



SGF Nationella Riktlinjer 2012

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Nationella riktlinjer för utredning samt handläggning av Barretts Esofagus 2012-05-31

Kontaktperson: Hanns-Ulrich Marschall, Medicinkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 41345 Göteborg,
070-8774073, hanns-ulrich.marschall@gu.se

Medlemmar i expertgruppen

Hanns-Ulrich Marschall, Medicinkliniken, Sektionen för gastroenterologi & hepatologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; sammankallande

hanns-ulrich.marschall@gu.se

Anders Edebo, Kirurgkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,

anders.edebo@surgery.gu.se

Lars Lundell, Gastrocentrum Kirugi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

lars.lundell@karolinska.se

Anders Thorell, Kirurgkliniken, Ersta Sjukhus, Stockholm

anders.thorell@erstadiakoni.se

SAMMANFATTNING UTREDNING AV BARRETTES ESOFAGUS

Definition och uppkomst

BE innebär att körtelomvandling har skett av det nativa flerskiktade skivepitelet i esofagus.

Evidens 1A

BE är en komplikation till gastroesofageal refluxsjukdom.

Evidens 2A

Diagnos

Diagnosen BE baseras på endoskopisk detektion av körtelmetaplastisk epitel proximalt om den gastroesofageala övergången (ESEM=endoscopically suspected esophageal metaplasia) samt histologisk påvisat intestinal metaplasi (SIM=specialized intestinal metaplasia).

Rekommendation Grad B

Dysplasigraden skall bekräftas med second opinion.

Rekommendation Grad B

Endoskopisk klassifikation av utbredning, lesioner och dysplastiska förändringar

Utbredning av BE ska anges enligt Prag klassifikationen som CxMx.

Rekommendation Grad A

BE lesioner ska beskrivas enligt Paris klassifikationen.

Rekommendation Grad B

För detektion av BE lesioner rekommenderas konventionell eller elektronisk kromoendoskopi.

Evidens 3A

Prevalens och prognos

BE med SIM förekommer hos 1,5 % av befolkningen i Västeuropa.

BE är det enda kända förstadiet till adenocancer i esofagus (EAC).

Evidens 1A

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE är i storleksordningen 0,13 %.

Evidens 1B

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE utan dysplasi ligger vid 0,10 %.

Förekomst av lågradig dysplasi ökar den årligen risken för EAC till 0,5-1,5 %.

Evidens 1B

Risken för att utveckla HGD är ungefär dubbelt så stor som för att utveckla EAC.

Risken för att utveckla HGD eller EAC är lägre för kortsegment BE.

Evidens 2A

Screening och surveillance

BE screening rekommenderas inte.

Rekommendation Grad B

Vid påvisande av körtelepitel ovan gastroesofageala övergången rekommenderas förstagångsmapping med systematisk biopsitagning enligt Seattle protokollet.

BE med SIM utan dysplasi kontrolleras en gång för att undvika sampling error.

BE med LGD ingår i surveillance program med kontroll efter ett och sedan vartannat år.

BE med HGD utan synliga lesioner kontrolleras efter tre månader.

BE med bekräftad HGD eller synliga lesioner bör bli föremål för ablations- och/eller resektionsbehandling.

Rekommendation Grad B

SAMMANFATTNING HANDLÄGGNING AV BARRETTS ESOFAGUS

Läkemedelsbehandling

GERD symtom och esofagit behandlas med PPI.

Evidensgrad A

BE prevention med PPI rekommenderas inte.

Rekommendation Grad C

Risk för EAC vid BE minskar med NSAID som dock inte kan rekommenderas pga biverkningar.

Evidensgrad A, Rekommendation Grad C

Resektionsbehandling

Synliga lesioner typ 0-I – 0-IIb behandlas med endoskopisk resektion.

Evidensgrad A2

Morbiditet och mortalitet vid endoskopisk behandling är lägre än vid konventionell kirurgi.

Evidensgrad A2

Överlevnad efter endoskopisk resektion för EAC motsvarar den hos normalbefolkningen.

Evidensgrad A2

Ablationsbehandling

Efter radiofrekvensablation av BE med SIM, LGD och HGD regenereras skivepitelet i esofagus.

Evidens 1A

Radiofrekvensablation rekommenderas för HGD utan fokala lesioner.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE efter resektion av fokala lesioner.

Rekommendation B

Radiofrekvensablation rekommenderas ännu inte för BE med endast SIM eller LGD utan fokala lesioner.

Rekommendation B

Behandlingsbeslut vid HDG och/eller intramucosal EAC

Definitivt terapibeslut för patienter med konstaterad HGD eller intramucosal adenocancer i esofagus skall efter att definitivt PAD erhållits fattas vid multidisciplinär terapi konferens, vilket även är nationell rutin vid mer avancerad esofageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus- och ventrikelcancer.

Rekommendation Grad B

Gastroskopi

(klinisk indikation, ingen screening)

Endoskopisk misstanke om **Barretts (ESEM)**
(beskrivs enligt Prag CxMx, biopsiverifieras med SIM)

Mapping
(Seattle protokollet)

SIM, ND

1 års kontroll:
SIM, ND:
STOP

LGD

1 års kontroll:
LGD
SURVEILLANCE

Tvårs kontroller
LGD

HGD/EAC
utan lesion

3 månaders
kontroll, PPI:
HGD

RFA

HGD/EAC
med lesion

Endoskopisk
resektion

RFA av
resterande
Barretts

eftergranska PAD

kvarvarande
lesion?

konferens

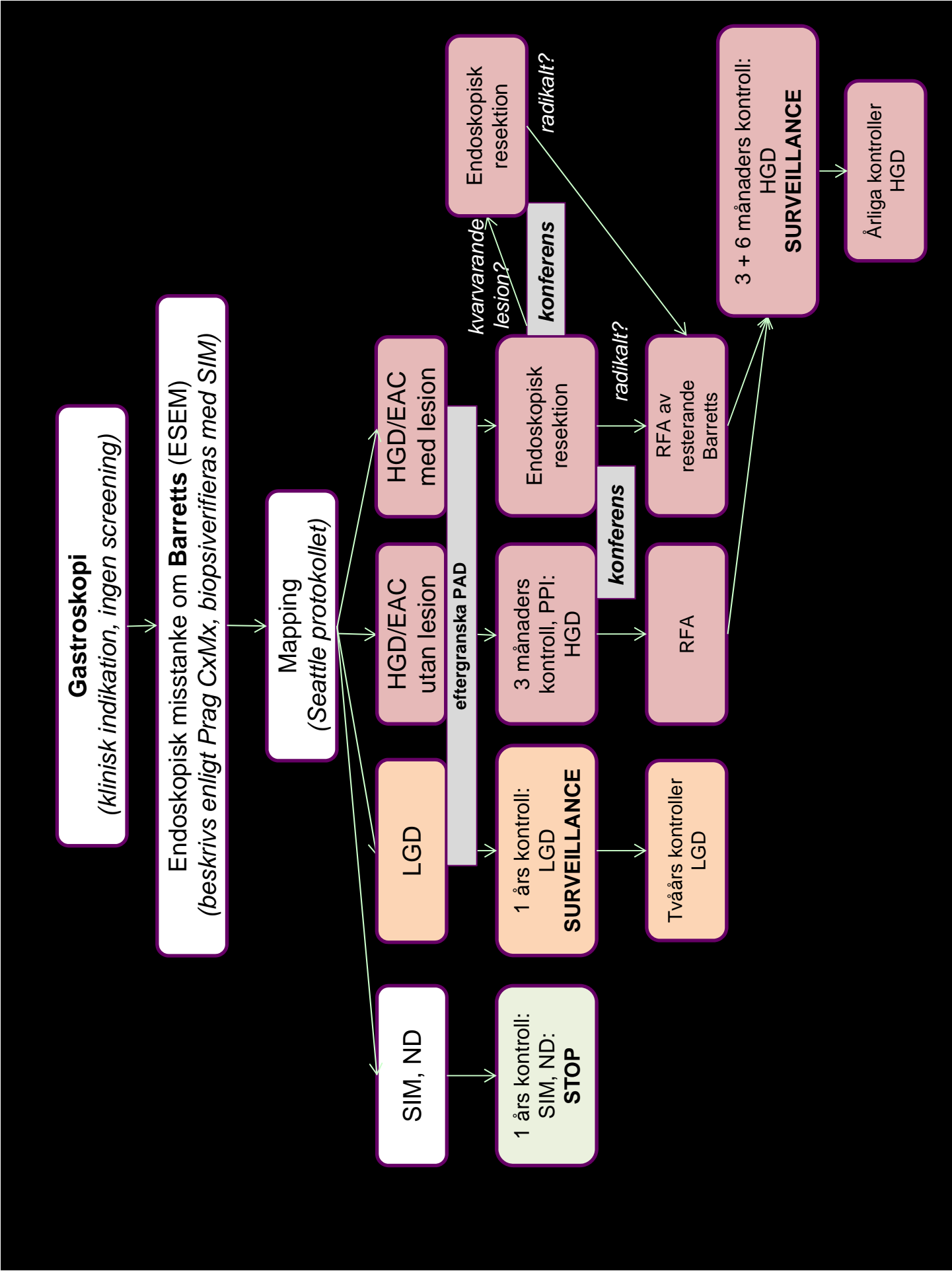
konferens

Endoskopisk
resektion

radikalt?

3 + 6 månaders kontroll:
HGD
SURVEILLANCE

Årliga kontroller
HGD



BARRETTS ESOFAGUS (BE) - UTREDNING

Definition

BE innebär att körtelomvandling har skett av det nativa flerskiktade skivepitelet i esofagus.
Evidens 1A

BE är ett tillstånd som karakteriseras av körtelomvandling av det flerskiktade skivepitelet i esofagus¹. Hos patienter med BE är därför övergången mellan körtelepitel och flerskiktat skivepitel (Z-linjen) inte sammanfallande med den anatomiska gastroesofageala övergången utan belägen proximalt därom. Detta betyder att körtelepitel sträcker sig upp i distala esofagus och har en röd till laxfärgad endoskopisk bild som utmärker sig i förhållande till det bleka, vita skivepitelet². Av pragmatiska skäl har man velat indela tillståndet i kort- (≤ 3 cm) och långsegment BE (> 3 cm), beroende på hur lång del av esofagus som är körtelomvandlat.

Uppkomst

BE är en komplikation till gastroesofageal refluxsjukdom.
Evidens 2A

Kronisk gastroesofageal reflux (GERD) är en riskfaktor för adenocancer i esofagus (EAC)³. BE uppkommer oftast som en komplikation till GERD, men bara hos ett fåtal av dessa patienter⁴. I sällsynta fall är BE medfödd.

Diagnos

Diagnosen BE baseras på endoskopisk detektion av körtelmetaplastiskt epitel proximalt om den gastroesofageala övergången (ESEM=endoscopically suspected esophageal metaplasia) samt histologisk påvisat intestinal metaplasi (SIM=specialized intestinal metaplasia).

Rekommendation Grad B

Dysplasi graden skall bekräftas med second opinion.

Rekommendation Grad B

En nyckel till en säker diagnos och definition är den säkerhet med vilken en endoskopist kan definiera den anatomiska gastroesofageala övergången. Den anatomiska övergången från ventrikeln till esofagus sammanfaller med det som endoskopiskt beskrivs som den övre begränsningen av de gastriska slemhinneveckan, förutsatt att endoskopisten ej överdistenderar ventrikeln med luftinsufflation². All körtelslemhinna som sträcker sig proximalt om den anatomiska gastroesofageala övergången skall därför definieras som BE. Detta gäller oavsett om det föreligger en cirkumferentiell eller tungliknande utbredning av körtelepitelet. Den fortsatta karaktäristiken av BE kräver multipla biopsier från körtelslemhinnesegmentet, för att detektera metaplastiska och/eller dysplastiska körtelförändringar^{5,6}. Beroende på förekomst av olika typer av körtelepitel har man traditionellt uppdelat Barretts slemhinna i tre former; intestinal typ, gastrisk typ och blandform⁷. Karaktäristiskt för intestinal typ av körtelslemhinna är förekomst av bägarceller med mucininnehåll (färgas med hematoxylin eosin/alcian blå pH 2,5)^{5,8,9}. Förekomst av intestinal metaplasi är en förutsättning för diagnosen BE enligt Montreal definition¹⁰ som används i de flesta länderna med undantag av t.ex. UK¹¹. Rörande diagnostiken av olika dysplasi grader i epitelet skall man ha klart för sig att bedömningarna varierar stort mellan olika expertpatologer. Detta gäller såväl lågradig

(LGD) som höggradig dysplasi (HGD) ^{5, 12-14}. Konsekvensen av detta i klinisk praxis är att man skall kräva second opinion ¹⁵.

Utbredning

Utbredning av BE ska anges enligt Prag klassifikationen som CxMx.
 Rekommendation Grad A

Utbredning av BE ska mätas enligt Prag klassifikationen (Fig. 1) i cm från gränsen mot skivepitelet ner till gastroesofageala övergången (där ventrikelslemhinneveck ses), med C för circumferentiell och M för maximal mucosal utbredning ². Det finns en mycket hög grad av samstämmighet mellan endoskopister när det gäller att korrekt ange förekomst och utbredning av körtelslemhinnan, vilket är viktigt bl.a. för att korrekt lokalisera platsen för biopsier ².

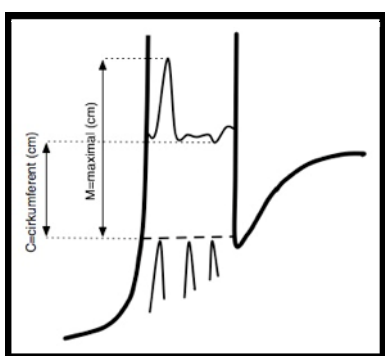


Fig. 1: BE utbredning klassificeras enligt Prag CxMx

Endoskopisk klassifikation av tidiga neoplastiska lesioner

BE lesioner ska beskrivas enligt Paris klassifikationen.
 Rekommendation Grad B

Tidiga neoplastiska lesioner skall vid endoskopisk upptäckt klassificeras enligt samma principer som gäller för lesioner i övriga GI kanalen dvs. enligt Paris klassifikationen (Fig. 2). Dessa uppgifter ska anges i remissen till högspecialiserade center.

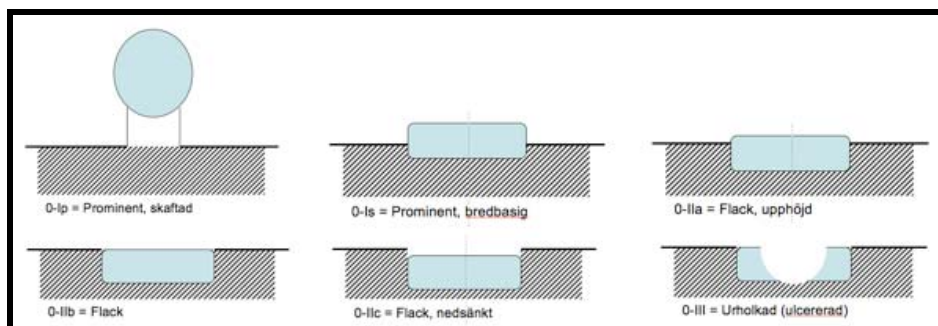


Fig. 2: BE lesioner graderas enligt Paris klassifikationen

Endoskopisk diagnostik av dysplastiska förändringar

För detektion av BE lesioner rekommenderas konventionell eller elektronisk kromoendoskopi.
Evidens 3A

Ett flertal nya endoskopiska metoder har utvecklats för tidigare diagnostik och bättre karakterisering av dysplastiska och tidiga maligna förändringar vid BE. Olika färgningsmetoder har använts (indokarmin, metylenblått) för att ge ökad kontrast. Så kallad kromoendoskopi har dock inte introducerats i klinisk praxis. En metaanalys kunde inte påvisa förbättrad diagnos av dysplasi vid användningen av metylen-blå kromoendoskopi¹⁶. Användande av ättiksyra skulle möjligen kunna förbättra diagnostiken, men medger ändå inte att man kan avstå från kvadrantbiopsier vid ex. BE surveillance¹⁷. Den bäst dokumenterade virtuella (elektroniska) kromoendoskopitekniken är Narrow Band Imaging (NBI), som använder blågrönt ljus vilket framhäver kärleteckning och slemhinnestruktur. En metaanalys har sammanfattat att kombination av NBI med förstoringsendoskopi ger hög diagnostisk sensitivitet och precision för HGD men tyvärr dålig specificitet för SIM¹⁸. Den begränsade nyttan av virtuella färgningstekniker för förbättrad upptäckt av tidiga maligna förändringar i esofagus kan delvis förklaras av den betydligt högre bildupplösning (high-definition, HD) som moderna endoskopiutrustningar erbjuder. HD- och NBI-system kan även kombineras med autofluorescensendoskopi (AF; trimodal system) i syfte att förbättra det diagnostiska utbytet¹⁹. I klinisk praxis har AF inte kunnat visas förbättra diagnostiken jämfört med standard-vitljusendoskopi²⁰, varför AF fortfarande får anses vara experimentell, liksom konfokala endomikroskopitekniker och optisk koheranstomografi²¹.

Prevalens

BE med SIM förekommer hos 1,5 % av befolkningen i Västeuropa.
Evidens 1A

Endoskopisk misstanke om BE (ESEM) har i en populationsbaserad studie påvisats hos 10 % av den vuxna befolkningen i Sverige²² (Italien 4 %²³, Kina 2 %²⁴). Använder man diagnosen baserad på biopsiverifierad intestinal metaplasi (SIM) så ligger BE prevalensen i Europa omkring 1,3-1,6 %^{22, 23}. Studier från Nederländerna²⁵ och Nordirland²⁶ visar dock en ökning av prevalensen, vilket delvis skulle kunna förklara den ökade incidensen av EAC.

Prognos

BE är det enda kända förstadiet till adenocancer i esofagus (EAC).

Evidens 1A

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE är i storleksordningen 0,13 %.

Evidens 1B

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE utan dysplasi ligger vid 0,10 %.

Förekomst av lågradig dysplasi ökar den årligen risken för EAC till 0,5-1,5 %.

Evidens 1B

Risken för att utveckla HGD är ungefär dubbelt så stor som för att utveckla EAC.

Risken för att utveckla HGD eller EAC är lägre för kortsegment BE.

Evidens 2A

Incidensen av EAC har mångfaldigats under de senaste decennierna. I USA steg denna från 0,4 till 2,3 per 100 000²⁷ mellan åren 1975-2001. Motsvarande utveckling rapporteras från andra länder i västvärlden. EAC är dock en ovanlig orsak till död hos patienter med BE²⁸. En nyare metaanalys visade en årlig EAC mortalitet av 0,3 % hos patienter med BE²⁹.

Den årliga incidensen av EAC vid BE uppskattades före år 2000 till mellan 0,2 - 2,9 %³⁰, men där siffran 0,5 % numera anses mer relevant^{30 31}. Några avgörande geografiska variationer tycks inte föreligga^{32 33}. Studier publicerade under senare år visar att risken sannolikt är betydligt lägre än vad som tidigare antagits. I en nyligen publicerad uppföljning av 3334 patienter (6644,5 person år) med BE utan dysplasi vid första undersökning påvisades en årlig incidens av EAC på 0,27 %. Motsvarande incidens vid förekomst av LGD samt HGD var 0,36 och 0,48 %, respektive³⁴. Något högre siffror har rapporterats från mindre kohorter³⁵. Metaanalyser med inklusion av 51²⁹ resp 57³⁶ studier publicerade mellan 1996 och 2011 visade på en årlig risk för EAC på 0,63 % (95 % CI 0,47 % - 0,84 %) ²⁹ resp 0,33 % (95 % CI 0,28 % - 0,38 %) ³⁶. Risken för EAC verkar vara lägre för kortsegment BE (0,19 %) ^{32, 36}. Rotterdam gruppen visade i sin 4-års uppföljning av 713 patienter med BE att risken för HGD och EAC ökar vid förekomst av LGD vid indexskopin (RR, 9,7; CI 4,4-21,5), > 10 års förlopp (RR, 3,2; CI 1,3-7,8), längden av BE (RR, 1,11 per cm; CI 1,3-7,8) samt förekomst av esofagit (RR, 3,5; CI 1,3-9,5) ³⁷.

Två stora epidemiologiska undersökningar från Nordirland³⁸ och Danmark³⁹ inkluderade 8522 resp. 11028 patienter med BE som följdes i 7,0³⁸ resp. 5,2 år³⁹. I dessa beräknades risken att utveckla EAC till endast 0,13 %³⁸ resp. 0,12 %³⁹ per år. Däremot var risken 1,4 %³⁸ resp. 0,51 % om LGD förelåg vid första endoskopin. Om däremot de s.k. prevalenta fallen av EAC, dvs. de EAC som diagnostiserades inom 3 år från uppföljningens start exkluderades, sjunker respektive risker kraftigt (med omkring 50 %) ^{38, 39}. Risken för utveckling av EAC var även i dessa undersökningar lägre hos patienter med kortsegment BE^{38, 39}. Intestinal metaplasi vid den gastroesofageala övergången visar mycket lägre risk för EAC än BE⁴⁰.

Screening

BE screening rekommenderas inte.
Rekommendation Grad B

Syftet med screening för BE är att upptäcka patienter med behandlingsbara förstadier till eller tidiga stadier av cancer samt patienter att inkludera i surveillance program. Surveillance, å andra sidan, syftar till att hos patienter med påvisad BE tidigt kunna upptäcka progression av etablerade histopatologiska förändringar, och genom behandling förhindra utveckling av dessa till invasiv cancer (EAC). Faktorer som talar för att screening för BE skulle kunna vara motiverat är:

- Väldefinierad och stor riskgrupp i form av patienter med GERD
- Kraftig incidensökning av EAC
- Dålig prognos vid EAC
- Långsam progression av BE till EAC via olika definierade grader av dysplasi
- Tidig upptäckt av förstadier till EAC kan förväntas förbättra överlevnad
- Enkel och tillförlitlig metod för genomförandet av screening i form av gastroskopi
- Utveckling av förbättrade möjligheter att behandla BE med HGD med mindre invasiva, endoskopiska metoder

Trots att samtliga dessa faktorer talar för screening för BE är problemen och tveksamheterna många: Det saknas i dag vetenskapliga belägg för att populationsbaserad screening för BE minskar mortalitet i EAC. Av detta skäl rekommenderas i allmänhet inte screening i nationella riktlinjer, vare sig i USA^{41,42} eller Europa⁴³.

Skäl som talar mot screening är också att, trots den ökande incidensen av EAC, är risken för död i denna åkomma mycket liten^{36,39}. Vidare har inte heller någon väl avgränsad grupp patienter med tillräckligt hög risk att ha BE för att inkluderas i screeningprogram kunnat definieras. Visserligen är det känt att bland patienter med GERD är faktorer som ålder > 40 år, manligt kön, förekomst av bröstbränna, lång sjukdomsduration och fetma (särskilt visceral fetma) förenade med ökad risk för EAC⁴⁴, men sensitiviteten för dessa faktorer har befunnits vara låg. Dessutom har i en populationsbaserad svensk studie visats att bland patienter med påvisad BE (1,6 %) saknar en stor andel symtom (44 %) ²² och naturalförloppet för detta tillstånd är inte känt. Vidare har naturalförloppet hos det metaplastiska epitelet via LGD och HGD vidare till EAC oavsett behandling under senare år ej heller visat sig vara så enhetligt som tidigare antagits. Således har progression av BE rapporterats kunna avstanna, tidigare påvisade förändringar har visat sig kunna försvinna och EAC har påträffats utan tidigare påvisbar HGD^{42,45}. Detta medför i sin tur att värdet av att söka påvisa förstadiet i tidigt skede minskar.

Slutligen är endoskopi som screeninginstrument en förhållandevis kostsam och invasiv metod som visats vara förenad med betydande såväl ”sampling error” (risk att missa förändringar vid endoskopisk provtagning) som ”diagnostic error”^{5,12-14} (svårigheter att histopatologiskt korrekt diagnostisera olika grader av dysplasi) vilket ytterligare minskar möjligheterna att med god träffsäkerhet identifiera rätt patienter för inklusion i surveillanceprogram eller för behandling.

Sammantaget finns således i dag inga tillräckligt starka vetenskapliga, hälsoekonomiska eller hälsopolitiska argument för screening av BE. Det skall dock påpekas att om bättre diagnosmetoder med lägre kostnad och invasivitetsgrad skulle komma att utvecklas eller om nya biomarkörer kan identifieras som med större säkerhet kan påvisa risk för utveckling av EAC, kan rekommendationerna beträffande screening för BE behöva omprövas.

Surveillance

Vid påvisande av körtelepitel ovan gastroesofageala övergången rekommenderas förstagångsmapping med systematisk biopsitagning enligt Seattle protokollet.
BE med SIM utan dysplasi kontrolleras en gång för att minska risk för sampling error.
BE med LGD ingår i surveillance program med kontroll efter ett och sedan vartannat år.
BE med HGD utan synliga lesioner kontrolleras efter tre månader.
BE med bekräftad HGD eller synliga lesioner bör bli föremål för ablations- och/eller resektionsbehandling.
 Rekommendation Grad B

Samma faktorer som talar för screening kan även användas som argument för att patienter med påvisad BE bör ingå i surveillanceprogram. Dessutom utgör patienter med påvisad BE en väl avgränsad riskgrupp för utvecklande av EAC. Trots detta är frågan om surveillance mycket kontroversiell. Även om ett flertal retrospektiva fallserier visar på signifikant

förbättrad sjukdomsspecifik överlevnad vid EAC hos patienter som diagnosticerats inom surveillanceprogram jämfört med de som sökt på grund av symptom, saknas data från kontrollerade studier som visar effekt på överlevnad. Vidare bidrar faktorer som ”publication bias” (benägenhet att endast publicera positiva data), samt bristande kunskap om naturalförloppet för utveckling av olika grader av dysplasi till EAC, ytterligare till att värdet av surveillance är omstritt.

Framförallt på grund av de data som presenterats under senare år^{36,39} som talar för att risk för patienter med BE att utveckla EAC är betydligt lägre än tidigare antagits finns anledning att ompröva gällande riktlinjer beträffande surveillance. Eftersom evidensläget är lågt, skall dock förslaget nedan ses som rekommendationer snarare än riktlinjer, och stort utrymme bör kunna lämnas för individualisering beroende på faktorer såsom till exempel patientens preferenser, ålder, annan sjuklighet samt operabilitet. Patienten bör vara välinformerad beträffande risk för utvecklande av EAC samt surveillanceprogrammets tillkortakommanden med avseende på risk att HGD eller EAC missas.

Seattle-protokoll

Vid påvisande av SIM vid indexgastroskopi utförs, oavsett segmentets längd, systematisk så kallad förstagångsmapping. Förekomst av esofagit skall behandlas med protonpumpshämmare (PPI) under 4 veckor före undersökning eftersom detta annars kan försvåra definiering av Barrettsegmentet och dess morfologiska förändringar. BE segmentet beskrivs enligt Prag-klassifikationen *CxMx* exklusive eventuella öar av körtelepitel. Kvadrantbiopsier tas med ”jumbotång” med sugteknik⁴⁶ på varannan cm av segmentet i separata rör samt 3 cm proximalt om Z-linjen enligt Seattle protokollet⁴⁷ som är dock omdiskuterat⁴⁸.

SIM

Om biopsier inte kan påvisa dysplasi (LGD eller HGD) vid någon av undersökningarna utförs ytterligare en *mapping* efter ett år för att minska risk för *sampling error* samt förbiseende av prevalent cancer. Om dysplasi inte kan påvisas vid någon av dessa undersökningar behöver inte patienten följas ytterligare med avseende på BE utan endast behandlas symtomatiskt.

LGD

Om LGD däremot påvisas vid någon av undersökningarna upprepas gastroskopi med biopsier efter ett år och sedan vartannat år fram till dess att LGD eventuellt inte kan påvisas vid två på varandra upprepade undersökningar.

HGD utan synlig lesion

Vid påvisande av HGD utan synlig lesion bör fyndet konfirmeras av expertpatolog och förnyad gastroskopi med biopsier utförs efter 3 månaders behandling med högdos PPI. Om fynd av HGD bekräftas bör patienten remitteras till specialistcentrum för ställningstagande till endoskopisk mucosaresektion (EMS/ESD, se nedan) och/eller ablation av BE.

BE med synlig(a) lesion(er)

Synliga lesioner inom BE är alltid suspekt för tidig EAC. Sådana förändringar bör därför bli föremål för EMR/ESD (se nedan) i såväl diagnostiskt som terapeutiskt syfte. Patienten remitteras direkt, om möjligt med uppgifter enligt Prag (*CxMx*) och Paris klassifikationen, till specialistcentrum med kompetens inom detta område.

BARRETTS ESOFAGUS (BE) - BEHANDLING

Läkemedelsbehandling

GERD symtom och esofagit behandlas med PPI.

Evidensgrad A

BE prevention med PPI rekommenderas inte.

Rekommendation Grad C

Risk för EAC vid BE minskar med NSAID som dock inte kan rekommenderas pga biverkningar.

Evidensgrad A, Rekommendation Grad C

Syrhämmande behandling

Det finns vetenskapliga belägg för behandling med syrahämmande läkemedel av patienter med BE för att minska refluxsymtom eller läka endoskopiskt påvisad esofagit (Evidens 1A). Det saknas däremot vetenskapligt underlag som fastställer de långsiktiga effekterna av denna behandling ur cancerpreventiv synvinkel men indirekta bevis föreligger som kan tala för minskad risk⁴⁹. Varken prospektiva randomiserade studier eller metaanalyser har kunnat påvisa att minskad syraexposition i esofagus genom antirefluxkirurgi medför minskad risk för EAC^{50,51}. Därmed kan behandling syftande till minskad syraexposition inte rekommenderas ur profylaktiskt perspektiv (Rekommendation grad C).

NSAID och/eller statin behandling

Tillgängliga data talar för att antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för malign progression^{52,53}. Nyligen publicerades dessutom en prospektiv multicenterstudie på 570 patienter där minskad risk för progression påvisades för såväl NSAID som statiner, samt där kombinationsbehandling med NSAID och statiner dessutom hade additiv effekt⁵⁴. Däremot föreligger ännu ej säkra data som fastställer att nyttan med sänkt mortalitet i EAC eller minskad risk för progression överväger risken för de biverkningar som generellt är associerade med NSAID behandling.

Resektionsbehandling

Synliga lesioner typ 0-I – 0-IIb behandlas med endoskopisk resektion.

Evidensgrad A2

Morbiditet och mortalitet vid endoskopisk behandling är lägre än vid konventionell kirurgi.

Evidensgrad A2

Överlevnad efter endoskopisk resektion för EAC motsvarar den hos normalbefolkningen.

Evidensgrad A2

Endoskopisk behandling av slemhinneförändringar i övre GI-kanalen kan utföras på principiellt två olika sätt dvs. resektion eller ablation. Vid resektion avlägsnas ett ytligt slemhinnestycke medtagande slemhinna ned till submukosanivå genom s.k. endoskopisk mukosaresektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD) och medför därför även möjlighet till PAD. Detta är mycket viktigt att beakta inför terapibeslut eftersom man i studier påvisat att en mer avancerad neoplasi föreligger i 40-50 % av PAD från mukosarecesserade slemhinneförändringar jämfört med initial diagnos baserat enbart på endoskopiskt utseende (se Paris klassifikationen) och tångbiopsier⁵⁵. EMR är därför en viktig diagnostisk metod för säkrare PAD och T-stadieindelning vid makroskopiskt synlig slemhinneförändring av typ 0-I – 0-IIb enligt Paris klassifikationen. Typ 0-IIc samt 0-III är

submukosala lesioner och således inte lämpliga för endoskopisk behandling⁵⁶. Patienter med sådana förändringar bör därför bli föremål för ställningstagande till konventionell kirurgi. American College of Gastroenterology rekommenderar sedan år 2000 endoskopisk terapi som primär behandling av HGD och intramucosal EAC (T1m1-m3). Motsvarande stadium kan inte värderas enbart genom material från tångbiopsier, men dessa är förenade med en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (1,3 %)⁵⁷. Vid djupare engagemang, d.v.s. ytlig submukosal invasion (T1sm1) uppskattas däremot risk för lymfkörtelmetastas till upp mot 10 %, medan vid ännu djupare invasionsgrad (T1sm2-3) är denna risk betydligt högre (26-67 %). Andra histopatologiska faktorer av betydelse för lymfkörtelmetastas risk är även differentieringsgrad samt invasion av lymfkärl^{58,59}.

Wiesbaden gruppen har publicerat resultatet av 100 konsekutiva EMR genomförda pga HGD eller intramucosal EAC och redovisar fullständig lokal remission i 99 % av fallen med uppföljningstid på 36,7 månader samt enbart 11 fall med lindrigare komplikation i form av blödning⁶⁰. Vid EMR som utförs med diatermislynga föreligger begränsning i hur stora slemhindestycken som kan avlägsnas varför man för att kunna säkerställa fria laterala resektionsmarginaler vid mer utbredda neoplasier kan behöva utföra resektionen i flera fraktioner, sk piece-meal resektion. Denna strategi anses dock ogynnsam ur ett tumörbiologiskt perspektiv. Vid ESD föreligger ingen storleksbegränsning utan även stora neoplasier kan avlägsnas en-bloc. Emellertid är ESD förenad med högre frekvens allvarliga biverkningar⁶¹. Det finns dock inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långstidsöverlevnad efter EMR eller ESD i esofagus.

Ablationsbehandling

Efter radiofrekvensablation av BE med SIM, LGD och HGD regenereras skivepitelet i esofagus.

Evidens 1A

Radiofrekvensablation rekommenderas för HGD utan fokala lesioner.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE efter resektion av fokala lesioner.

Rekommendation B

Radiofrekvensablation rekommenderas ännu inte för BE med endast SIM eller LGD utan fokala lesioner.

Rekommendation B

I kontrast till resektionsbehandling innebär de ablativa teknikerna istället destruktion av de ytliga slemhinnelagren genom tillförsel av energi av olika modaliteter. Det finns principiellt 3 olika former av ablativa metoder: 1: Termisk destruktion med laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argonplasmakoagulation (APC) och radiofrekvensablation (RFA); 2: Kryoterapi; 3: Fotodynamisk terapi (PDT). Gemensamt för både resektiva och ablativa tekniker är att om läkningsprocessen därefter sker i en syrafri miljö restitueras ordinarie slemhinnetyp som i esofagus betingas av skivepitel utan förekomst av körtelstrukturer. Det ablativa djupet kan variera avsevärt i olika lokaler hos samma individ och samma behandling vilket således kan vara en källa till utveckling av strikturer (djup ablation) eller kvarstående djupa körtlar (ytlig ablation) ur vilka adenocarcinom kan utvecklas. RFA är i nuläget den ablativa teknik som uppvisat störst reproducerbarhet i ablationsdjup. I en randomiserad crossoverstudie kunde man nyligen visa att RFA var associerat med en hög frekvens komplett avlägsnande av både metaplasi och dysplasi (ca 93

% respektive 95 % efter 2 år) med bestående resultat enligt en Kaplan-Maier analys om >75 % respektive 85 % efter 5 år om kompletterande RFA-behandlingar ej gavs ⁶².

Eradikationsfrekvensen är särskilt betydelsefull då patienter som påvisats med HGD eller tidig EAC har en hög risk för malign transformation i kvarvarande metaplastisk slemhinna. Schnell och medarbetare har visat att risken för cancerutveckling från HGD efter ett år var 16 % i en obehandlad grupp på 75 patienter som följdes under 7 år ⁶³. Wiesbaden gruppen redovisar från en prospektiv studie över 5 år på 349 patienter med HGD eller mucosal EAC som erhållit kurativt syftande endoskopisk behandling med EMR och/eller PDT, att risken för metakron neoplasia var 21,5 %. De faktorer som beskrivs vara förenade med signifikant ökad risk var: piece-meal resektion av den neoplastiska förändringen, långa metaplastiska segment, ingen kompletterande ablationsbehandling efter komplett resektion och tid till komplett resektion >10 månader ⁵⁶. Amsterdam gruppen har nyligen publicerat resultaten från en randomiserad studie mellan stegvis EMR och EMR av den fokala neoplastiska förändringen följt av RFA för att uppnå fullständig eradikation av den metaplastiska slemhinnan. Man fann jämförbara eradikationsfrekvenser i de båda grupperna (100 % för stegvis EMR och 96 % för EMR/RFA). Frekvensen av såväl svåra (perforation och stenosis) som lättare komplikationer (blödning och milda stenoser) var dock vanligare efter stegvis EMR ⁶⁴.

Endoskopisk behandling av BE utan fokala lesioner med eller utan LGD

Målet för endoskopisk ablation eller resektion av intestinal metaplasi i esofagus med eller utan LGD är att eliminera risken för malign progression. Även om ablation och resektion av makroskopiskt synlig metaplastisk slemhinna kan utföras med god säkerhet, finns inga långtidsdata som säkert fastställer minskad risk eller ökad kostnadseffektivitet för någon ablativ eller resektiv metod avseende risken att insjukna i EAC. Detta innebär att det ännu är för tidigt att avstå från fortsatt endoskopisk surveillance efter genomförd ablation eller resektion.

En evidensbaserad metod som kan användas för att avgöra om de potentiella fördelarna med en behandling överväger dess nackdelar är att beräkna antalet som behöver behandlas (NNT) för att uppnå en viss effekt av behandlingen ⁶⁵. Detta görs med hjälp av formeln $NNT = 1/ARR$, där ARR är den absoluta riskreduktionen som uppnås genom behandlingen. Radiofrekvensablation (RFA) betraktas av många som en mycket effektiv behandling av Barretts esofagus med LGD (vilken kan ge en >90 % BE eradikation) ^{62, 66}. Kunde vi alltså minska risken för cancerutveckling vid LGD i samma omfattning, dvs., från 0,91 % (medelvärden av ^{38, 39}) till 0,01 % per år, så skulle detta motsvara en absolut riskreduktion på 0,90 %. Med dessa förutsättningar kan följande beräkning göras av $NNT = 1/0,009 = 111$. Om vi tillåter oss att göra motsvarande räkneexempel på BE patienter utan dysplasi (med en >90 % långtidseffekt), skulle en RFA ablation minska den årliga risken för EAC från 0,1 % till 0,01 % eller 0,0001. Då får vi $NNT = 1/0,0001 = 10\ 000$. Dessa, tills vidare hypotetiska siffror, skulle då möjligen kunna motivera en RFA baserad strategi för patienter med LGD men knappast för de utan dysplasi.

Endoskopisk behandling av HGD eller tidig (intramucosal) EAC

Vid BE med HGD eller intramucosal EAC har esofagektomi tidigare varit den allmänt rekommenderade behandlingsmetod som dock medför betydande morbiditet och viss mortalitet även vid högvolumcentra ⁶⁷⁻⁶⁹. Esophagektomi har tidigare uppfattats erbjuda möjlighet till komplett avlägsnande av BE men recidiv efter resektion har rapporterats hos ca 18 % ⁷⁰. I ljuset av dagens information beträffande resultat med endoskopiska alternativ kan

esofagektomi inte längre rekommenderas vid förändringar grad 0-I – 0-IIb enligt Paris klassifikationen. Endoskopisk behandling kräver dock noggrann uppföljning⁷¹, efter 3 och 6 månader samt årliga surveillancekontroller.

Behandlingsbeslut vid HDG och/eller intramucosal EAC

Definitivt terapibeslut för patienter med konstaterad HGD eller intramucosal adenocancer i esofagus skall efter att definitivt PAD erhållits fattas vid multidisciplinär terapi konferens, vilket även är nationell rutin vid mer avancerad esofageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus och ventrikelcancer.

Rekommendation Grad B

Referenser

1. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:11-30.
2. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-9.
3. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
4. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.
5. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Human pathology* 1988;19:166-78.
6. Lee YC, Cook MB, Bhatia S, et al. Interobserver reliability in the endoscopic diagnosis and grading of Barrett's esophagus: an Asian multinational study. *Endoscopy* 2010;42:699-704.
7. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-80.
8. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
9. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1490-1502.
10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
11. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006;55:442.
12. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:671-6.
13. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Human pathology* 2001;32:368-78.
14. Downs-Kelly E, Mendelin JE, Bennett AE, et al. Poor interobserver agreement in the distinction of high-grade dysplasia and adenocarcinoma in pretreatment Barrett's esophagus biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2333-40; quiz 2341.
15. Sharma P, Falk GW, Sampliner R, et al. Management of nondysplastic Barrett's esophagus: where are we now? *Am J Gastroenterol* 2009;104:805-8.
16. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1021-8.
17. Pohl J, Pech O, May A, et al. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? *Am J Gastroenterol* 2010;105:2350-6.
18. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-9.

19. Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB, et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;139:1106-14.
20. Curvers WL, van Vilsteren FG, Baak LC, et al. Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice. *Gastrointest Endosc* 2011;73:195-203.
21. Mannath J, Ragnath K. Era of Barrett's surveillance: does equipment matter? *World J Gastroenterol* 2010;16:4640-5.
22. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
23. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9.
24. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol* 2011;46:133-41.
25. Post PN, Siersema PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:17-22.
26. Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Eur J Epidemiol* 2011;26:739-45.
27. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
28. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
29. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:235-44; quiz e32.
30. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
31. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-90.
32. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77.
33. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-49.
34. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:220-7; quiz e26.
35. Wani S, Falk GW, Post J, et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141:1179-86, 1186 e1.
36. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2011.
37. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1231-8.

38. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-57.
39. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
40. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1447-55; quiz 1456.
41. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30.
42. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-97.
43. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-72.
44. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:306-9.
45. Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:566-72.
46. Levine DS, Reid BJ. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc* 1991;37:332-7.
47. 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.
48. Kariv R, Plesec TP, Goldblum JR, et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:653-8; quiz 606.
49. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877-83.
50. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2390-4.
51. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.
52. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.
53. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005;6:945-52.
54. Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Statins Have Chemopreventative Effects in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011;141:2000-8.
55. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2008;67:604-9.

56. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-6.
57. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005;242:566-73; discussion 573-5.
58. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1079-85.
59. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
60. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3-10.
61. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43:664-70.
62. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-8.
63. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.
64. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-73.
65. Spechler SJ. Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology* 2000;119:587-9.
66. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88.
67. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
68. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
69. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med* 2011;364:2128-37.
70. Wolfsen HC, Hemminger LL, DeVault KR. Recurrent Barrett's esophagus and adenocarcinoma after esophagectomy. *BMC Gastroenterol* 2004;4:18.
71. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011;254:67-72.