Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett: ¿Por qué está indicado?

Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: why is it indicated?

Felipe Alves Retes, MD,¹ Carla Zanellato Neves, MD,¹ Fauze Maluf-Filho, Ph.D.¹

¹ Servicio de Endoscopia del Instituto de Cáncer del Estado de Sao Paulo. Cirugía del Aparato Digestivo, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil.

Fecha recibido: 09-02-11
Fecha aceptado: 22-02-11

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) consiste en el cambio del epitelio del esófago distal, de cualquier extensión, que puede ser reconocido como epitelio columnar en la endoscopia y confirmado como metaplasia intestinal en la biopsia (1). El EB es reconocido como el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago y su prevalencia viene aumentando progresivamente en Estados Unidos (1).

El diagnóstico de displasia de alto grado y de cáncer precoz en pacientes con EB no es una tarea fácil con la videoendoscopia convencional. La superficie de la mucosa debe ser analizada detalladamente y ante la presencia de irregularidades, como discretas elevaciones o depresiones de la mucosa, lo mismo que alteraciones en la coloración del epitelio, debe procederse con múltiples biopsias. Actualmente, la vigilancia endoscópica del EB se realiza de acuerdo con el protocolo de Seattle, en el cual se aplica el método planimétrico de biopsias seriadas, una en cada cuadrante, cada 1 a 2 cms de epitelio columnar (1, 2).

La esofagectomía es la única terapia que brinda la seguridad de remover todo el epitelio neoplásico, sin embargo, es el tratamiento que presenta la mayor morbimortalidad. Con la evidencia de baja incidencia de metástasis ganglionares en tumores limitados a la mucosa (3, 4), y con el desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas, la terapia endoluminal ha ganado una creciente aceptación en el abordaje inicial de los pacientes con displasia de alto grado o tumores precoces.

La terapia endoscópica para el tratamiento del EB puede ser dividida en procedimientos de ablación y procedimientos de resección.

Los procedimientos de ablación comprenden la electrocoagulación multipolar, el Laser Nd-Yag, la radiofrecuencia, la terapia fotodinámica y la cauterización con argón plasma. Estos utilizan la energía térmica, fotoquímica o la radiofrecuencia para la ablación del EB anormal. Después de la ablación, los pacientes son mantenidos con altas dosis de inhibidores de bomba de protones, con el fin de favorecer la cicatrización con el crecimiento de epitelio escamoso. Hay dos limitaciones importantes para estos métodos. La primera es que ellas no proporcionan espécimen para el estudio anatómopatológico, lo que impide la estadificación correcta de la lesión. La segunda es que el daño causado por las terapias de ablación se limita solo a la mucosa superficial. Con la re-epitelización del esófago distal por epitelio escamoso, unas islas de epitelio columnar o nidos de tumor quedan ubicados por debajo del epitelio. Tales áreas no son suscepti-

bles de vigilancia endoscópica. No son raros los informes de neoplasia que ocurren en este epitelio (5-9).

Dentro de los procedimientos de resección se encuentran la mucosectomía (con la ayuda de capuchón o de inyección submucosa), la ligadura elástica seguida de sección y más recientemente la disección submucosa (“ESD - endoscopic submucosal dissection”). Los procedimientos de resección proporcionan espécimen, permitiendo el análisis histológico adecuado. En paciente con EB largo, sin embargo, no siempre es posible la resección de toda la lesión.

PROCEDIMIENTOS DE ABLACIÓN

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica está basada en la capacidad de ciertas sustancias fotosensibilizadoras de producir daño tisular al ser estimuladas por la energía luminosa en determinada longitud de onda. En el caso del EB, la sustancia activa provoca daño celular y destrucción del epitelio columnar. Cuando está asociada a terapia antirreflujo, la re-epitelización escamosa es posible.

El porfímero sódico (Photofrin®) es el foto sensibilizador más utilizado en Estados Unidos y es el único aprobado por la FDA (Federal Drug Administration). Después de la administración endovenosa, este agente es absorbido por la mayoría de los tejidos del cuerpo, principalmente por los neoplásicos, que por razones desconocidas absorben más esta sustancia (10). Esta se acumula no solo en la mucosa sino en tejidos más profundos de la pared esofágica, lo que puede aumentar la eficacia del tratamiento (11). Sin embargo, presenta una mayor incidencia de efectos colaterales como fiebre, dolor torácico y principalmente estenosis esofágica (hasta 36%) (12). El paciente debe evitar la exposición prolongada a la luz solar, hasta por 4 semanas después de la inyección, debido a que el fotosensibilizador puede permanecer en la piel hasta por 30 días.

El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) es una sustancia fotosensibilizadora muy utilizada en Europa y puede ser administrada por vía oral. El 5-ALA presenta mayor afinidad por el tejido epitelial, disminuyendo los daños a tejidos más profundos (11) y por lo tanto sus complicaciones (perforación y estenosis). Además, posee un menor tiempo de fotosensibilidad en la piel, apenas 24 a 48 horas.

El láser es el agente utilizado en endoscopia como activador de la sustancia fotosensibilizadora. Es aplicado a través de un catéter introducido por el canal de trabajo y su aplicación requiere cerca de 30 minutos por segmento (6-7cm).

En un estudio internacional aleatorizado multicéntrico (12), la terapia fotodinámica realizada con porfímero asociada a la inhibición del reflujo con omeprazol, fue comparada con el uso de solo omeprazol en 208 pacientes con

EB que presentaban displasia de alto grado. El tratamiento endoscópico eliminó la displasia de alto grado en 77% de los pacientes (106/138) contra 39% del grupo de IBP (27/70). La progresión hacia cáncer ocurrió en los dos grupos; sin embargo, en menor cantidad en el grupo sometido a terapia fotodinámica (13% vs. 20%). Las principales complicaciones relacionadas con la terapia fotodinámica fueron: fotosensibilidad (69%), estenosis esofágica (36%), vómitos (32%), dolor torácico no cardiogénico (20%), fiebre (20%); disfagia (19%), estreñimiento (13%), deshidratación (12%), náuseas (11%) e hipo (10%).

Ackroyd y colaboradores (13) aleatorizaron a 36 pacientes con EB y displasia de bajo grado: 18 recibieron terapia fotodinámica con 5-ALA asociado a inhibición de reflujo con omeprazol y 18 solo mantuvieron tratamiento con omeprazol. En los pacientes del primer grupo hubo respuesta en 16 (disminución media de la extensión de la lesión de 30%), en tanto que en el grupo placebo, se observó una disminución del 10% en solo dos pacientes. No se identificó en ninguno de los pacientes displasia en las áreas tratadas con terapia fotodinámica y en el grupo placebo, la displasia persistió en 12 pacientes.

En un estudio preliminar de 32 pacientes aleatorizados para recibir terapia fotodinámica con porfímero ó 5-ALA, los pacientes que recibieron 5-ALA presentaron mayor remisión del EB con menores complicaciones, como estenosis y fotosensibilidad cutánea (14).

La eficacia a largo plazo de la terapia fotodinámica aún no está establecida. Existen pocos estudios y los resultados son contradictorios (15, 16). En un estudio con 66 pacientes portadores de EB con displasia de alta grado (grupo A) o cáncer precoz (grupo B), tratados con terapia fotodinámica, Pech y colaboradores (15) demostraron buen control de la enfermedad con sobrevida libre de enfermedad en 5 años de 89% en el grupo A y de 68% en el grupo B, no habiendo mortalidad relacionada con el método o el tumor. Por otro lado, Peters et al (16) estudiaron 20 pacientes con displasia de alto grado o neoplasia residual luego de resección endoscópica, sometiéndolos a terapia fotodinámica. El éxito inicial fue observado en 15 pacientes (75%) y, en el seguimiento a 30 meses, hubo 4 recidivas (26%). Los autores concluyen que en este grupo de pacientes la tasa de éxito de la terapia fotodinámica es decepcionante, no elimina en epitelio metaplásico (residual en 100% de los casos) y no previene la recidiva. Los autores desaconsejan la terapia fotodinámica en este grupo de pacientes.

La terapia fotodinámica debe ser vista como una alternativa para aquellos pacientes con displasia de alto grado que presenten un alto riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía, pues esta terapia puede retardar, más no impedir, la progresión a adenocarcinoma (17, 18).

Terapia con argón

La coagulación con argón plasma (APC) incluye la aplicación de corriente monopolar llevada al tejido a través de un flujo de gas argón ionizado, que permite la ablación del epitelio con penetración limitada. Presenta la ventaja de ser una técnica ampliamente accesible y de fácil ejecución (19).

Aunque los estudios muestren una disminución de la extensión de EB, su ablación completa no siempre es posible; el riesgo de epitelio residual bajo el epitelio escamoso neoformado es preocupante, incluso con reportes de transformación maligna en esos nichos (7-9).

Algunos autores propusieron entonces la utilización de potencias mayores de argón plasma (90W), consiguiendo la regresión completa de la metaplasia columnar en 96-98,6% de los casos, y sin reportes de progresión a cáncer (20-22). Sin embargo, esta estrategia se asocia a un mayor índice de complicaciones como dolor retroesternal (22,5%), disfagia (5%), fiebre (17,5%), estenosis (4,3%-9,1%) y perforación (0,7%) (19).

Bright y colaboradores (23) realizaron un estudio controlado aleatorizado en 58 pacientes portadores de EB sometidos a funduplicatura quirúrgica, comparando la ablación de epitelio columnar con argón con vigilancia endoscópica simple durante un período promedio de 68 meses. Pacientes con displasia de alto grado fueron excluidos del estudio. Inicialmente, todos los pacientes sometidos a ablación con APC alcanzaron una regresión del al menos el 95% del epitelio columnar, la cual fue mantenida en 70% de los casos luego de 5 años. En el seguimiento tardío se observó regresión significativa del epitelio columnar en ambos grupos, sin embargo, la reducción fue mayor en el grupo APC (5,9-0,8 cm vs. 4,6-2,2 cm). Hubo dos casos de estenosis esofágica que requirieron dilatación en el grupo APC y dos pacientes bajo vigilancia endoscópica desarrollaron displasia de alto grado. Los autores concluyen que la terapia con APC es promisoriosa, pero serán necesarios más estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para determinar si hay impacto en la reducción del riesgo de cáncer y en la sobrevida de estos.

En nuestra institución utilizamos la terapia con APC en 19 pacientes con EB sometidos a funduplicatura videolaparoscópica y observamos re-epitelización escamosa en todos los casos durante un seguimiento medio de 17 meses, sin casos que evolucionaran a displasia o cáncer (24).

En un estudio comparativo entre terapia con APC y terapia fotodinámica con 5-ALA para el tratamiento del EB, Hage et al (5) demostraron tasas de remisión del epitelio metaplásico en un año de 67% y de 86% de los pacientes, respectivamente. Se encontraron islotes de epitelio columnar bajo el epitelio escamoso neoformado en 50% de los pacientes sometidos a terapia con APC y en 4% de los

pacientes tratados con terapia fotodinámica. Los efectos colaterales como dolor, náuseas y fiebre fueron más comunes en los pacientes sometidos a terapia fotodinámica.

Las principales ventajas de la terapia con APC son su fácil aplicación, su mayor disponibilidad, la posibilidad de manejo ambulatorio, el bajo índice de complicaciones y el menor precio comparado con la terapia fotodinámica (6).

Sus principales desventajas son el gran número de sesiones necesarias y la posibilidad de permanencia de focos de metaplasia intestinal bajo en epitelio escamoso neoformado.

Radiofrecuencia

La ablación con radiofrecuencia consiste en un sistema compuesto por un generador de energía y un catéter de ablación (HALO system®). Existen dos tipos de catéteres, uno circunferencial (HALO 360) usualmente utilizado en la primera sesión y otro focal (HALO 90), utilizado en las sesiones siguientes. El generador produce la densidad de energía de radiofrecuencia predeterminada (cerca de 10 J/cm), transmitida al catéter de ablación en un pulso que dura menos de un segundo, y proporciona una destrucción del epitelio de profundidad limitada, lo que minimiza en riesgo de estenosis.

Sharma et al (25) estudiaron el método en 70 pacientes portadores de EB sin displasia y pudieron observar respuesta completa en 70% de los pacientes seguidos por 12 meses, sin reportes de estenosis, o de metaplasia intestinal bajo el epitelio escamoso recién formado.

En un estudio multicéntrico con 127 pacientes portadores de EB con displasia (bajo y alto grado), comparando la radiofrecuencia (84 pacientes) con el procedimiento simulado ("sham") (43 pacientes) (26), hubo desaparición completa del EB en 77,4% de los pacientes sometidos a radiofrecuencia y en 2,3% de los pacientes control. Hubo desaparición de la displasia en 90,5% de los pacientes con displasia de bajo grado y en 81% de los pacientes con displasia de alto grado en el grupo sometido a radiofrecuencia contra el 22,7% y el 19% respectivamente el grupo control. La progresión hacia cáncer de esófago se observó más frecuentemente en el grupo control (9,3% vs. 1,2%). Tres pacientes sometidos a radiofrecuencia presentaron efectos adversos graves, un caso de hemorragia digestiva alta, un caso de dolor torácico y un caso de dolor torácico y náusea. Cinco pacientes presentaron estenosis esofágica. No se evidenciaron efectos secundarios graves en el grupo control. Solo el 5,1% de los pacientes sometidos a radiofrecuencia presentaron islotes de metaplasia intestinal bajo el epitelio neoformado.

A pesar de ser presentada como una terapia promisoriosa en el tratamiento del EB, aún faltan estudios aleatoriza-

dos con seguimiento más prolongado para determinar su impacto en la reducción de los riesgos de evolución a displasia o cáncer.

PROCEDIMIENTOS DE RESECCIÓN

Existen diversas modalidades de resección endoscópica de lesiones esofágicas, y la escogencia de la técnica depende mucho de la característica e cada lesión, de su tamaño y localización así como de la experiencia del endoscopista y de los equipos disponibles.

La principal ventaja de los procedimientos de resección es la obtención de fragmentos para el análisis histológico. El fragmento resecaado permite un mejor análisis del grado de displasia, el tamaño y profundidad de la lesión comparado al estudio de los fragmentos de una biopsia convencional. En un estudio con 75 pacientes sometidos a resección endoscópica por mucossectomía del EB, Moss, et al (27) demostraron un cambio en la clasificación histológica de las lesiones en 48% de los pacientes luego de la resección.

En algunos casos, sin embargo, debido a la gran extensión del EB, no es posible la resección de toda la lesión; las áreas con lesiones visibles (elevado, irregularidad o depresión de la mucosa), sugestivas de displasia de alto grado o de cáncer precoz, son resecaadas y en el EB restante se aplica alguna terapia ablativa (28).

Resección con asa monofilamento

La técnica de resección con asa monofilamento es la que implica la menor necesidad de recursos (29). El asa se posiciona alrededor del área que se va a reseca, siendo lentamente cerrada mientras que se aplica aspiración para ayudar al completo aprisionamiento de la lesión, la cual se reseca con corriente de coagulación. Se puede repetir el procedimiento para asegurar la remoción completa (piecemeal resection). No es necesaria la elevación de la lesión con inyección de solución en la mucosa.

Seewald, et al (30), en un estudio con doce pacientes, consiguieron la resección de toda la extensión del EB de los pacientes con esta técnica (extensión media 5 cm). Cuatro pacientes presentaron sangrado leve durante el procedimiento y dos evolucionaron con estenosis. En 9 meses de seguimiento, ningún paciente presentó recidiva.

Técnica de *Strip-biopsy*

La técnica de *strip-biopsy* consiste en la tracción de la lesión con pinza de biopsia, seguida de la resección de la misma con asa de polipectomía. Es necesaria la utilización del aparato de doble canal y la elevación de la lesión con inyección submucosa de solución salina.

En un estudio con 21 pacientes con EB y displasia de alto grado o cáncer precoz, Giovanini, et al (31) consiguieron la resección completa del EB en 18 pacientes, de estos, 2 presentaron recidiva tardía. Ningún paciente evolucionó con estenosis.

Resección endoscópica con capuchón-CAP

Representa la técnica más utilizada para la resección de neoplasias precoces de EB en Europa. Primero se realiza la inyección submucosa con solución con adrenalina (1:10.000) para elevar la lesión, la cual será aspirada dentro de un capuchón (“cap”) acoplado a la punta del endoscopio (32). El pseudopólipo formado se enlaza con asa de polipectomía y es resecaado con electrocoagulación.

En un estudio conducido por Peters et al (33), la resección endoscópica con ayuda de cap fue utilizada en 216 pacientes. La resección completa fue posible en todos los pacientes, con 25% en un solo bloque de tejido y 75% en varios fragmentos (piecemeal resection). Ocurrió sangrado inmediato en 23% de los casos, los cuales fueron tratados endoscópicamente con éxito a través de la colocación de hemoclips, electrocoagulación o escleroterapia. Ocurrieron dos perforaciones (1%), las cuales fueron manejadas conservadoramente con drenaje gástrico, antibióticoterapia y aplicación de agrafes metálicos por vía endoscópica. Vale la pena resaltar que en 72 pacientes, la resección fue indicada para ablación total de epitelio de Barrett residual (“stepwise radical endoscopic resection”), lo que contribuyó al elevado índice de resección “piecemeal”.

Técnica con banda elástica

Esta técnica evita la necesidad de inyección submucosa. Un sistema de ligadura elástica es acoplado al extremo del endoscopio y la lesión es aspirada y aprisionada por la banda elástica. Luego se retira el sistema de ligadura y se introduce un asa de polipectomía convencional para resecaar el pseudopólipo formado (34).

Con el fin de facilitar el proceso de ligadura y resección, especialmente en las lesiones más extensas, se desarrolló recientemente el sistema Duette para mucossectomía (Cook Ireland Ltda.) que consiste en un sistema de ligadura elástica convencional que permite la introducción del asa de polipectomía o del catéter para inyección de colorantes sin necesidad de retirar el endoscopio y de desmontar todo el conjunto para su utilización (35).

May et al (36) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado comparando la resección endoscópica con cap (con inyección submucosa) versus sistema de ligadura (sin inyección submucosa) en 72 pacientes con cáncer de esófago precoz. No se observaron diferencias significativas entre

los grupos con respecto al tamaño del espécimen removido (ligadura 164 x 11 mm vs. Cap 15,5 x 10,7 mm). Solo hubo un reporte de sangrado en cada grupo, controlado endoscópicamente y no hubo complicaciones importantes.

Dissección endoscópica submucosa (DES)

La dissección endoscópica submucosa es la técnica más recientemente desarrollada para la resección de tumores gastrointestinales. Ampliamente utilizada en Japón, este método permite mayores tasas de resección en un solo bloque con índices de complicaciones similares a la resección endoscópica mucosa (REM). Sin embargo, para el dominio de la técnica se necesita una larga curva de aprendizaje, lo que tiene limitado su empleo en los centros occidentales, donde la detección de los tumores precoces es más baja. Debido a la baja incidencia de EB en Japón, el uso de DES en estos casos es aún limitado.

Yoshinaga, et al (37) analizaron retrospectivamente 24 pacientes con tumores de la unión esófago-gástrica sometidos a 25 DES entre 2001 y 2006 en el Hospital del Centro Nacional del Cáncer en Tokio. La resección en un solo bloque fue posible en todos los casos (100%) y la única complicación fue estenosis, que ocurrió en dos casos (8%) y fue tratada a través de dilatación endoscópica. La resección curativa, definida como bordes laterales y profundos libres de lesión, sin invasión a la submucosa mayor a 500 micrómetros y sin invasión vascular o linfática, fue posible en 18 casos (72%), los cuales no presentaron recidiva local o metástasis en un periodo medio de seguimiento de 30,6 meses. Siete lesiones fueron clasificadas como no curativas y dos pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, en uno de los cuales no fue encontrado tumor residual en la pieza quirúrgica. Un paciente con borde profundo comprometido que rechazó la cirugía presentó metástasis pulmonar luego de 3 años.

CONCLUSIÓN

Frente a una lesión macroscópicamente sospechosa de degeneración maligna en esófago de Barrett, la resección endoscópica está indicada con fines diagnósticos (macrobiopsia diagnóstica), si las biopsias convencionales no son conclusivas. Por otro lado, frente a un esófago de Barrett *corto y no circunferencial* con displasia de bajo o alto grado, defendemos la utilización de la resección endoscópica de toda el área metaplásica, toda vez que proporciona material para estudio histológico definitivo, sin riesgo de estenosis. Finalmente, para las metaplasias largas (>3 cm), de extensión circunferencial y con displasia de alto grado, creemos que la esofagectomía en un centro de referencia está indicada *si el paciente tiene las condiciones clínicas*

para ser llevado a tal procedimiento. En caso contrario, la radiofrecuencia se muestra como un tratamiento prometededor para esta situación. Se debe resaltar que se trata de un método de investigación, no disponible aún en nuestro medio. De modo que, ante este paciente (condiciones clínicas precarias, Barrett largo, circunferencial, displasia de alto grado), con el advenimiento de la cromoendoscopia óptica (por ejemplo imagen de banda estrecha-NBI) y magnificación, nuestra tendencia es a identificar y reseccionar endoscópicamente el área de displasia/neoplasia superficial, seguido de vigilancia endoscópica (también con cromoendoscopia óptica y magnificación) para el segmento metaplásico remanente.

REFERENCIAS

1. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.
2. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
3. Liu L, Hofstetter W L, Rashid A, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(8): 1079-85.
4. Stein HJ, Feith M, von Rahden BH, Siewert JR. Approach to early Barrett's cancer. *World J Surg* 2003; 27(9): 1040-6.
5. Mino-Kenudson M, Ban S, Ohana M, Puricelli W, Deshpande V, Shimizu M, Nishioka NS, Lauwers GY. Buried dysplasia and early adenocarcinoma arising in Barrett esophagus after porfimer-photodynamic therapy. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(3): 403-9.
6. Krishnadath KK, Wang KK, Taniguchi K, Sebo TJ, Buttar NS, Anderson MA, et al. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 624-30.
7. Hage M, Siersema PD, Dekken H, Steyerberg EW, Haringsma J, Vrie W. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomized trial. *Gut* 2004; 53: 785-90.
8. Rangunath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(7): 750-8.
9. Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO, Delhaye M, Deviere J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: Immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43: 747-751.

10. Nishioka, NS. Drug, light, and oxygen: A dynamic combination in the clinic. *Gastroenterology* 1998; 114: 604.
11. 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.
12. Overholt, BF, Lightdale, CJ, Wang, KK, Canto, MI. 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.
13. Ackroyd, R, Brown, NJ, Davis, MF, et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: A prospective, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47: 612.
14. Mackenzie GD, Dunn JM, Novelli MR, Mosse S, Thorpe SM, Bown SG, et al. Preliminary results of a randomised controlled trial into the safety and efficacy of ALA versus photofrin photodynamic therapy for high grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57 Suppl 1: A034.
15. Pech O, Gossner L, May A, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 24.
16. Peters F, Kara M, Rosmolen W, Aalders M, Ten Kate F, Krishnadath K, van Lanschot J, Fockens P, Bergman J. Poor results of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for residual high-grade dysplasia and early cancer in Barrett esophagus after endoscopic resection. *Endoscopy* 2005; 37(5): 418-24.
17. Keeley SB, Pennathur A, Gooding W, Landreneau RJ, Christie NA, Luketich J. Photodynamic therapy with curative intent for Barrett's esophagus with high grade dysplasia and superficial esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8): 2406-10.
18. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, Sivak MV Jr, Nishioka N, Barr H, Marcon N, Pedrosa M, Bronner MP, Grace M, Depot M; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3):460-8.
19. Vargo JJ. Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 81-88.
20. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Toneloto EB, Lopes CV, Rynkowski CB, Blaya C. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1661-1668.
21. Schulz H, Miehle S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M, Bayerdorffer E. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 659-663.
22. Pedrazzani C, Catalano F, Festini M, Zerman G, Tomezzoli A, Ruzzenente A, Guglielmi A, de Manzoni G. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using high power setting argon plasma coagulation: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2005 28; 11(12): 1872-5.
23. Bright T, Watson DI, Tam W, Game PA, Astill D, Ackroyd R, Wijnhoven BP, Devitt PG, Schoeman MN. Randomized trial of argon plasma coagulation versus endoscopic surveillance for Barrett esophagus after antireflux surgery: late results. *Ann Surg* 2007; 246(6): 1016-20.
24. Pinotti AC, Cecconello I, Filho FM, Sakai P, Gama-Rodríguez JJ, Pinotti HW. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation: a prospective study after fundoplication. *Dis Esophagus* 2004; 17(3): 243-6.
25. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, Pleskow DK, Chuttani R, Reymunde A, Santiago N, Chang KJ, Kimmey MB, Fleischer DE. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(2): 185-95.
26. Shaheen, NJ, Sharma, P, Overholt, BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277.
27. Moss, A, Bourke, MJ, Hourigan, LF, et al. Endoscopic Resection for Barrett's High-Grade Dysplasia and Early Esophageal Adenocarcinoma: An Essential Staging Procedure With Long-Term Therapeutic Benefit. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1276.
28. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined With Endoscopic Resection for Barrett's Esophagus With Early Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 23.
29. Soehendra N, Binmoeller KF, Bohnacker S, Seitz U, Brand B, Thonke F, Gurakuqi G. Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment: a simple technique for resection of flat early cancer. *Endoscopy* 1997; 29(5): 380-3.
30. Seewald, S, Akaraviputh, T, Seitz, U, 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.
31. Giovannini, M, Bories, E, Pesenti, 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.
32. Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 58-62.
33. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, Rosmolen WD, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Fockens P, Bergman JJ. Endoscopic cap resection for treatment of early Barrett's neoplasia is safe: a prospective analysis of acute and early complications in 216 procedures. *Dis Esophagus* 2007; 20(6): 510-5.

34. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670.
35. Seewald S, Ang TL, Omar S, Groth S, Dy F, Zhong Y, Seitz U, Thonke F, Yekebas E, Izbicki J, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection of early esophageal squamous cell cancer using the Duetto mucosectomy kit. *Endoscopy* 2006; 38(10): 1029-31.
36. May A, Gossner L, Behrens A, et al. A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 167
37. Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, Oda I, Nakamura K, Takayanagi R. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(2): 202-9.