

Revisión de conjunto

Nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento de la displasia y el adenocarcinoma precoz en el esófago de Barrett

Manuel Pera^{a,*}, Luis Grande^a, Mar Iglesias^b, José M. Ramón^a y Máximo Conio^c

^aSección de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Universitario del Mar, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario del Mar, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^cDepartamento de Gastroenterología, Hospital de San Remo, San Remo, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de diciembre de 2008

Aceptado el 30 de enero de 2009

On-line el 21 de mayo de 2009

Palabras clave:

Esófago de Barrett

Diagnóstico

Tratamiento

Cáncer de esófago

RESUMEN

Tras el diagnóstico del esófago de Barrett se recomienda el seguimiento endoscópico periódico, especialmente en pacientes con displasia. Las nuevas técnicas endoscópicas muestran resultados prometedores en la identificación de áreas sospechosas de albergar displasia de alto grado y adenocarcinoma. La resección endoscópica de la mucosa se ha convertido en una técnica fundamental para la valoración histológica completa de estas lesiones y poder establecer decisiones terapéuticas adecuadas. Asimismo, esta técnica puede ser la opción terapéutica en pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma intramucoso, aunque su aplicación debe complementarse con técnicas ablativas, como la radiofrecuencia, para eliminar la metaplasia de Barrett residual. La esofagectomía combinada con linfadenectomía es la opción de elección en pacientes con adenocarcinoma submucoso. El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma precoz deben realizarlos equipos multidisciplinares que evalúen cada caso de forma individualizada. Esta estrategia permitirá preservar el esófago en muchos pacientes con displasia de alto grado e indicar la esofagectomía en casos seleccionados.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New advances in the diagnosis and treatment of early onset dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus

A B S T R A C T

Periodic endoscopic follow-up is recommended after the diagnosis of Barrett's oesophagus, particularly in patients with dysplasia. The new endoscopic techniques show promising results in identifying areas suspected of housing high grade dysplasia and adenocarcinoma. Endoscopic resection of the mucosa has become a fundamental technique for the complete histological assessment of these lesions and is able to establish appropriate therapeutic decisions. Likewise, this technique may be the therapeutic option in patients with high grade dysplasia and adenocarcinoma, although its application must be complemented with ablation techniques such as radiofrequency to eliminate the residual Barrett's metaplasia.

Keywords:

Barrett's oesophagus

Diagnosis

Treatment

Oesophageal cancer

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pera@imas.imim.es (M. Pera).

0009-739X/\$ - see front matter © 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2009.01.026

Oesophagectomy associated with lymphadenectomy is the option of choice in patients with submucosal adenocarcinoma. The diagnosis and treatment of patients with early onset high grade dysplasia and adenocarcinoma must be carried out with multidisciplinary teams who can evaluate each case individually. This strategy will enable the oesophagus to be preserved in many patients with high grade dysplasia and indicate oesophagectomy in selected cases.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La expresión esófago de Barrett (EB) se refiere a la sustitución de un segmento de epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar (metaplasia) como consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico de ácido y contenido duodenal. Por su histología, el EB se define por presentar metaplasia intestinal con sus características células caliciformes^{1,2}. El EB es la lesión premaligna del adenocarcinoma del esófago a lo largo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer³.

El objetivo de esta revisión es presentar los nuevos avances en el diagnóstico endoscópico de la displasia y el adenocarcinoma precoz en pacientes con EB, así como las distintas opciones terapéuticas, tanto endoscópicas como quirúrgicas, que podrían plantearse, de una manera individualizada, en estos pacientes.

Displasia y las dificultades de su diagnóstico histológico

La displasia en el EB se reconoce histológicamente por la combinación de alteraciones tanto celulares como en la arquitectura del epitelio^{4,5}. Según las alteraciones observadas, la displasia se clasifica en grados de progresiva gravedad. Los patólogos distinguen fundamentalmente entre displasia de bajo grado (DBG) y displasia de alto grado (DAG). Desde la introducción de la clasificación de Viena para las lesiones premalignas del tracto digestivo, algunos autores recomiendan sustituir el término displasia por «neoplasia intraepitelial» (neoplasia intraepitelial de bajo grado o alto grado), con el objetivo de subrayar el carácter neoplásico del tejido⁶. El término carcinoma in situ ya no se utiliza y sería sinónimo de DAG. Cuando las células neoplásicas sobrepasan la membrana basal e infiltran la lámina propia, nos encontramos ante un carcinoma intramucoso.

Las variaciones intraobservador y entre observadores a la hora de diagnosticar la displasia es uno de los problemas fundamentales con los que se enfrenta el patólogo gastrointestinal. Entre patólogos expertos el grado de acuerdo en el diagnóstico de la DBG es menor del 50%⁷⁻⁹. Para distinguir la DAG de las demás lesiones epiteliales de menor gravedad, el consenso entre patólogos es mayor (85%), aunque no el óptimo deseable. También puede ser difícil distinguir, especialmente en biopsias superficiales, la DAG del adenocarcinoma intramucoso¹⁰.

Adenocarcinoma precoz: clasificación y riesgo de afectación ganglionar

Las lesiones invasivas precoces son los cánceres intramucosos y las neoplasias que infiltran la submucosa^{6,11}. Para

definir mejor el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, se han dividido las capas mucosa (m) y submucosa (sm) en tres secciones cada una. Se habla de m1 cuando está afectado el epitelio (neoplasia intraepitelial de alto grado) sin invasión de la membrana basal; m2, cuando hay infiltración de la lámina propia, y m3, cuando la invasión alcanza la muscularis mucosae (mm). El espesor total de la submucosa puede evaluarse sólo en las muestras resecaadas quirúrgicamente, lo que permite medir, de forma semicuantitativa, la profundidad de la invasión tumoral, y estratificar la submucosa en tres capas iguales: sm1, sm2 y sm3. Buskens et al¹² estudiaron 77 muestras de esofagectomía que contenían DAG o carcinoma T1. Se detectaron metástasis ganglionares en el 23% de los tumores sm2 y en el 69% de los tumores sm3, pero no en las lesiones m1, m2, m3 y sm1.

Se ha confirmado, como hecho histológico característico del EB, que hay una mm doble¹³. Algunos patólogos podrían confundir la mm superficial con una mm única e interpretar la infiltración más allá de esta primera mm como invasión de la submucosa, cuando en realidad la lesión no ha alcanzado la mm profunda. Vieth et al¹⁴ han propuesto una nueva clasificación de las diferentes capas de la mucosa (fig. 1). Cuando el tumor contacta con la mm profunda puede haber invasión linfática en el 2,8-10% de los casos^{13,14}. Los informes patológicos deben describir con precisión el grado de infiltración del adenocarcinoma en lugar de utilizar



Figura 1 – Clasificación del adenocarcinoma de Barrett según el grado de infiltración en profundidad⁷¹. Se observa el desdoblamiento de la muscularis mucosae (mm) en dos haces, uno superficial (mms) y otro profundo (mmp), desde la zona de epitelio escamoso (izquierda) hacia la zona de epitelio columnar de Barrett. m1: infiltración de la lámina propia; m2: infiltración de la mm superficial; m3: invasión del espacio entre las dos mm; m4: invasión de la mm profunda.

descripciones generales, como invasión de la mucosa o la submucosa.

Diagnóstico endoscópico

Los protocolos de seguimiento en los pacientes con EB recomiendan endoscopias periódicas con toma de biopsias en cada uno de los cuadrantes del esófago a intervalos de 1 o 2 cm y de las alteraciones visibles como nódulos o úlceras (Protocolo de Seattle)¹⁵. La DAG y el adenocarcinoma precoz no son visibles habitualmente en las endoscopias convencionales e identificarlos puede ser difícil a pesar de seguir protocolos rigurosos en la toma de biopsias.

Se han evaluado o están en proceso de evaluación diversos métodos para identificar con mayor seguridad la metaplasia intestinal, la displasia y el adenocarcinoma en el EB. El valor potencial de estas técnicas diagnósticas de imagen está en la posibilidad de examinar en su totalidad el segmento de Barrett, con el fin de identificar la displasia, sin necesidad de tomar biopsias, o de facilitar su toma selectiva en áreas que probablemente contienen epitelio displásico.

Técnicas de imagen por vía endoscópica

Las técnicas de diagnóstico por la imagen pueden identificar el epitelio de Barrett tanto por la naturaleza absorptiva de sus células como por la magnificación de la imagen, hasta alcanzar una resolución que permita poner de manifiesto su estructura glandular y detectar mínimas alteraciones en su superficie indicativas de displasia.

Cromoendoscopia

La cromoendoscopia consiste en la aplicación de colorantes sobre la mucosa esofágica con el fin de resaltar los patrones de la superficie mucosa y mejorar la detección y los límites de lesiones neoplásicas precoces. Este método haría posible realizar biopsias dirigidas hacia zonas sospechosas en lugar de hacerlo de forma aleatoria.

El azul de metileno tiñe de forma reversible las células absorptivas de la metaplasia intestinal (fig. 2). Las áreas con DAG no absorben el colorante, mientras que las áreas con DBG no se comportan de manera homogénea. A pesar de la plétora de artículos dedicados a la posible utilidad del azul de metileno en el diagnóstico del EB, los resultados son

controvertidos^{16,17}, y su precisión diagnóstica está reducida en los pacientes con esofagitis concomitante^{18,19}. El azul de metileno es menos sensible para detectar la displasia que el Protocolo de Seattle²⁰. En consecuencia, no parece recomendable utilizar la cromoendoscopia con azul de metileno en el seguimiento del EB. Se ha descrito, con cierta preocupación, que el azul de metileno se une al ADN y, cuando se expone el EB a la luz blanca, podrían inducirse alteraciones genéticas²¹.

El índigo carmín es un colorante azul que no se absorbe por las células, pero que resalta las pequeñas irregularidades de la superficie mucosa, por lo que ha demostrado su utilidad cuando se combina con la endoscopia con magnificación²². Sharma et al²³ describieron tres patrones de EB: el estriado/velloso, el circular y el irregular/distorsionado. El patrón estriado/velloso se observó en el EB sin displasia y en la DBG. El patrón irregular/distorsionado se observó en la DAG con una sensibilidad y una especificidad del 100%.

El ácido acético (AA) elimina la capa superficial de moco y produce una desnaturalización reversible de la proteína citoplasmática intracelular que pone al descubierto el patrón mucoso y permite identificar la metaplasia intestinal. Guelrud et al²⁴ distinguieron con esta técnica 4 tipos de patrones de la superficie mucosa y 2 de ellos (III: patrón velloso; IV: patrón distorsionado) tuvieron un alto valor predictivo (el 87 frente al 100%, respectivamente) para la metaplasia intestinal. Hoffman et al²⁵ demostraron que la endoscopia con magnificación, junto con la toma de biopsias guiada por la tinción previa con AA, era mejor que la videoendoscopia convencional con toma aleatoria de biopsias para diagnosticar el EB (el 78 frente al 57%, respectivamente). Otros autores han confirmado estas observaciones en pacientes con segmentos cortos de Barrett (<3 cm)²⁶. No se dispone de información relevante sobre la aplicación del AA para el diagnóstico de la displasia y el adenocarcinoma precoz en el EB.

Imagen de banda estrecha (narrow-band imaging)

La imagen de banda estrecha (NBI) es una técnica endoscópica de alta resolución que utiliza filtros ópticos adicionales que permiten la transmisión de la luz azul, mientras que eliminan las luces de otras longitudes de onda. La profundidad de la penetración de la luz depende de su longitud de onda y la luz azul de 475 nm penetra sólo superficialmente el tejido y permite, por una parte, la mejor visión de la morfología de la mucosa sin el uso de colorantes y, por otra,



Figura 2 – Esófago de Barrett. A: endoscopia de alta definición. B: después de tinción con azul de metileno. C: imagen de banda estrecha.

al ser absorbida por la hemoglobina, pone de manifiesto la distribución vascular²⁷⁻³¹ (fig. 2).

Sharma et al^{30,31} definieron tres patrones de la mucosa en pacientes con EB: estriado/velloso, circular e irregular/distorsionado y dos patrones vasculares: normal y anormal. Los mismos autores encontraron que el patrón estriado/velloso tenía una relación significativa con el EB sin DAG, mientras que los patrones irregular/distorsionado y vascular anormal tenían relación con el EB con DAG. Kara et al²⁸ han descrito que el patrón mucoso irregular o desestructurado, el patrón vascular irregular y los vasos sanguíneos anormales fueron factores predictivos independientes de la DAG.

La endoscopia de alta resolución (EAR) seguida de NBI es equivalente, en sus resultados, a la EAR seguida de cromoendoscopia con índigo carmín (el 86 frente al 93%, respectivamente) para la detección de DAG o adenocarcinoma precoz en el EB³².

Autofluorescencia

Cuando los tejidos se exponen a una luz de una longitud de onda corta (ultravioleta o luz azul), determinadas sustancias endógenas (fluoróforos) absorben la energía lumínica y alcanzan un estado de excitación. Desde este estado de excitación, los fluoróforos emiten luz de una mayor longitud de onda que la luz que produjo el estado de excitación. Este fenómeno recibe el nombre de autofluorescencia. Los fluoróforos que causan la autofluorescencia de los tejidos son el NADH del colágeno, las porfirinas y los aminoácidos aromáticos^{33,34}. Las variaciones en la composición molecular y en la microestructura de los tejidos producen diferencias en la fluorescencia, de esta forma, se establecen las condiciones para diferenciar los tejidos neoplásicos de los no neoplásicos. La aplicación de la autofluorescencia mediante el endoscopio como fuente de las ondas de luz excitadoras se ha denominado endoscopia con fluorescencia inducida por la luz³⁵.

Pese a sus teóricas ventajas y a los esfuerzos por mejorar su eficacia (administración de fluoróforos intravenosos o tópicos, como el ácido 5-aminolevulínico³⁶, técnicas de imagen con autofluorescencia [autofluorescence imaging, AFI] que utilizan endoscopios de alta resolución y algoritmos de imagen que incorporan la reflectancia³⁷, asociación de AFI y NBI³⁸, y utilización de la combinación de la EAR, NBI y AFI en un solo endoscopio³⁹), el papel de la AFI en el EB está aún por definir. Datos recientes muestran que esta técnica todavía carece de sensibilidad y especificidad suficientes para aconsejar su uso en el seguimiento de estos pacientes. Algunos grupos utilizan la AFI para la detección inicial de áreas sospechosas de displasia y luego combinan el NBI para su inspección meticulosa. Se ha demostrado que el NBI reduce los falsos positivos de la AFI⁴⁰.

Resección endoscópica de la mucosa en el diagnóstico de displasia y adenocarcinoma precoz

La resección endoscópica de la mucosa (REM) es, al mismo tiempo, una opción diagnóstica y una alternativa terapéutica en pacientes seleccionados con lesiones neoplásicas superficiales⁴¹. Entre las técnicas más habituales de REM se encuentran las siguientes: biopsia en tiras (*strip biopsy*), REM

asistida con cápsula (*cap-assisted*) y técnica de succionar y ligar (*suck-and-ligate technique*). El tamaño de las muestras obtenidas con estos procedimientos varía entre 10 y 15 mm. La REM puede acompañarse de complicaciones, entre las que se incluyen la hemorragia y la perforación (<1%).

Tratamiento del EB con displasia y adenocarcinoma precoz

La esofagectomía, al eliminar todo el epitelio displásico, ha sido el tratamiento estándar para la DAG y el adenocarcinoma precoz en pacientes con EB, con una probabilidad de supervivencia a los 5 años mayor del 90-95%⁴². Sin embargo, esta técnica conlleva una morbilidad significativa y una mortalidad del 3-5% en centros de referencia. Los adenocarcinomas intramucosos tienen un riesgo muy bajo de afectación ganglionar, lo que permitiría su tratamiento local. Se han desarrollado diferentes técnicas endoscópicas para tratar la displasia y el adenocarcinoma precoz.

Tratamiento endoscópico

El objetivo del tratamiento endoscópico es eliminar el EB displásico, al facilitar la restitución del epitelio escamoso. Entre los métodos utilizados para eliminar la DAG se encuentran la terapia fotodinámica (TFD), la coagulación con plasma de argón (CPA) y la radiofrecuencia (RF), así como la REM (tabla 1). Después de estos procedimientos, es necesario mantener un control prolongado del reflujo gastroesofágico.

Resección endoscópica de la mucosa como tratamiento: indicaciones y resultados

La REM, al contrario que las técnicas ablativas (TFD, CPA y RF), permite la evaluación histológica de la lesión y define tanto el margen lateral de infiltración como la afectación en profundidad. Conio et al⁴³ y Mino-Kenudson et al⁴⁴ observaron un cambio en el diagnóstico histológico en el 26 y el 37%, respectivamente, de los pacientes con EB a quienes se realizó una REM (tabla 2).

Diferentes estudios apuntan a que la REM puede eliminar con éxito adenocarcinomas precoces con una baja tasa de complicaciones, si bien se reconoce que la REM conlleva tasas de recidivas del 25-30% durante los primeros 3 años cuando se utiliza como único tratamiento en pacientes con DAG o con adenocarcinoma intramucoso⁴⁵. Este hecho indica una desventaja de esta técnica, por lo que es necesario un seguimiento endoscópico muy estricto tras la REM o tratar el EB residual mediante técnicas ablativas.

Ell et al⁴⁶ realizaron 144 REM en 100 pacientes con adenocarcinomas de esófago de bajo riesgo (tipos macroscópicos I [polipoideo], IIa [elevado], IIb [plano] y IIc [deprimido]; diámetro no mayor de 20 mm, lesión mucosa sin evidencia de invasión linfática y venosa, y grados histológicos G1 y G2) sin complicaciones importantes. Los autores consiguieron la remisión local completa en 99 pacientes tras un máximo de 3 resecciones. Durante una media de seguimiento de 36,7 meses, el 11% de los pacientes

Tabla 1 – Opciones terapéuticas para el adenocarcinoma precoz en el esófago de Barrett

Tratamiento	Ventajas	Inconvenientes	Resultado
REM	Evaluación histológica. Exéresis de EB circunferencial hasta 4 cm	Tratamiento incompleto de focos ocultos de DAG en segmentos largos de EB	Favorable en el adenocarcinoma intramucoso ^a
TFD	Fácil de realizar	Ausencia de un examen histológico adecuado. Fotosensibilidad y estenosis esofágicas. Tratamiento incompleto de la MI residual. Islotes ocultos de MI por debajo del neopitelio escamoso	Favorable en el adenocarcinoma intramucoso ^b
Radiofrecuencia (HALO [®])	Fácil de realizar. Ablación circunferencial. Sin complicaciones	Tratamiento incompleto de la MI residual (en menor proporción que la TFD)	Favorable en la DAG. Favorable en el adenocarcinoma intramucoso (sin resultados a largo plazo) ^b
Cirugía	Exéresis completa del EB. Evaluación histológica de los ganglios linfáticos	Morbilidad y mortalidad no despreciables. Deterioro de la calidad de vida	Tratamiento radical

DAG: displasia de alto grado; EB: esófago de Barrett; MI: metaplasia intestinal; REM: resección endoscópica de la mucosa; RF: radiofrecuencia; TFD: terapia fotodinámica.

^a Debe combinarse con TFD o RF en segmentos de Barrett >4 cm.

^b Siempre debe realizarse REM antes de la ablación para eliminar lesiones visibles.

Tabla 2 – Estudios seleccionados de resección endoscópica de la mucosa en la displasia de alto grado y el adenocarcinoma precoz en el esófago de Barrett

Autor	Pacientes, n	Tamaño de la lesión (cm), mediana	Histología pre-REM	Histología post-REM	Complicaciones	Cirugía	Seguimiento (meses), media	Recidiva
Peters et al ⁶⁷ , 2005	28/33 (REM)	1,5	9 DAG; 10 DAG/AC; 14 AC	8 DAG; 15 CIM; 7 CSM; 3 sin displasia	Hemorragia leve, 54% (15/28); estenosis, 3,5% (1/28)	5 (4 CSM, 1 CIM)	19*	19% (5/26)
Mino- Kenudson et al ⁴⁴ , 2005	18	1,1	10 DAG; 7 CIM; 2 CSM	2 DBG; 5 DAG; 10 CIM; 2 CSM	0	1 AC	SD	47% (8/17)
Conio et al ⁴³ , 2005	39	1,5	35 DAG; 4 CIM	5 DBG; 27 DAG; 2 CIM; 5 CSM	Hemorragia, 10% (4/39); estenosis, 3% (1/39)	3 (1 DAG, 2 CSM)	35*	
Giovannini et al ⁴⁸ , 2004	21	1,6	12 DAG; 9 CIM	12 DAG; 9 CIM	Hemorragia, 19% (4/21)	1 (CIM)	18	0
Seewald et al ⁵⁰ , 2003	12	SD	3 DAG; 2 DAG/CIM; 7 CIM	2 EB; 1 DBG; 5 DAG; 4 CIM	Hemorragia, 33% (4/12); estenosis, 17% (2/12)	0	9*	0
May et al ⁴⁵ , 2002	80	SD	7 DAG; 73 AP	7 DAG; 62 CIM; 11 CSM	Hemorragia, 6% (5/80); estenosis, 4% (3/80)	0	34	30% (24/80)
Buttar et al, 2001 ⁶⁸	17	SD	7 CIM; 10 ACi	7 CIM; 10 ACi	Hemorragia, 6% (1/17); estenosis, 30% (5/17)	1	13	0
Nijhawan et al ⁶⁹ , 2000	25	SD	2 EB; 8 DBG; 5 DAG; 9 AC; 1 otro	2 EB; 3 DBG; 5 DAG; 7 CIM; 6 CSM; 2 otro	0	2/13 (AC)	14,6	31% (4/13)
Ell et al ⁷⁰ , 2000	35	0,9	3 DAG; 32 CIM	3 DAG; 32 CIM	Hemorragia, 20% (7/35)	SD	12	11% (4/35)

AC: adenocarcinoma; ACi: adenocarcinoma invasivo (probablemente invasión submucosa); AP: adenocarcinoma precoz; CIM: cáncer intramucoso; CSM: cáncer submucoso; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; EB: esófago de Barrett; REM: resección endoscópica de la mucosa; SD: sin datos.

*Mediana.

desarrollaron recidivas o lesiones metacrónicas y nuevamente fueron tratados con éxito con REM. A 49 pacientes se les realizó ablación de la mucosa remanente con CPA o TFD para segmentos cortos o largos de Barrett, respectivamente.

La mucossectomía circunferencial (*stepwise radical endoscopic resection*) es un paso más en la técnica resectiva que permitiría la extirpación completa y radical del epitelio metaplásico, con una evaluación histológica óptima, y evita la persistencia de focos residuales de EB. Sin embargo, realizarla no es fácil y sólo estaría indicada en segmentos de Barrett con una longitud <5 cm⁴⁷⁻⁵¹ (fig. 3). El índice de complicaciones (hemorragia y perforación) es bajo (2%), aunque la incidencia de estenosis es elevada (20-50%).

Ablación del epitelio de Barrett

Durante estos años se han propuesto, como alternativa a la esofagectomía, tratamientos endoscópicos que utilizan energía térmica (coagulación con plasma de argón, láser, radiofrecuencia, electrocoagulación multipolar) o fotoquímica (TFD) para destruir el EB con displasia. Tras la ablación del epitelio, se precisa el control del reflujo gastroesofágico

mediante fármacos antisecretores o cirugía antirreflujo; todo ello crea, en principio, las condiciones para la restitución de la zona destruida por epitelio escamoso.

La técnica más utilizada es la TFD. Los pacientes reciben un fármaco fotosensibilizador (porfímero o ácido 5-aminolevulínico) que es captado por las células del epitelio displásico. La aplicación de luz láser sobre la mucosa del esófago produce la activación del fármaco y la generación de radicales libres de oxígeno que destruyen selectivamente el tejido. El ácido 5-aminolevulínico se acumula en la mucosa, mientras que el porfímero lo hace en la submucosa y causa una necrosis más profunda.

Si bien diversos trabajos han descrito la viabilidad de esta técnica para eliminar el epitelio neoplásico⁵², su beneficio clínico como técnica aislada en el tratamiento de la DAG y el adenocarcinoma intramucoso no ha quedado bien establecido. La TFD es una técnica costosa que conlleva riesgos, como la estenosis (25-30%), e inconvenientes. Además de la persistencia de áreas de epitelio de Barrett tras la aplicación de esta técnica, también se han detectado islotes de epitelio intestinal por debajo del nuevo epitelio escamoso. Se ha demostrado, asimismo, la persistencia de las alteraciones

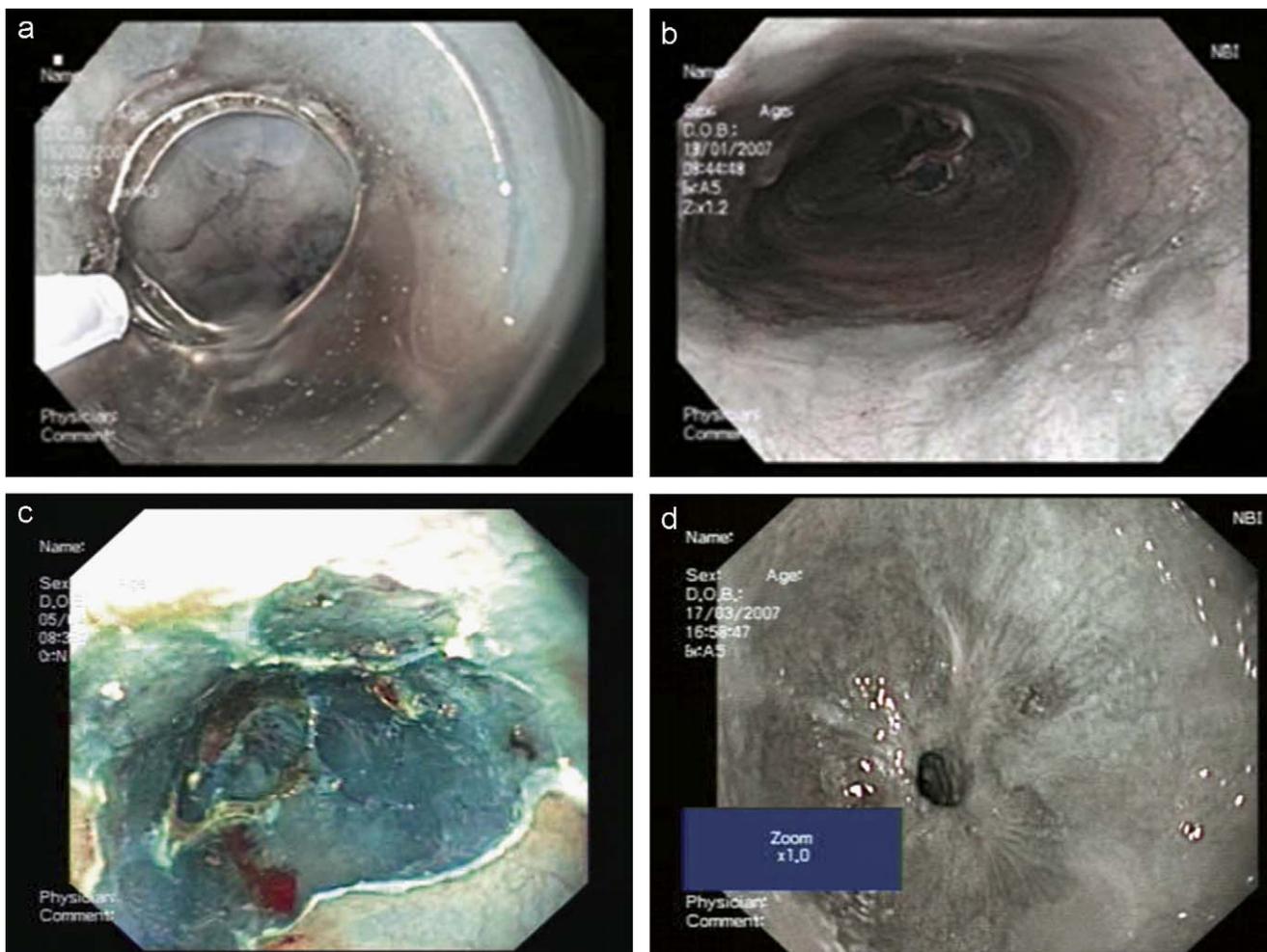


Figura 3 – Resección endoscópica circunferencial de la mucosa de Barrett. A: la alteración de la mucosa (adenocarcinoma intramucoso) antes de la resección endoscópica de la mucosa. B: resección de la lesión visible en el esófago inferior. C: la resección circunferencial completa del esófago de Barrett ya se ha realizado. D: la estenosis benigna 3 semanas después.

histológicas y celulares en el epitelio de Barrett residual tras la ablación con TFD.

La aplicación de la TFD como tratamiento adyuvante de la REM es una opción terapéutica más atractiva en el paciente con DAG y adenocarcinoma intramucoso. La REM permite la exéresis de lesiones visibles y de otras áreas sospechosas con el subsiguiente estudio histológico. Si se descarta un adenocarcinoma submucoso y la resección del adenocarcinoma intramucoso ha sido radical, entonces el epitelio de Barrett residual puede ser tratado con TFD. Un reciente estudio retrospectivo de cohortes, realizado en la Clínica Mayo, no observó diferencias en la mortalidad general entre un grupo de pacientes con DAG tratados con TFD en combinación con REM y otro grupo con DAG tratado con esofagectomía (el 9 frente al 8,5%)⁵³. La mediana de seguimiento en ambos grupos fue mayor de 5 años. La mortalidad operatoria fue del 1,4% y se halló adenocarcinoma oculto en el 12,8% de las piezas de esofagectomía. Durante el seguimiento de los pacientes tratados con TFD, 8 (6,2%) pacientes desarrollaron adenocarcinoma, 5 de los cuales eran intramucosos. Estos resultados, procedentes de un centro con una especial competencia en el tratamiento multidisciplinario de esta enfermedad, no son fácilmente extrapolables y deben ser confirmados con otros estudios prospectivos.

La ablación circunferencial y/o focal del EB mediante RF con el sistema HALO es una nueva y prometedora técnica. La ablación circunferencial inicial se realiza con un electrodo bipolar acoplado a un balón, mientras que el tratamiento secundario de la áreas residuales de Barrett se lleva a cabo con un electrodo bipolar que se incorpora al extremo del endoscopio. Datos recientes, procedentes de ensayos clínicos en los que se incluía a pacientes con EB sin displasia, con DBG o DAG, y con adenocarcinomas intramucosos tras su eliminación con REM, demuestran que la ablación con RF, en combinación o no con REM, es segura y efectiva para la erradicación de la displasia y la metaplasia intestinal⁵⁴⁻⁵⁶. Pouw et al⁵⁵ trataron con RF a 44 pacientes con EB más DBG, DAG o adenocarcinoma intramucoso. En 31 casos se realizó una REM antes de la ablación. Los autores describen, tras una media de seguimiento de 21 meses, la erradicación completa de la displasia y la metaplasia intestinal en el 98% de los casos. El punto clave cuando se compara esta técnica con la TFD es la ausencia de focos ocultos de metaplasia intestinal por debajo del nuevo epitelio escamoso^{55,56}. Asimismo, la ablación con RF preserva la funcionalidad del esófago sin causar estenosis. Se precisan estudios con un largo seguimiento para confirmar que la eliminación del EB se mantiene con el tiempo.

El papel de la cirugía

Durante muchos años la esofagectomía ha sido el tratamiento de elección en pacientes con DAG. Los argumentos esgrimidos son: el elevado riesgo de progresión de la displasia a adenocarcinoma, la resección de todo el segmento de esófago con epitelio columnar sin posibilidad de que el epitelio de Barrett y el adenocarcinoma reaparezcan en el futuro y los datos de series quirúrgicas que confirman carcinomas ocultos T1a o T1b tras la esofagectomía en hasta el 50% de los pacientes inicialmente diagnosticados de DAG⁵⁷⁻⁵⁹.

Estudios recientes han proporcionado información que podría modificar, en casos seleccionados, la indicación de la esofagectomía. Hay datos que indican que la estimación más real sobre la incidencia de adenocarcinoma en pacientes diagnosticados de DAG sería de 6,6/100 pacientes-año de seguimiento, siempre que la evaluación endoscópica sea rigurosa⁶⁰. Konda et al⁶¹ determinaron, recientemente, la prevalencia de adenocarcinomas invasivos (submucosos), con alta prevalencia de afectación ganglionar, en pacientes con DAG tratados con esofagectomía. De un total de 14 estudios analizados, sólo el 12,7% de los pacientes tenían adenocarcinoma submucoso, una prevalencia muy inferior comparada con el 40-50% que frecuentemente se describe en la literatura. La falta de un protocolo estricto en la toma de biopsias, una insuficiente inspección para la detección de mínimos cambios en la mucosa y la experiencia de los patólogos pueden influir en estos resultados. En un momento en que las técnicas endoscópicas (REM en combinación con RF o TFD), todavía experimentales, muestran resultados prometedores, la información que proporciona este estudio tiene relevancia ya que pone de manifiesto la baja prevalencia de adenocarcinomas submucosos (indicación de esofagectomía) y establece un escenario en el que la distinción entre adenocarcinoma intramucoso y adenocarcinoma invasivo es un punto crítico a la hora de plantear las distintas opciones terapéuticas con el paciente⁶¹.

Por el momento, los resultados de la esofagectomía en pacientes con DAG y adenocarcinoma precoz de Barrett deben considerarse el estándar con el que comparar otras modalidades terapéuticas. Datos de la literatura muestran una supervivencia libre de cáncer de más del 90% en los pacientes con DAG y adenocarcinoma intramucoso⁶².

Los resultados de la esofagectomía para los tumores que invaden la submucosa dependen de si hay o no afectación ganglionar. En ausencia de afectación ganglionar, la probabilidad de supervivencia a los 5 años supera el 90%, mientras que en caso de afectación ganglionar es del 40-60%. A pesar de estos excelentes resultados oncológicos, los principales inconvenientes son la morbilidad (20-45%) y la baja, pero significativa, mortalidad (1-5%) que acompañan a este procedimiento cuando se realiza en centros de excelencia.

En un esfuerzo por disminuir aún más las cifras de morbilidad y mortalidad y por igualar el nuevo reto que suponen las técnicas endoscópicas, el interés reciente se centra en el desarrollo de intervenciones quirúrgicas menos invasivas. La ausencia de afectación ganglionar y micrometástasis en pacientes con DAG y adenocarcinoma intramucoso apoyaría esta propuesta.

La primera opción consiste en una esofagectomía distal muy limitada con resección del cardias, seguida de una interposición de yeyuno para reconstruir el tránsito intestinal (operación de Merendino). Stein et al⁶³ publicaron los resultados de una serie de 70 pacientes con tumores uT1 sin afectación ganglionar tras la evaluación con ecoendoscopia a quienes se realizó esta técnica. En el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica no se observó afectación ganglionar. Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 83,4%. La evaluación de la calidad de vida no detectó reflujo gastroesofágico y se

valoró la deglución como buena-excelente en el 92% de los pacientes.

Una segunda opción para el paciente con DAG o adenocarcinoma intramucoso sin lesión endoscópica visible consiste en la esofagectomía subtotal con preservación de los nervios vagos y reconstrucción con estómago o colon. Banki et al⁶⁴, en una serie de 15 pacientes, describieron la ausencia de diarrea y una incidencia significativamente más baja de *dumping* (6,6%) en comparación con las resecciones estándar con interposición de colon o estómago (el 30 y el 60%).

Una tercera opción consiste en la esofagectomía realizada por toracoscopia y laparoscopia, seguida de tubulización gástrica y anastomosis esofagogástrica a nivel cervical. En una serie de 222 pacientes tratados con este abordaje, la mortalidad a los 30 días fue del 1,4%⁶⁵. La supervivencia a los 40 meses en un grupo de 45 pacientes con DAG fue del 96%, y en los pacientes en estadio I fue del 70%. Algunos autores cuestionan esta técnica por la falta de una linfadenectomía adecuada y el insuficiente estudio de extensión consiguiente, lo que condicionaría un mayor riesgo de recidiva. Esta preocupación se centra específicamente en los pacientes con adenocarcinoma submucoso, en los que se ha descrito recidiva en el 50% tras esofagectomía transhiatal⁶⁶.

Conclusiones

El diagnóstico y el tratamiento de la DAG y el adenocarcinoma precoz en el EB deben realizarse de forma multidisciplinaria. Para la detección óptima de estas lesiones se requiere de métodos endoscópicos de alta resolución y una experta evaluación histológica. La REM es fundamental pues mejora la valoración del estadio de estas lesiones y permite adoptar decisiones individualizadas. La detección de un adenocarcinoma submucoso es indicación de esofagectomía. En el caso del adenocarcinoma intramucoso, con mínimo riesgo de afectación ganglionar, la REM puede convertirse en una opción terapéutica de elección, siempre que la exéresis sea radical y se asuma la necesidad del tratamiento complementario del EB residual con técnicas ablativas, como la radiofrecuencia. La ablación con radiofrecuencia puede convertirse en el tratamiento de elección de la DAG siempre que se haya evaluado previamente mediante REM todas las lesiones sospechosas de adenocarcinoma.

Financiación

Este estudio se realizó con el apoyo de una Ayuda para la Investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI061376).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampliner ER. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1028-32.
2. Pera M. Columnar-lined esophagus: Epidemiology and pathophysiology. En: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut

- T, Luketich JD, Rice TW, editores. *Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery*, vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 387-94.
3. Paulson TG, Reid BJ. Focus on Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2004;6:11-6.
4. Goldblum JR. Barrett's esophagus and Barrett's-related dysplasia. *Mod Pathol*. 2003;16:316-24.
5. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett esophagus and related neoplastic precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1577-85.
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.
7. Reid B, Haggitt R, Rubin C, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1988;19:166-78.
8. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3383-7.
9. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol*. 2001; 32:368-78.
10. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, Rice TW, Rybicki LA, Richter JE, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2002;51:671-6.
11. Willis J, Riddell RH. Biology versus terminology: East meets West in surgical pathology. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:369-76.
12. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, Ten Kate FJ, Van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:703-10.
13. Lewis JT, Wang KK, Abraham SC. Muscularis mucosae duplication and the musculo-fibrous anomaly in endoscopic mucosal resections for Barrett esophagus: implications for staging of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:566-71.
14. Vieth M, Ell C, Gossner L, May A, Stolte M. Histological analysis of endoscopic resection specimens from 326 patients with Barrett's esophagus and early neoplasia. *Endoscopy*. 2004;36:776-81.
15. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopy biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40-50.
16. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, et al. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:560-8.
17. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:289-93.
18. Canto MI, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras RE, Sivak MV. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy*. 2001;33:391-400.
19. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:47-52.
20. Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, Axon AT. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:195-9.

21. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2003;362:373-4.
22. Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, Siegel LM, Garcia-Carrasquillo RJ, Rotterdam H. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:747-9.
23. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2003;52:24-7.
24. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:559-65.
25. Hoffman A, Kiesslich R, Bender A, Neurath MF, Nafe B, Herrmann G, et al. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:1-8.
26. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P, James M, Foley S, Samuel S, et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:735-42.
27. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*. 2004;9:568-77.
28. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, Ten Kate FJ, Bergman JJ. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:155-66.
29. Hamamoto Y, Endo T, Noshio K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2004;39:14-20.
30. 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.
31. Sharma P, Marcon N, Wani S, Bansal A, Mathur S, Sampliner R, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2006;38:1206-12.
32. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy*. 2005;37:929-36.
33. Kara M, DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE, Bergman J. Autofluorescence-based detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis*. 2004;22:134-41.
34. Kara MA, Bergman JJ. Autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2006;38:627-31.
35. Haringsma J, Tytgat GN, Yano H, Iishi H, Tatsuta M, Ogihara T, et al. Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasms unapparent to white light endoscopy with an evolving technology. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:642-50.
36. Messmann H, Knüchel R, Bäumler W, Holstege A, Schölmerich J. Endoscopic fluorescence detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus, ulcerative colitis, or adenomatous polyps after 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitization. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:97-101.
37. 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.
38. Kara MA, Peters FP, Fockens P, Ten Kate FJ, Bergman JJ. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:176-85.
39. Curvers W, Baak L, Kiesslich R, Van Oijen A, Rabenstein T, Ragnunath K, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008;134:670-9.
40. Curvers WL, Singh R, Song LM, Wolfsen HC, Ragnunath K, Wang K, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut*. 2008;57:167-72.
41. Conio M, Ponchon T, Bianchi S, Filiberti R. Endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:653-63.
42. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:824-9.
43. Conio M, Repici A, Cestari R, Bianchi S, Lapertosa G, Missale G, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6650-5.
44. Mino-Kenudson M, Brugge WR, Puricelli WP, Nakatsuka LN, Nishioka NS, Zukerberg LR, et al. Management of superficial Barrett's epithelium-related neoplasms by endoscopic mucosal resection: clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Gastroenterol*. 2005;29:680-6.
45. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1085-91.
46. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. 2007;65:3-10.
47. Conio M, Sorbi D, Batts KP, Gostout CJ. Endoscopic circumferential esophageal mucosectomy in a porcine model: an assessment of technical feasibility, safety, and outcome. *Endoscopy*. 2001;33:791-4.
48. Giovannini M, Bories E, Pesenti C, Moutardier V, Monges G, Danisi C, et al. Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high-grade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients. *Endoscopy*. 2004;36:782-7.
49. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, Ten Kate FJ, Krishnadath KK, Van Lanschot JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1449-57.
50. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, Brand B, Groth S, Mendoza G, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:854-9.
51. Soehendra N, Seewald S, Groth S, Omar S, Seitz U, Zhong Y, et al. Use of modified multiband ligator facilitates circumferential EMR in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc*. 2006;63:847-52.
52. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al. 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.

53. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007;132:1226-33.
54. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, Fleischer DE, Shaheen NJ, Lightdale CJ, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a US Multi-center Registry. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:35-40.
55. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Van Gulik TM, Krishnadath KK, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1627-36.
56. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:185-95.
57. Munitz V, Martinez de Haro LF, Ortiz MA, Ruiz de Angulo D, Molina J, Bermejo J, et al. [Surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus]. *Cir Esp*. 2007;82:214-8.
58. Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: An indication for esophagectomy?. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:199-204.
59. Rice TW, Zuccaro Jr G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EH, Goldblum JR. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:787-92.
60. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:394-8.
61. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, Hart JA, Lin S, Naylor K, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated?. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:159-64.
62. Rice TW. Pro: esophagectomy is the treatment of choice for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2177-9.
63. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2000;232:733-42.
64. 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.
65. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003;238:486-94.
66. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, Ten Kate FJ, Bergman JJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch*. 2005;446:497-504.
67. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, Aalders MC, Ten Kate FJ, Bultje BC, et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:506-14.
68. Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:682-8.
69. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:328-32.
70. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2000;118:670-7.
71. Vieth M, Stolte M. Pathology of early upper GI cancers. *Best Pract Res*. 2005;19:857-69.