

## CIRUGÍA AL DÍA

# Displasia de alto grado en el esófago de Barrett. Parte II: Alternativas de tratamiento\* Barrett's esophagus, high-grade dysplasia. Part II: Long-term management

Drs. PATRICIO BURDILES P.<sup>1</sup>, ATTILA CSENDES J.<sup>1</sup>, ÍTALO BRAGHETTO M.<sup>1</sup>,  
OWEN KORN B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía. Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

### INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) es una de las alteraciones más misteriosas y fascinantes dentro del amplio espectro de enfermedades que interesan tanto a gastroenterólogos como a cirujanos dedicados a las enfermedades del aparato digestivo superior. Desde el punto de vista del conocimiento sistematizado de la Medicina, su historia es relativamente breve (conocido desde 1950), su comprensión ha sido confusa, la intimidad de sus características aún se muestra esquiva para los investigadores, sus definiciones han sido lentamente consensuadas<sup>1</sup> y su tratamiento es aún materia de un rico y dinámico debate entre los diversos grupos de especialistas. En la segunda parte de esta revisión hemos querido mostrar el estado actual de este último punto, las alternativas y estrategias de terapia para esta condición, cada vez más diagnosticada por los endoscopistas y cada vez más conocida por nuestros pacientes, lo que presenta un desafío y una obligación para el mundo médico.

### Evolución natural y vigilancia de la displasia de alto grado

El esófago de Barrett es reconocido actualmente como una enfermedad adquirida que se ca-

racteriza por la aparición de metaplasia intestinal en el esófago distal, secundaria a reflujo gastroesofágico (RGE) crónico y que puede progresar a adenocarcinoma siguiendo una reconocida secuencia de displasia de bajo grado (DBG), luego displasia de alto grado (DAG) y finalmente carcinoma invasor<sup>2</sup>. Una de las interrogantes más candentes en esta enfermedad es cuantificar el riesgo de la displasia de alto grado de progresar a adenocarcinoma. Las controversias en esta materia derivan de varios aspectos críticos para una mejor comprensión de esta enfermedad. En primer término está el hecho de lo azaroso que puede resultar el muestreo biopsico dada la distribución heterogénea (en mosaico) de las distintas fases de la metaplasia y displasia en un mismo paciente<sup>3,4</sup>. En segundo término está la posibilidad de extirpar con la biopsia los focos microscópicos de DAG<sup>5</sup>. En tercer término y quizás el más importante, es el hecho de la variabilidad de diagnóstico entre patólogos expertos para diferenciar entre cambios inflamatorios, DBG, DAG y adenocarcinoma, y que puede llegar en el mejor de los casos a 90% de concordancia pero deja un preocupante 10% de incertidumbre en un aspecto que requiere gran precisión en las definiciones para definir las conductas de manejo<sup>6</sup>.

Aun bajo estas consideraciones, el análisis de las escasas publicaciones a la fecha ha permitido

\*Recibido el 2 de Febrero de 2007 y aceptado el 30 de Marzo de 2007.

Correspondencia: Dr. Patricio Burdiles P.

Santos Dumont 999. Santiago, Chile.

Fax: 7327245

e-mail: pburdiles@redclinicauchile.cl

conocer el rango de probabilidades de quiescencia o de progresión de la DAG a adenocarcinoma. En la Tabla 1 se muestra varias series prospectivas de seguimiento en pacientes con DAG<sup>7-12</sup>. Es muy importante que la progresión a cáncer (16% hasta 67%) pueda estar influenciada por los diferentes protocolos en la cantidad de biopsias, diversidad en los criterios de diagnóstico histológico, tiempo de seguimiento, etc. Hay cierto consenso en que una gran proporción de (sino todos) los casos de progresión "rápida" a adenocarcinoma (menos de 1 año), se trata en realidad de cánceres pequeños no diagnosticados en el estudio endoscópico inicial por lo azaroso en la toma de biopsias y subcategorizados como DAG<sup>11</sup>. También se ha planteado que una sobre-categorización (DAG en casos que son DBG) podría explicar la baja tasa de cáncer (16%) en el grupo de Schnell<sup>9</sup>. Se ha sugerido que para disminuir esta variabilidad, es necesario cumplir con rigurosos requisitos en el diagnóstico de DAG<sup>13,14</sup>:

- ausencia de lesión macroscópica sugerente de cáncer a la endoscopia,
- muestreo de biopsias según protocolo de Seattle<sup>13</sup>,
- hallazgos histológicos inequívocos de DAG,
- segunda serie de biopsias en centro especializado,
- segunda opinión por patólogo experto.

Es oportuno recordar que en todas estas series, los pacientes han sido tratados enérgicamente con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en forma continuada por lo menos un año y en altas dosis por lo que esta evolución es bajo condiciones de hipo o aclorhidria, por lo que no es posible conocer el riesgo de progresión a cáncer en pacientes sin tratamiento médico. Es de gran interés destacar que en el estudio de Overholt<sup>12</sup>, de los pacientes con DAG y terapia de omeprazole continuada, un 39% mostró desaparición de la DAG a dos años de seguimiento, lo que habla de lo dinámica, poco

conocida y escasamente predecible que es esta etapa del esófago de Barrett.

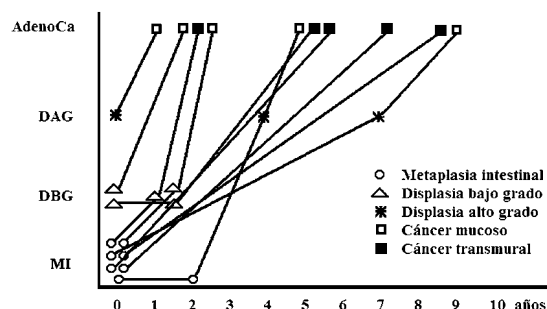
En Chile, nuestro grupo<sup>15</sup> publicó una experiencia de seguimiento endoscópico-histológico de una serie de pacientes con esófago de Barrett que llegaron al adenocarcinoma, en donde se constató que 3 DAG y 2 DBG seguidos anualmente progresaron a cáncer mucoso en 12 a 24 meses. Estos cinco pacientes fueron sometidos a esofagectomía y está vivos sin evidencias de recurrencia a más de 4 años. De 5 casos diagnosticados en etapa de cáncer transmural (T3), cuatro pacientes estaban asintomáticos por uso de IBP y concurren a control al aparecer disfagia como nuevo síntoma, sólo después de 5-7 años de haberse diagnosticado la metaplasia intestinal. El caso restante pasó en un año de DBG a cáncer T3 por lo que probablemente hubo una subcategorización por muestreo biopsico (Figura 1). A pesar de esofagectomía radical, ninguno de estos pacientes sobrevivió más de tres años. Nuestro reporte confirma algunos conceptos; primero, que los pacientes con Barrett deben quedar sujetos a un riguroso y protocolizado plan de control periódico anual, como lo demuestran los cinco casos de cáncer diagnosticados en etapa precoz y curados; segundo, el hecho de hacerse asintomáticos no significa que la enfermedad ha cesado y una razón esgrimida por los pacientes con cáncer avanzado para no concurrir a control es que por estar sin molestias no creyeron necesario nuevos controles.

Uno aspecto controversial es si la displasia se encuentra en menos de 5 criptas glandulares o en una sola pieza de biopsia (displasia focal) versus si se encuentra en más de 5 criptas o en dos o más muestras de biopsia (displasia difusa) pues el riesgo de progresión a cáncer al menos se duplica en el último subgrupo<sup>7,10,12</sup>.

Algunos investigadores proponen que un riguroso protocolo de biopsias cada 3 ó 6 meses permite

**Tabla 1**  
**EVOLUCIÓN NATURAL DE LA DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT**  
**RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO/HISTOLÓGICO EN PACIENTES CON DISPLASIA**  
**DE ALTO GRADO (DAG)**

| Autor (n)                           | DAG Seguimiento | Tiempo n | Cáncer (%) | Detectados primer año |
|-------------------------------------|-----------------|----------|------------|-----------------------|
| Weston A <sup>(7)</sup>             | 15              | 17-35 m  | 4 (27)     | 0                     |
| Reid BJ <sup>(8)</sup>              | 110             | 23 m     | 32 (29)    | 12                    |
| Schnell TG <sup>(9)</sup>           | 75              | 7 años   | 12 (16)    | 4                     |
| Buttar NS. (focal) <sup>(10)</sup>  | 24              | 41 m     | 4 (17)     | 2                     |
| Buttar NS. (difuso) <sup>(10)</sup> | 42              | 23 m     | 28 (67)    | 17                    |
| Montgomery E <sup>(11)</sup>        | 33              | 8 m      | 20 (61)    | 20                    |
| Overholt BF <sup>(12)</sup>         | 70              | 24 m     | 20 (28)    | ?                     |



AdenoCa: Adenocarcinoma.  
DAG: Displasia de alto grado.  
DBG: Displasia de bajo grado.  
MI: Metaplasia intestinal.

Figura 1. Evolución histológica en 10 pacientes con esófago de Barrett que desarrollaron adenocarcinoma. Seguimiento en 10 años.

detectar con gran seguridad la progresión a cáncer en etapa precoz. Reid<sup>8</sup> demostró que con biopsias cada 1 cm en los 4 cuadrantes pudo detectar el 100% de 48 adenocarcinomas y en un modelo hipotético demostraron que con biopsias cada 2 cm sólo habrían diagnosticado el 71% de los cánceres. Además reveló que sólo en 39% de los casos con diagnóstico de cáncer por biopsia endoscópica se demostró neoplasia en la pieza de esofagectomía, atribuyendo que son focos cancerosos pequeños y que pueden ser curados de esta forma. En un interesante estudio recientemente publicado por investigadores de Harvard<sup>16</sup>, al conocer las ventajas y desventajas de cada método, las preferencias de pacientes con esófago de Barrett se inclinan significativamente por la vigilancia endoscópica (70%) *versus* esofagectomía (15%) o ablación endoscópica (15%).

Se puede esquematizar la evolución natural de la DAG diciendo que hay probabilidades de que ocurra alguno de los siguientes hechos:

- regresión a metaplasia sin displasia (muy raro),
- regresión a DBG (poco frecuente),
- quiescencia (se mantiene como DAG),
- cáncer no visible y no biopsiado a la endoscopia ("pseudo-progresión precoz o rápida"),
- progresión a cáncer (progresión verdadera) alrededor de 25% a 60%.

Un plan de control cada 3 meses con endoscopia y biopsias según protocolo de Seattle<sup>13</sup> es una alternativa factible siempre que se cuente con equipo de especialistas expertos y dedicados al tema, endoscopistas con el grado de compromiso necesario para tomar un número importante de biopsias, patólogos experimentados en estos análisis y con la perseverancia para analizar un número importan-

te de muestras y finalmente, pacientes disciplinados, bien informados (y que sean capaces de enfrentar con serenidad y madurez la incertidumbre del riesgo de progresión a adenocarcinoma) y que puedan asumir el costo económico de dicho manejo, dado que bajo estas circunstancias, la detección de cáncer se puede hacer en etapas precoces y por lo tanto, altamente susceptibles de curación<sup>8,15</sup>.

## Terapias de ablación mucosa en displasia de alto grado

Desde un punto de vista conceptual, la enfermedad metaplásica en el Barrett afecta sólo la mucosa y por lo tanto, parece razonable extirpar, destruir o eliminar sólo el epitelio afectado, mientras paralelamente se inducen las condiciones (aclorhidria mediante IBP o cirugía antirreflujo) para una re-epitelización normal de epitelio escamoso. Dada la experiencia acumulada en terapias ablativas en el manejo del esófago de Barrett con y sin displasia, se han reportado algunas experiencias con distintos métodos de ablación endoscópica en DAG.

### 1. Terapia fotodinámica

Llamada también "fotoquimioterapia", la terapia fotodinámica (TFD) ha surgido como una atractiva terapia para el esófago de Barrett, la displasia en Barrett y adenocarcinoma precoz en Barrett, especialmente en pacientes con contraindicaciones para esofagectomía<sup>17</sup>. La técnica requiere de la administración de una sustancia que actúa como fotosensibilizador del tejido (en especial de aquel displásico), sustancia que es activada por una señal luminosa específica vía endoscópica. Una vez activado el fotosensibilizador, transfiere la energía a las moléculas de oxígeno adyacentes las que se tornan tóxicas causando la necrosis tisular. Existiendo varios tipos de fotosensibilizadores, actualmente en clínica se utilizan dos formas: el Porfímero de Sodio que se administra vía intravenosa y esta autorizado por la FDA para su uso en Estados Unidos de Norteamérica, y el Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA) que se administra por vía oral y que es más popular en Europa. El primero tiene mayor penetración y permite mayor destrucción tisular, pero por lo mismo se asocia a mayor tasa de estenosis severas. La activación luminosa se efectúa por vía endoscópica a través de una emisión láser de 2 watts con una longitud de onda de 630 nm, que se realiza 48 horas después de administrado el fotosensibilizador, en dosis proporcional al largo del epitelio metaplásico (200 J/cm). Los pacientes deben que-

dar con restricción absoluta de exponerse a la luz solar por 30 a 90 días, puesto que se puede producir severas quemaduras cutáneas. Además, en las primeras dos semanas son frecuentes la odinofagia, dolor retroesternal, arritmias y fiebre, todas complicaciones que son autolimitadas. La estenosis cicatricial del esófago tratado, aún con necesidad de dilataciones endoscópicas periódicas, puede llegar a afectar al 30% de los pacientes<sup>18</sup>.

La Tabla 2 resume los resultados de series seleccionadas de TFD en DAG<sup>9,12,19-23</sup>. En tres series el tratamiento ha mostrado ser completamente exitoso en eliminar la DAG y sin aparición de cáncer a 6-44 meses de seguimiento. Sin embargo, en las series con mayor número de casos la tasa de eliminación de DAG es alrededor de 80-90% y la aparición de adenocarcinoma ocurrió entre 4% y 13% después de 6-55 meses de seguimiento. De interés es la única serie prospectiva y aleatorizada de Overholt<sup>12</sup> en que se comprobó la significativa reducción de riesgo de adenocarcinoma después de TFD + IBP (13%) comparado con el grupo control ("evolución natural") tratado sólo con IBP (28%).

Se han reportado casos de progresión o aparición de adenocarcinoma esofágico después de ablación exitosa, aún cuando se ha observado la completa re-epitelización con epitelio escamoso y se debería a que la mucosa displásica queda "enterrada o sepultada" (pero no muerta) bajo esta seudo epitelización escamosa<sup>17,24,25</sup>.

A la luz de las evidencias disponibles, la TFD (especialmente con el uso de porfímero de sodio) aparece como una alternativa muy atractiva, ambulatoria o con hospitalización abreviada, costo-efectiva, con alto grado de satisfacción de los pacientes, de casi nula mortalidad y muy eficaz para eliminar el epitelio alterado en casos de DAG y cáncer mucoso esofágico, más aún en pacientes con contraindicación de cirugía o en aquellos que

no desean correr los riesgos de una esofagectomía<sup>18,26</sup>.

Algunos centros han usado terapias de ablación combinadas (TFD + ablación térmica con láser) pero sus resultados preliminares no difieren de la TFD sola, cuyo futuro es promisorio en la medida que se cuente con fotosensibilizadores más específicos del epitelio displásico que permitan la destrucción selectiva de éste, sin las limitaciones de resguardo de la luz solar (vida normal) y sin efectos colaterales como la dolorosa esofagitis y las estenosis fibrosas del esófago distal<sup>26</sup>.

## 2. Terapias de ablación térmica

Comprenden variadas técnicas que utilizan finalmente la destrucción mucosa por aplicación de energía calórica directa, a través de la vía endoscópica.

### a) Electrocoagulación multipolar

Se usa un cateter y electrodo especial por el canal de trabajo del endoscopio, lo que permite coagular aplicando 15-20 Watts de electricidad a una gran área de superficie sin dificultad. En una sola sesión se puede coagular hasta 6 cm de epitelio de Barrett. Esta terapia está ampliamente disponible y se ha usado siempre en concomitancia con terapia médica continuada con IBP. Sus efectos colaterales son odinofagia y disfagia precoz, dolor retroesternal y rara vez estenosis esofágica. Se ha reportado su uso en cerca de 300 pacientes con Barrett<sup>27</sup>, con alrededor de 80% de re-epitelización escamosa. No hay trabajos publicados en DAG.

### b) Coagulación por argón plasma (CAP)

Es una técnica ampliamente disponible de bajo costo operacional, fácil de usar en manos de

Tabla 2

### RESULTADOS DE LA ABLACIÓN MUCOSA POR TERAPIA FOTODINÁMICA EN PACIENTES CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT

| Autor (n)                     | DAG Seguimiento | Tiempo DAG | Eliminación n | Cáncer (%) |
|-------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|
| Barr H <sup>(19)</sup>        | 5               | 26-44 m    | 100%          | 0          |
| Gossner L <sup>(20)</sup>     | 10              | 6 m        | 100%          | 0          |
| Overholt BF <sup>(21)</sup>   | 73              | 19 m       | 88%           | 3 (4%)     |
| Schnell TG <sup>(9)</sup>     | 208             | 6 m        | 80%           | 19 (9%)    |
| Krishnadath K <sup>(22)</sup> | 56              | 46 m       | 100%          | 3 (5%)     |
| Wolfsen HG <sup>(23)</sup>    | 34              | 19 m       | 100%          | 0          |
| Overholt BF <sup>(12)</sup>   | 104             | 25-55 m    | 77%           | 14 (13%)   |

endoscopistas expertos, efectiva y segura, que permite tratar grandes áreas de superficie. Consiste en un electrodo monopolar de alta frecuencia que no entra en contacto con el tejido y que entrega la energía eléctrica a través de plasma ionizado de gas argón, induciendo la coagulación de la superficie tisular en una profundidad entre 1 y 3 mm<sup>28</sup>.

Se ha utilizado ampliamente en Barrett sin displasia o con DBG, pero sólo hay 4 reportes (29-32) en Barrett con DAG (Tabla 3). Su tasa de eliminación del epitelio metaplásico es muy promisoria, pero lo pequeño de las series y el corto período de seguimiento, obligan a calificar con cautela estos resultados.

### c) Ablación por láser

Se han descrito tres tipos para uso clínico en gastroenterología. El argón laser, el Nd:YAG laser y el KTP:YAG laser. La profundidad de penetración de esta luz depende de su longitud de onda y de la propiedad de absorción óptica del tejido<sup>33</sup>. Se han publicado tres estudios<sup>34-36</sup> de resección endoscópica de lesiones en DAG, seguidas de aplicación de laser para eliminar el epitelio metaplásico con intervalos de 8 a 12 semanas. Sus resultados se resumen en la Tabla 4. Se ha utilizado también con éxito para tratar algunos carcinomas mucosos, cuando se ha demostrado el compromiso mucoso y la ausencia de linfonodos sospechosos<sup>33</sup> y se requieren hasta 6 sesiones para conseguir el reemplazo epitelial completo. Las complicaciones son menores y transitorias como odinofagia (30%), disfagia (16%) y dolor retroesternal (20%)<sup>33,36</sup>. La escasa casuística de cada grupo hace necesaria una mayor experiencia y mayor tiempo de seguimiento para evaluar sólidamente su rol en esta enfermedad, no obstante parece ser una alternativa promisoriosa en casos no quirúrgicos.

### 3. Mucosectomía endoscópica

La experiencia en extirpación de pequeñas lesiones solevantadas del tubo digestivo ha permitido diseñar protocolos de investigación para otras con-

**Tabla 3**  
**RESULTADOS DE ABLACIÓN MUCOSA POR COAGULACIÓN POR ARGÓN PLASMA EN PACIENTES CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT**

| Autor (n)                        | DAG<br>DAG | Eliminación<br>n | Recurrencia<br>(%) |
|----------------------------------|------------|------------------|--------------------|
| Byrne JP. <sup>(29)</sup>        | 3          | 100%             | 0                  |
| Pereira-Lima JC. <sup>(30)</sup> | 1          | 100%             | 0                  |
| Morris CD. <sup>(31)</sup>       | 9          | 100%             | 0                  |
| Van Laethem JL <sup>(32)</sup>   | 7+3Tis     | 80%              | 20%                |

diciones, entre ellas, el esófago de Barrett. Se utilizan las técnicas de inyección submucosa de soluciones para solevantar el área a resecar y la técnica de succión y corte que permite resecar zonas más extensas. Su gran ventaja sobre las otras técnicas de TFD y de ablación térmica es que permite la evaluación histológica en la periferia y en profundidad, permitiendo una mejor etapificación de la lesión epitelial (en alrededor de 50% de los casos de DAG se confirma adenocarcinoma mucoso) y planificar así la mejor terapia para cada caso. Se ha descrito que con esta técnica se puede remover la totalidad del epitelio metaplásico y de este modo una proporción cercana a la mitad de los pacientes han sido reclasificados. Es necesaria la etapificación previa mediante ultrasonido endoscópico para seleccionar los casos de enfermedad intramucosa. Las complicaciones más frecuentes han sido la hemorragia (10%) que se puede controlar por la misma vía endoscópica y la estenosis (30%) que necesita 1-2 dilataciones<sup>37</sup>.

En la Tabla 5 se muestra los resultados de 4 series publicadas<sup>38-41</sup> con esta técnica en DAG. Sus resultados preliminares han permitido observar que en 95% de los casos se logra eliminar el epitelio displásico y que las neoplasias mucosas (T1) que miden menos de 20 mm y que histológicamente corresponden a adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados tienen hasta 97% de control de la enfermedad<sup>41</sup>.

**Tabla 4**  
**RESULTADOS DE ABLACIÓN MUCOSA POR LASER EN PACIENTES CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT**

| Autor (n)                 | DAG escamoso | Reemplazo subescamoso | Barrett oculto     |
|---------------------------|--------------|-----------------------|--------------------|
| Gossner L <sup>(34)</sup> | 4            | 100 %                 | 1 MI sin displasia |
| Sharma P <sup>(35)</sup>  | 8            | 50 %                  | 3 DBG 1 DAG        |
| Weston AP <sup>(36)</sup> | 10           | 90 %                  | 1 DBG              |

**Tabla 5**  
**RESULTADOS DE ABLACIÓN MUCOSA POR**  
**MUCOSECTOMÍA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES**  
**CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO**  
**DE BARRETT**

| Autor (n)                   | DAG<br>DAG | Eliminación<br>n | Recurrencia<br>(%) |
|-----------------------------|------------|------------------|--------------------|
| Seewald S(38)               | 3          | 100%             | 0                  |
| May A <sup>(39)</sup>       | 7          | 100%             | ?                  |
| Nijhawan PK <sup>(40)</sup> | 5          | 100%             | 0                  |
| Ell C <sup>(41)</sup>       | 3          | 100%             | 0                  |

Se ha usado combinación de terapias (mucosectomía endoscópica + TFD o Láser) especialmente en casos de DAG multifocal o en carcinoma intramucoso, con excelente resultado en el corto plazo<sup>42</sup>. Sólo la evaluación de mayor número de pacientes tratados y seguidos por más tiempo aportará el nivel de evidencia esperado para estas modalidades de manejo no quirúrgico.

Cualquiera sea el método de manejo no quirúrgico, debe estar incluido en protocolos de estudio, en grupos debidamente entrenados, con experiencia y dedicación a esta enfermedad, debe ser elegido con plena información de todas las opciones adecuadas a cada caso y consentimiento del paciente, debe comunicarse las ventajas y desventajas de cada alternativa, se debe considerar el eventual uso de bio-marcadores de progresión para seleccionar subgrupos de riesgo y sobre todo se debe lograr la adhesión del paciente a una estrategia de control periódico que asegure el éxito del tratamiento, o bien acepte la persistencia/recurrencia de la enfermedad Barrett o en último término, el diagnóstico precoz de la aparición de adenocarcinoma.

#### **Esofagectomía en displasia de alto grado**

La esofagectomía ha sido propuesta por algunos grupos como el estándar de tratamiento de la displasia de alto grado en pacientes con buena reserva funcional, ya que asegura la extirpación de todo el segmento metaplásico y displásico y evita la persistencia –recurrencia– progresión de la enfermedad. Sin embargo hay consideraciones relevantes para esta cirugía y que son materia de controversia para los grupos de especialistas y que muchas veces enfrentan a médicos y pacientes al dilema de decidir el manejo más adecuado a cada caso en particular. Primero, es un procedimiento de riesgo (mortalidad que varía entre 2% en los mejores centros y más de 15%-20% en centros de bajo

volúmen operatorio). Segundo, tiene alta proporción de complicaciones severas (30%-50%) que incluye morbilidad respiratoria grave, sepsis mediastínica, dehiscencia de anastomosis y fístula esófago-cervical, etc. Tercero, hay un evidente deterioro de la calidad de vida del paciente operado, que dice relación con disfagia por estenosis, saciedad precoz, meteorismo, diarreas, etc. Cuarto, se considera excesiva cirugía para una enfermedad que tiene la posibilidad de ser vigilada o tratada por métodos menos agresivos. Quinto, que no todos los pacientes con DAG desarrollarán adenocarcinoma invasor y que por lo tanto, se estaría haciendo cirugía demasiado agresiva a pacientes que nunca van a hacer cáncer. Sexto, que los pacientes con DAG apropiadamente controlados pueden ser oportunamente diagnosticados si progresan a cáncer y que éste siempre estará en etapas precoces y por lo tanto la cirugía sólo estaría indicada en los casos de cáncer diagnosticado durante la vigilancia. Sin embargo, estas atendibles consideraciones deben hacerse fundamentadas en la experiencia publicada por algunos grupos.

En la Tabla 6 se aprecia los resultados de varias series seleccionadas<sup>13,43-49</sup> en la etapificación final de pacientes con DAG que fueron estudiados apropiadamente por biopsias endoscópicas en protocolos de seguimiento y sometidos a esofagectomía. Se observa que la tasa de cáncer encontrado en el estudio detallado del esófago resecao fue menos de 50% y en promedio fue de 31% (58 de 187 casos resecaos). Es importante destacar los resultados del grupo de Seattle<sup>13</sup>, que constituye un referente de primer nivel en cuanto a la calidad y rigurosidad de sus protocolos de estudio endoscópico y biopsico, en que no hubo casos de adenocarcinoma en los casos diagnosticados como DAG. En 4 de las 10 series, se reportó mortalidad debida a la cirugía, en tres de ellas bajo 10%. Hubo morbilidad severa en alrededor del 20%, pacientes con prolongadas estadías hospitalarias, reoperaciones, ventilación mecánica prolongada, un caso en quien fue necesaria una laringectomía por parálisis cordal definitiva y aspiraciones graves, etc. La cantidad y gravedad de las complicaciones no difieren de cualquier serie de esofagectomía por cáncer.

La mayoría de los cánceres fueron encontrados en etapa mucosa y sin compromiso linfonodal. En la serie de Heitmiller<sup>45</sup> se resume dos periodos: en el primero (1982-1994) se encontró 13 adenocarcinomas en 30 pacientes con DAG (43%) y en este subgrupo se encontró algunos casos de cáncer submucoso y aún transmural con compromiso de linfonodos vecinos, pero el autor reconoce la

**Tabla 6**  
**RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE ESOFAGECTOMÍA EN PACIENTES CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT GRUPOS QUE REPORTAN PROTOCOLOS ESTANDARIZADOS DE BIOPSIAS PREOPERATORIAS**

| Autor                         | Preop | DAG |      | Cáncer |       | Mortalidad operatoria |    |    |    |    |
|-------------------------------|-------|-----|------|--------|-------|-----------------------|----|----|----|----|
|                               |       | n   | (%)  | n      | (%)   | T1                    | T2 | T3 | N1 | N2 |
| Altorki NK <sup>(43)</sup>    | 8     | 3   | (38) | 0      | –     | 2                     | 1  | 0  | 0  | 0  |
| Levine DS <sup>(13)</sup>     | 7     | 0   | –    | –      | –     | –                     | –  | –  | –  | –  |
| Rice TW <sup>(44)</sup>       | 16    | 6   | (38) | 1      | (6,2) | 6                     | –  | –  | –  | –  |
| Wright TA <sup>(45)</sup>     | 15    | 7   | (47) | 0      | –     | 6                     | –  | –  | –  | –  |
| Peters JH <sup>(46)</sup>     | 15    | 7   | (47) | 0      | –     | 6                     | 1  | 0  | 0  | 0  |
| Cameron AJ <sup>(4)</sup>     | 19    | 2   | (10) | 0      | –     | –                     | –  | –  | –  | –  |
| Falk GW <sup>(47)</sup>       | 28    | 10  | (36) | 1      | (4)   | 10                    | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Zaninotto G <sup>(48)</sup>   | 15    | 5   | (33) | 0      | –     | 5                     | –  | –  | –  | –  |
| Heitmiller RF <sup>(49)</sup> | 60    | 18  | (30) | 1      | (2)   | 12                    | 3  | 3  | 13 | 5  |

dudosa calidad del estudio endoscópico e histológico preoperatorio de aquella serie. En un segundo periodo (1994-2001) en que el seguimiento fue mucho más riguroso, se encontró 5 casos de cáncer en 30 pacientes con DAG (16,7%), todos ellos en etapa I (T1,N0) curados con la cirugía. Este reporte pone énfasis en que un protocolo de seguimiento estandarizado permite una detección oportuna de cáncer en etapa precoz.

Es muy importante señalar que en otros trabajos publicados (50-56) que se resumen en la Tabla 7, no se hace referencia explícita a la modalidad ni detalle del estudio biopsico preoperatorio o son retrospectivos en el análisis de esofagectomías por otros cánceres, en los cuales los casos fueron derivados con el diagnóstico de DAG e inmediatamente resecaados. Por estas razones su calidad para este análisis ha sido cuestionada, por lo que resultan de menos valor como buena evidencia para sacar conclusiones acertadas. En otras palabras, en opinión de muchos, un apropiado estudio de biopsias endoscópicas podría haber clasificado a muchos de esos pacientes como portadores de cáncer antes de ser sometidos a cirugía. En estas series, de 104 casos reportados como DAG preoperatorio sometidos a esofagectomía, se encontró 56 adenocarcinomas (54%), es decir casi el doble que en las series con una apropiada metodología de vigilancia endoscópica, biopsias protocolizadas, estudios seriados, segunda opinión de patólogo experto, etc.

Recientemente el grupo de Siewert y Stein<sup>57</sup> han propuesto una cirugía menos “agresiva” para este tipo de enfermedad en particular, que consiste en la extirpación de la zona cardial y del esófago distal, con disección linfonodal regional y reconstitución del tránsito con un segmento de colon inter-

**Tabla 7**  
**PREVALENCIA DE ADENOCARCINOMA INVASOR DE ESÓFAGO EN PACIENTES CON DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT SOMETIDOS A ESOFAGECTOMÍA. GRUPOS QUE NO REPORTAN PROTOCOLOS DE BIOPSIAS PREOPERATORIAS ESTANDARIZADOS**

| Autor                       | DAG   |    | Cáncer |
|-----------------------------|-------|----|--------|
|                             | Preop | n  | (%)    |
| Skinner DB <sup>(50)</sup>  | 3     | 2  | (67)   |
| Hamilton SR <sup>(51)</sup> | 5     | 3  | (60)   |
| Schnell T <sup>(52)</sup>   | 43    | 21 | (49)   |
| Pera M <sup>(53)</sup>      | 18    | 9  | (50)   |
| Streitz JM <sup>(54)</sup>  | 9     | 2  | (22)   |
| Edwards MJ <sup>(55)</sup>  | 11    | 8  | (73)   |
| Ferguson MK <sup>(56)</sup> | 15    | 11 | (73)   |

puesto (operación de Merendino), con el argumento que la mayoría de los casos no tienen cáncer y los que tienen neoplasia, ésta es precoz. Sus resultados inmediatos son buenos en términos de riesgo, eficacia y funcionalidad, pero aún existe la interrogante si se frena la progresión MDA o los pacientes pueden volver a desarrollar la secuencia del RGE: aparición de metaplasia –displasia– cáncer en el largo plazo en el esófago remanente.

La cirugía resectiva en pacientes con esófago de Barrett y DAG tiene la gran e insuperable ventaja de garantizar la eliminación completa del epitelio metaplásico o displásico en riesgo, impedir la recurrencia de esta condición y de curar el cáncer en etapa precoz. Sin embargo, el costo de esta garantía es el riesgo de mortalidad-morbilidad postoperatoria y de una potencialmente deteriorada calidad de vida.

### RESUMEN

El paciente con RGE que desarrolla metaplasia intestinal (esófago de Barrett) y displasia de alto grado está en riesgo de desarrollar adenocarcinoma invasor. En esta circunstancia, el paciente y el equipo de salud se enfrentan a decisiones críticas de manejo.

En primer término, es necesario recomendar duda ante este diagnóstico. Una estrategia inmediata debe ser la revisión del estudio histológico por un patólogo experimentado; el paciente debe comenzar una enérgica terapia con altas dosis de IBP por 2-3 meses ya que de este modo se elimina toda distorsión histológica producida por la inflamación secundaria al RGE; luego se repetirá el estudio por un endoscopista experimentado que tomará biopsias en los cuatro cuadrantes cada 1-2 cm de epitelio columnar y en toda área alterada a la visión endoscópica (erosiones, sollevamientos, irregularidades, etc). Las nuevas biopsias serán estudiadas por un equipo de patólogos con experiencia y dedicación en el tema. Con esta estrategia, una proporción de pacientes puede ser correctamente reclasificado como portadores de epitelio columnar sin metaplasia intestinal, otros se categorizarán como Barrett sin displasia, otros con Barrett y displasia de bajo grado, algunos con Barrett y displasia de alto grado y unos pocos con adenocarcinoma. Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer mediante esta secuencia, el paciente deberá ser considerado para esofagectomía radical como primera alternativa, salvo contraindicación o rechazo del

sujeto. Los pacientes cuyo diagnóstico sea DAG, deben ser tratados por equipos con experiencia, que ojalá participen en protocolos de manejo sistematizado y/o en protocolos de investigación. La mayoría de las decisiones a tomar no son fáciles ni se encuentran completamente avaladas por la evidencia bio-médica actual. El paciente deberá entender las características dinámicas de su enfermedad y conocer del riesgo de progresión a cáncer. Deberá evaluarse condiciones individuales del sujeto como su edad, desempeño funcional (Karnovski), longitud del Barrett, intereses personales, perspectiva vital, su habilidad de tolerar la incertidumbre en un programa de vigilancia, etc.

Para pacientes con Barrett largo y con larga expectativa de vida, buen desempeño funcional y capacidad física y psíquica de tolerar la cirugía, debe considerarse la extirpación quirúrgica mediante la esofagectomía o la técnica de Merendino, como primera elección, en centros con experiencia y que acrediten sus resultados de aceptablemente baja morbimortalidad.

Para los casos que no deseen cirugía, o para aquellos con pobre reserva funcional, las posibilidades son dos: tratarlos en un protocolo de ablación endoscópica o ser sometidos a vigilancia endoscópica-histológica. La primera debe considerarse aún en etapa de investigación pues no se ha demostrado fehacientemente su rol terapéutico en el largo plazo, no obstante sus innegables ventajas de buena tasa de eliminación del epitelio alterado en el corto y mediano plazo, manteniendo inalterada la continuidad anatómica del tubo digestivo superior.

Tabla 8

#### ESQUEMA COMPARATIVO DE ALTERNATIVAS DE MANEJO EN DISPLASIA DE ALTO GRADO EN ESÓFAGO DE BARRETT

| <i>Alternativa</i>                               | <i>Ventajas</i>   | <i>Desventajas</i>  |
|--|---|---|
| Vigilancia endoscópica y biopsias protocolizadas | Riesgo endoscópico <0,1%<br>No agrega morbilidad<br>Sin complicaciones inherentes<br>Endoscopias frecuentes | Potencial retraso diagnóstico<br>Menor tasa de curación<br>Riesgo Cáncer 20-70%   |
| Ablación endoscópica x terapia fotodinámica      | Mortalidad <0,1%<br>Posible curación sin cirugía (40%)  | Recurrencia posible<br>Potencial retraso diagnóstico<br>Seudoepitelización<br>Riesgo de Cáncer<br>Disfagia/Dilatación 30%               |
| Esofagectomía                                    | Elimina metaplasia/displasia<br>Sin recurrencia<br>Sin riesgo futuro de cáncer                              | Mortalidad 2%-10%<br>Morbilidad mayor<br>Recuperación lenta<br>Deglución alterada<br>Necesidad dilatación 10%<br>Menor desempeño global |



La segunda ciertamente es la conducta menos agresiva y probablemente de mayor atractivo para los pacientes, pero de más riesgo de progresión a cáncer y obliga en todo caso a varias endoscopías cada año. Actualmente es considerada una opción aceptable para pacientes de menor expectativa de vida, con pobre reserva funcional o de alto riesgo quirúrgico, que sean debidamente informados y cumpliéndose las condiciones de control protocolizado y sistematizado (Tabla 8).

De los recursos disponibles en cada centro, de lo estructurados que sean los protocolos de seguimiento, de lo perseverantes que sean los médicos en mantener y seguir sistemáticamente sus propias normas, de los intereses y expectativas de cada paciente, de su capacidad de adherir a rigurosos controles endoscópicos, de su madurez y templanza para convivir con la incertidumbre de una enfermedad que puede progresar a cáncer, y aún con la aceptación de la posibilidad de diagnosticarse la neoplasia maligna en etapas avanzadas, dependerá la decisión más adecuada a cada caso.

### REFERENCIAS

- Burdiles P, Csentes A y Smok G. Displasia de Alto Grado en Esófago de Barrett: Fundamentos para el clínico. *Rev Chil Cir* 2007; (en prensa).
- DeMeester SR y DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231: 303-321.
- Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *New Engl J Med* 1976; 295: 476-480.
- McArdle JC, Lewin KJ, Randall G, Weinstein W. Distribution of dysplasia and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1992; 23: 479-482.
- Cameron A, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 586-591.
- Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G *et al.* Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's Esophagus. *Hum Pathol* 1988; 19: 166-178.
- Weston A, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1888-1893.
- 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: 3089-3096.
- 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: 1607-1619.
- Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS *et al.* Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 1630-1639.
- Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: a reaffirmation. *Human Pathol* 2001; 32: 368-378.
- Overholt BF, Lightdale CJ, Wang K, Canto M, Burdick S, Barr H, *et al.* International, multicenter, partially blinded, randomized study of the efficacy of Photodynamic Therapy (PDT) using porfimer sodium for the ablation of High-Grade Dysplasia (HGD) in Barrett's Esophagus: results of 24-months follow-up. *Gastroenterology* 2003; 124: A20.
- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch WV, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
- Kara MA, Bergman J, Tytgat G. Follow-up for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2003; 13: 513-533.
- Burdiles P, Csentes A, Smok G, Braghetto I, Korn O. Progresión de metaplasia intestinal a adenocarcinoma en esófago de Barrett: Utilidad de la vigilancia endoscópica. *Rev Med Chile* 2003; 131: 587-596.
- Hur C, Wittenberg E, Nishioka NS, Gazelle GS. Patient preferences for the management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 116-125.
- Wang KK, Sampliner RE. Mucosal ablation therapy of Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 433-437.
- Wang KK, Kim JY. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2003; 13: 483-489.
- Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) esophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584-585.
- Gossner L, May A, Sroka R, Stolte M, Hahn EG, Ell C. Photodynamic destruction of high-grade dysplasia and early carcinoma of the esophagus after the oral administration of 5-aminolevulinic acid. *Cancer* 1999; 86: 1921-1928.
- Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.
- Krishnadath K, Wang K, Liu W, Tanigushi K, Sebo T, Buttar N *et al.* Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 624-630.
- Wolfsen HC, Woodward TA, Raimondo M. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1176-1181.

24. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Devière J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelisation of Barrett's esophagus. *Gut* 2000; 46: 574-577.
25. 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: 183-188.
26. Wolfsen HC. Present status of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 189-202.
27. Sampliner RE. Multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2003; 13: 449-455.
28. Franchimont D, Van Laethem JL, Devière J. Argon plasma coagulation in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2003; 13: 457-466.
29. Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SE. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1810-1815.
30. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Toneloto EB. High-power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1661-1668.
31. Morris CD, Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SE. Prevention of the neoplastic progression of Barrett's esophagus by Endoscopic argon beam plasma ablation. *Br J Surg* 2001; 88: 1357-1362.
32. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Devière J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001; 33: 257-261.
33. Weston AP. Use of lasers in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2003; 13: 467-481.
34. Gossner L, May A, Stolte M y cols. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 8-12.
35. Sharma P, Jaffe P, Bhattacharyya A. Fate of high-grade dysplasia at 1 year after Endoscopic ablation with Nd:YAG laser and electrocautery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 79.
36. Weston AP, Sharma P. Nd:YAG contact laser ablation of Barrett's high-grade dysplasia and early adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2998-3006.
37. Conio M, Cameron AJ, Chak A, Blanche S, Filiberti R. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Lancet Oncol* 2005; 6: 311-321.
38. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U. 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: 854-859.
39. May A, Gossner L, Pech O. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's esophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1085-1091.
40. 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: 328-332.
41. Ell C, May A, Gossner L. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670-677.
42. Pech O, May A, Gossner L, Ell C. Barrett's esophagus: endoscopic resection. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2003; 13: 505-512.
43. Altorki NK, Sunagawa M, Little AG, Skinner DB. High-grade dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Am J Surg* 1991; 161: 97-100.
44. Rice TW, Falk GW, Achkar E, Petras RE. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1832-1836.
45. Wright TA, Myskow MW, Nash J, Gray M, Kingsnorth Am. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. How should it be managed? *Gut* 1994; 35(Suppl2): S22.
46. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC y DeMeester TR. Outcome of adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 813-821.
47. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170-176.
48. Zaninotto G, Parenti AR, Ruol A, Costantini M, Merigliano S, Ancona E. Oesophageal resection for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 2000; 87: 1102-1105.
49. Heitmiller RF. Prophylactic esophagectomy in Barrett esophagus with high-grade dysplasia. *Langebecks Arch Surg* 2003; 388: 83-87.
50. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, lascone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-565.
51. Hamilton SR, Smith RR. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 301-312.
52. Schnell T, Sontag S, Chejfec G, Chintam R, O'Connell S, Kurucar C. High grade dysplasia in Barrett's esophagus: a report of experience in 43 patients. *Gastroenterology* 1989; 96 (suppl): A452.
53. 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.
54. Streitz JM, Andrews CW, Ellis FH. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 383-388.
  55. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, Richardson JD. The rationale for esophagectomy as the optimum therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg* 1996; 223: 585-591.
  56. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 824-829.
  57. Stein HJ, Feith M, Von Rahden BAH, Siewert JR. Approach to Early Barrett's Cancer. *World J Surg* 2003; 27: 1040-1046.