de estenosis residuales (hasta casi el 60% en algunas series³⁵) y la presencia de focos ocultos de metaplasia intestinal por debajo de la reepitelización escamosa del esófago distal, que son difíciles de vigilar y tienen demostrada capacidad de malignización³⁵.

En resumen, ante un paciente con EB y DAG, la mejor opción terapéutica es la resección quirúrgica, que puede hacerse con mortalidad cero en centros experimentados. En pacientes con alto riesgo quirúrgico, la terapia fotodinámica es una alternativa menos agresiva. En casi la mitad de los casos intervenidos hay un ADC precoz diagnosticado en la pieza de resección, a pesar de lo cual la supervivencia a los 5 años es superior al 90%.

Bibliografía

- 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.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2002;346:836-42.
- Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoefft SF, Peters JH, Kiyabu M, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg*. 1994;129:609-14.
- Mendes de Almeida JC, Chaves P, Pereira AD, Altorki NK. Is Barrett's esophagus the precursor of most adenocarcinomas of the esophagus and cardia? A biochemical study. *Ann Surg*. 1997;226:725-33.
- 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. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997;26:487-94.
- Alexandrou A, Davis PA, Law S, Murthy S, Whooley BP, Wong J. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lower third of the esophagus and gastric cardia: similarities and differences. *Dis Esophagus*. 2002;15:290-5.
- Munitiz V, Ortiz A, Martínez de Haro LF, García-Marcilla JA, Molina J, Ruiz de Angulo D, et al. Resultados del cáncer de esófago reseccionado. Estudio comparativo entre el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. *Cir Esp*. 2004;76:94-100.
- Rice TW. Pro: esophagectomy is the treatment of choice for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2177-9.
- Chang LC, Oelschlagel BK, Quiroga E, Parra JD, Mulligan M, Wood DE, et al. Long-term outcome of esophagectomy for high-grade dysplasia or cancer found during surveillance for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:341-6.
- Korst RJ, Altorki NK. High grade dysplasia: surveillance, mucosal ablation, or resection? *World J Surg*. 2003;27:1030-4.
- Tseng EE, Wu TT, Yeo CJ, Heitmiller RF. Barrett's esophagus with high grade dysplasia: surgical results and long-term outcome – an update. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:164-70.
- Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Allen MS, Deschamps C, Pairello PC. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: an indication for esophagectomy? *Ann Thorac Surg*. 1992;54:199-204.
- Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2001;120:1607-19.
- 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.
- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment in Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2003;237:291-8.
- Law S, Wong J. Current management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:291-310.
- Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology*. 2002;122:633-40.
- Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and non-surveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:813-21.
- Jiménez, A, Minguela A, Parrilla P, Bermejo J, Pérez D, Molina J, et al. Flow cytometric DNA analysis and p53 protein expression show a good correlation with histologic findings in patients with Barrett's esophagus. *Cancer*. 1998;83:641-51.
- Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1669-76.
- Montgomery E. Is there a way for pathologists to decrease interobserver variability in the diagnosis of dysplasia? *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:174-6.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47:251-5.
- Werner M, Flejou JF, Hainaut P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus. En: Hamilton SR, Aaltonen L, editores. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics – tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000. p. 20-5.
- Levine DS. Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997;26:613-34.
- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40-50.
- Mayinger B, Oezturk Y, Stolte M, Faller G, Benninger J, Schwab D, et al. Evaluation of sensitivity and inter- and intra-observer variability in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus with enhanced magnification endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:349-56.

28. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3089-96.
29. Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:167-75.
30. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1537-41.
31. Munítiz V, Parrilla P, Ortiz A, Martínez de Haro LF, Yelamos J, Molina J. High risk of malignancy in familial Barrett's esophagus. Presentation of one family. *J Clin Gastroenterol* [en prensa].
32. Martínez de Haro LF, Ortiz A, Parrilla P, Munítiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high rates of duodeno-gastro-esophageal reflux. *Ann Surg.* 2001;233:34-8.
33. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Little VR, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg.* 2003;238:486-94.
34. Banki F, Mason RJ, DeMeester SR, Hagen JA, Balaji NS, Crookes PF, et al. Vagal-sparing esophagectomy: a more physiologic alternative. *Ann Surg.* 2002;236:324-35.
35. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:183-8.