



# SGF Nationella Riktlinjer 2015

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

## Nationella riktlinjer för utredning samt handläggning av Barretts Esofagus 2015-01-25

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

Anders Edebo, Kirurgkliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,

[anders.edebo@surgery.gu.se](mailto:anders.edebo@surgery.gu.se)

Lars Lundell, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

[lars.lundell@karolinska.se](mailto:lars.lundell@karolinska.se)

Anders Thorell, Kirurgkliniken, Ersta Sjukhus, Stockholm

[anders.thorell@erstadiakoni.se](mailto:anders.thorell@erstadiakoni.se)

## SAMMANFATTNING UTREDNING AV BARRETTS ESOFAGUS (BE)

### 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 körtelmetaplastiskt epitel proximalt om den gastroesofageala övergången (ESEM=endoscopically suspected esophageal metaplasia) samt histologisk påvisat intestinal metaplasi (SIM=specialized intestinal metaplasia).*

Rekommendation Grad B

*Både lågradig (LGD) och höggradig dysplasi (HGD) 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 A

*För detektion av BE lesioner rekommenderas konventionell (högupplösande) eller elektronisk kromoendoskopi.*

Evidens 1A

### 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 på c:a 0,10 %.*

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

Evidens 1B

*Risk 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 (med biopsitagning enl ovan) 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 A

## SAMMANFATTNING HANDLÄGGNING AV BARRETTS ESOFAGUS

### Läkemedelsbehandling

*GERD symtom och esofagit behandlas med PPI.*

Evidensgrad A

*Risk för EAC vid BE minskar med PPI behandling som därför kan rekommenderas*

Evidensgrad B, Rekommendation Grad B

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

Evidensgrad B, Rekommendation Grad C

### Endoskopisk resektionsbehandling

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

Evidensgrad A2

*Morbiditet och mortalitet vid endoskopisk behandling är avsevärt 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 A

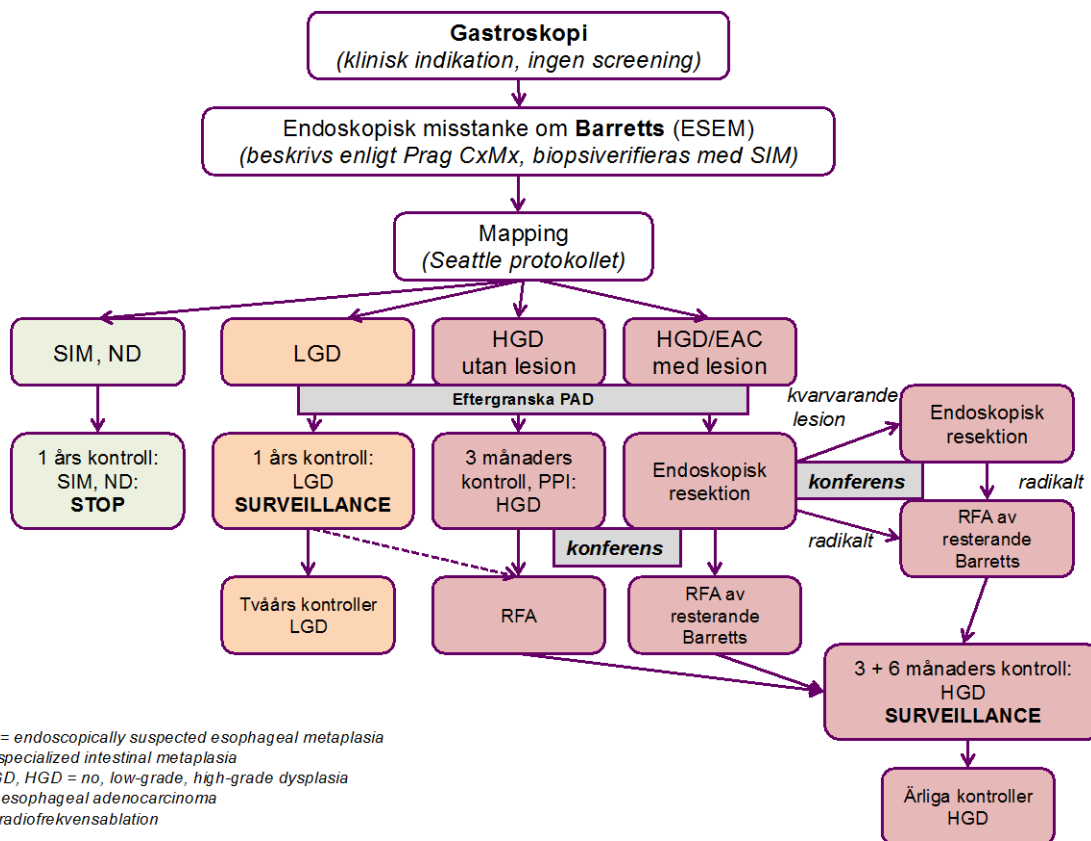
*Radiofrekvensablation rekommenderas för närvarande inte för BE med endast SIM eller generellt för LGD utan fokala lesioner.*

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 terapikonferens, vilket även är nationell rutin vid mer avancerad esofageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus- och ventrikelcancer.*

Rekommendation Grad B



## 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 esofagus<sup>1</sup>. Hos patienter med BE är därför övergången mellan körtelepitel och flerskiktat skivepitel (Z-linjen) inte sammanfallande med den anatomiska gastroesofagala 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 skivepitelet<sup>2</sup>. Av pragmatiska skäl har man indelat tillståndet i kort- ( $\leq 3$  cm) och långsegment BE ( $> 3$  cm).

### Uppkomst

*BE är en komplikation till gastroesofageal refluxsjukdom.*  
Evidens 2A

Kronisk gastroesofageal reflux (GERD) är en riskfaktor för adenocancer i esofagus (EAC)<sup>3</sup>. BE uppkommer oftast som en relativt ovanlig komplikation till GERD<sup>4</sup>. 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 histologiskt påvisat intestinal metaplasi (SIM=specialized intestinal metaplasia).*  
Rekommendation Grad B  
*Dysplasigraden 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 luftinsufflation<sup>2</sup>. 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<sup>5,6</sup>. Beroende på förekomst av olika typer av körtelepitel har man traditionellt uppdelat Barretts slemhinna i tre former; intestinal typ, gastrisk typ och blandform<sup>7</sup>. Karaktäristiskt för intestinal typ av körtelslemhinna är förekomst av bägarceller med mucininnehåll (färgas med hematoxylin eosin/alcian blå pH 2,5)<sup>5,8,9</sup>. Förekomst av intestinal metaplasi är en förutsättning för diagnosen BE enligt Montreal definitionen<sup>10</sup> som används i de flesta länderna med undantag av t.ex. UK<sup>11</sup>. Rörande diagnostiken av olika dysplasi grader i epitelet är det mycket viktigt att känna till att bedömningarna varierar stort mellan olika patologer. Detta gäller såväl låggradig (LGD) som höggradig dysplasi (HGD)<sup>5,12-14</sup>. Exempelvis bekräftades LGD i ett stort amerikanskt material av expertpatologer i bara 15 % av fallen<sup>15</sup>. Konsekvensen av detta

i klinisk praxis är att man skall kräva second opinion innan förekomst/graden av dysplasi kan fastställas <sup>16</sup>.

## Utbredning

*Utbredning av BE ska anges enligt Prag klassifikationen och anges 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; anges i cm från tandraden), med C för circumferentiell och M för maximal längd på mucosal utbredning <sup>2</sup>. 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.

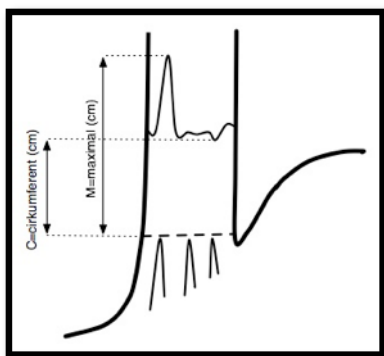


Fig. 1: BE utbredning klassificeras enligt Prag CxMx

## Endoskopisk klassifikation av tidiga neoplastiska lesioner

*BE lesioner ska beskrivas enligt Paris klassifikationen.*  
 Rekommendation Grad A

Tidiga neoplastiska lesioner skall klassificeras endoskopiskt enligt samma principer som gäller för lesioner i övriga GI kanalen dvs. enligt Paris klassifikationen <sup>17</sup> (Fig. 2). Dessa uppgifter ska anges i remissen till högspecialiserade centra.

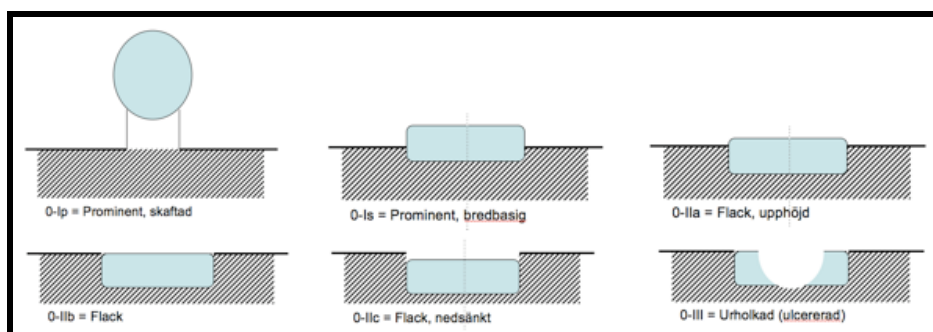


Fig. 2: BE lesioner graderas enligt Paris klassifikationen

## Endoskopisk diagnostik av dysplastiska förändringar

*BE lesioner upptäcks enklare med högupplösande teknik med tillägg av elektronisk kromoendoskopi.*

Evidens 1A

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 (indigokarmin, metylenblått) för att ge ökad kontrast, så kallad kromoendoskopi. Detta har dock inte introducerats i klinisk praxis. En meta-analys kunde inte påvisa förbättrad diagnostik av dysplasi med användning av metylen-blå kromoendoskopi<sup>18</sup>. Användande av ättiksyra skulle möjligen kunna förbättra diagnostiken, men medger ändå inte att man kan avstå från kvadrantbiopsier vid ex. BE surveillance<sup>19</sup>. Den bäst dokumenterade virtuella (elektroniska) kromoendoskopitekniken är Narrow Band Imaging (NBI), som använder blå-grönt ljus vilket framhäver kärlteckning och slemhinnestruktur<sup>20</sup>. En tidigare metaanalys har sammanfattat att kombinationen av NBI med förstoringSENDOSKOPI ger hög diagnostisk sensitivitet och precision för HGD men tyvärr dålig specificitet för SIM<sup>21</sup>. En senare metaanalys visar att både konventionell och elektronisk kromoendoskopi förbättrar påvisande av dysplasi eller cancer med ”diagnostic yield” för upptäckande uppgående till 34% (95% CI, 20%–56%; P < .0001)<sup>22</sup>. En ny prospektiv studie visade att högupplösande förstoringSENDOSKOPI (HDME) med tillägg av virtuell färgning (Multiple-Band Imaging, MBI) medför signifikant förbättrad dysplasidiagnostik jämfört med enbart konventionell teknik<sup>23</sup>. HD- och NBI-system kan även kombineras med autofluorescensendoskopi (AF; trimodal system) i syfte att förbättra det diagnostiska utbytet<sup>24</sup>. I klinisk praxis har AF inte visats kunna förbättra diagnostiken jämfört med standard-vitljusendoskopi<sup>25</sup>, varför AF fortfarande får anses vara experimentell, liksom konfokala endomikroskopitekniker och optisk koherenstomografi<sup>26</sup>.

### 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 Sverige<sup>27</sup> (Italien 4 %<sup>28</sup>, Kina 2 %<sup>29</sup>). Använder man diagnosen baserad på biopsiverifierad intestinal metaplasi (SIM) så ligger BE prevalensen i Europa omkring 1,3-1,6 %<sup>27, 28</sup>. Studier från Nederländerna<sup>30</sup> och Nord Irland<sup>31</sup> 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 på c:a 0,10 %, Förekomst av LGD ökar den årligen risken för EAC till 0,5-1,5 %.*

Evidens 1B

*Risk för att utveckla HGD eller EAC är lägre för kortsegment BE.*

Evidens 2A

Incidensen av EAC har mångfaldigats under de senaste decennierna<sup>32</sup>. I USA steg denna från 0,4 till 2,3 per 100 000 invånare<sup>33</sup> mellan år 1975-2001. Motsvarande utveckling rapporteras från andra länder i västvärlden. EAC är dock fortfarande en ovanlig orsak till död hos patienter med BE<sup>34</sup>. En senare metaanalys visade en årlig EAC mortalitet av 0,3 % hos patienter med BE oavsett förekomst av dysplasi eller ej<sup>35</sup>.

Den årliga incidensen av EAC vid BE uppskattades före år 2000 till mellan 0,2 - 2,9 %<sup>36</sup>, men siffran 0,5 % anses numera mer relevant<sup>36 37</sup>. Några avgörande geografiska variationer tycks inte föreligga<sup>38 39</sup>. 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 %, respektive<sup>40</sup>. Något högre siffror har rapporterats från mindre kohorter<sup>41</sup>. Metaanalyser med inklusion av 51<sup>35</sup> resp. 57<sup>42</sup> studier publicerade mellan 1996 och 2011 visade på en årlig risk för EAC på 0,63 % (95 % CI 0,47 % - 0,84 %) <sup>35</sup> resp. 0,33 % (95 % CI 0,28 % - 0,38 %) <sup>42</sup>. I en nyligen publicerad metaanalys påvisades en incidens av EAC vid BE med LGD på 0,54 % (95 % CI 0,32-0,76) <sup>43</sup>. Risken för EAC verkar vara lägre för kortsegment BE (0,19 %) <sup>38, 42, 44</sup>. Rotterdamgruppen visade i sin 4 års uppföljning av 713 patienter med BE att faktorer som ökar risk för HGD och EAC innefattar: LGD vid indexskopin (RR, 9,7; 95 % CI 4,4-21,5), > 10 års förlopp (RR, 3,2; 95 % CI 1,3-7,8), längden av BE (RR, 1,11 per cm; 95 % CI 1,3-7,8) samt förekomst av esofagit (RR, 3,5; 95 % CI 1,3-9,5) <sup>45</sup>.

Två stora epidemiologiska undersökningar från Nord Irland<sup>46</sup> och Danmark<sup>47</sup> inkluderade 8522 resp. 11028 patienter med BE som följdes i 7,0<sup>46</sup> resp. 5,2 år<sup>47</sup>. I dessa beräknades risken att utveckla EAC till endast 0,13 %<sup>46</sup> resp. 0,12 %<sup>47</sup> per år. Däremot var risken 1,4 %<sup>46</sup> 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 minskade resp. risker kraftigt (med omkring 50 %) <sup>46, 47</sup>. Risken för utveckling av EAC var även i dessa undersökningar lägre hos patienter med kortsegment BE<sup>46, 47</sup>. SIM som begränsas till gastroesofageala övergången visar mycket lägre risk för EAC än BE<sup>48</sup>.

## 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<sup>49,50</sup> eller Europa<sup>51</sup>.

Skäl som talar mot screening är också att, trots den ökande incidensen av EAC, är risken för död i denna åkomma mycket liten<sup>42,47</sup>. 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 EAC<sup>52</sup>, 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 symptom (44 %) <sup>27</sup> 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<sup>50,53</sup>. Detta medför i sin tur att värdet av att påvisa förstadiet i tidigt skede minskar. Slutligen är endoskopi som screeningsinstrument 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”<sup>5,12-14</sup> (svårigheter att histopatologiskt korrekt diagnostisera olika grader av dysplasi) vilket ytterligare minskar möjligheten 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 som talar 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 (med biopsitagning enl. ovan) för att minska risken 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 vid BE 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<sup>42, 47</sup> som talar för att risken för patienter med BE att utveckla EAC är betydligt lägre än man tidigare antagit 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 surveillance-programmets 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 under 8 veckor före mapping eftersom detta annars kan försvåra definiering av Barretsegmentet och dess morfologiska förändringar inklusive grad av dysplasi. BE segmentet beskrivs enligt Prag-klassifikationen *CxMx* exklusive eventuella öar av körtelepitel. Kvadrantbiopsier tas med ”jumbotång” med sugteknik<sup>54</sup> på varannan cm av segmentet i separata rör (t.ex. vid C2M2 och GE övergång vid 39 cm således 8 separata rör märkta 1-4: 39 cm kl 3-6-9-12; 5-8: 37 cm, kl 3-6-9-12) samt 3 cm proximalt om Z-linjen enligt Seattle protokollet<sup>55</sup>.

#### *SIM*

Om biopsier inte kan påvisa dysplasi (LGD eller HGD, som bägge behöver konfirmeras av två expertpatologer) 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 med förnyad gastroskopi med biopsier efter 3 månaders behandling med högdos PPI. Om fynd av HGD bekräftas bör patienten remitteras till specialistcentrum för ställningstagande till endoskopisk mucosaresektion (EMR/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.

## BARRETT'S ESOFAGUS (BE) - BEHANDLING

### Läkemedelsbehandling

*GERD symtom och esofagit behandlas med PPI*

Evidensgrad A

*Risk för EAC vid BE minskar med PPI som därför kan rekommenderas*

Evidensgrad B

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

Evidensgrad B, Rekommendation Grad C

### Syrhämmande behandling

Det finns vetenskapliga belägg för behandling av patienter med BE med syrhämmande läkemedel i form av PPI för att minska refluxsymtom och/eller läka endoskopiskt påvisad esofagit. De studier som visat på en minskad cancerrisk vid användning av PPI vid BE (se ref. från denna metaanalys)<sup>56</sup> fick nyligen stöd av resultaten från en metaanalys som visade att användning av PPI vid BE var associerad med 71 % minskad risk för EAC och/eller HGD (justerad OR 0,29; 95% CI 0,12 - 0,79)<sup>57</sup>. Mot detta skall ställas en nyligen publicerade fall-kontroll studie från Danmark med 9883 BE patienter som inte kunde påvisa en cancerpreventiv effekt, utan däremot istället en ökad risk för HGD/EAC hos de som använde PPI mer konsekvent och under längre tid<sup>58</sup>. Denna studie är dock behäftad med betydande metodologiska problem i form av dels att precisionen i diagnosen är osäker, övriga relevanta riskfaktorer inte är tydligt korrigerade för, compliance avseende det reella PPI intaget är oklart och att dessa PPI behandlade patienter hade möjligen svårare symtom.

De BE patienter som diagnostiseras i den kliniska vardagen har närmast alltid GERD symtom varför det torde vara okontroversiellt att rekommendera PPI behandling för att kontrollera dessa symtom. Till denna effekt kan då adderas den potentiellt gynnsamma effekten på HGD/EAC riskprofilen enligt ovan.

### NSAID och/eller statin behandling

Tillgängliga data talar för att antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för malign progression vid BE<sup>59, 60</sup>. 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 effekt<sup>61</sup>. 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 avsevärt 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

slemhinneestycke ned till submukosanivå genom s.k. endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD) vilket därför även ger möjlighet att erhålla 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 ovan) och tångbiopsier<sup>62</sup>. 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 är således inte lämpliga för endoskopisk behandling<sup>63</sup>. 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). Visserligen kan dessa stadier inte värderas enbart genom material från tångbiopsier, men de är förenade med en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (1,3 %) <sup>64</sup>. Vid djupare engagemang, d.v.s. yttlig submukosal invasion (T1sm1) uppskattas däremot risk för lymfkörtelmetastas till upp mot 10 %, och vid ännu djupare invasionsgrad (T1sm2-3) är denna risk betydligt högre (26-67 %). Andra histopatologiska faktorer som påverkar risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser är differentieringsgrad samt invasion av lymfkärl<sup>65, 66</sup>.

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 komplikationer i form av blödning<sup>67</sup>. Vid EMR som utförs med diatermislynga föreligger begränsning i hur stora slemhinnestycken 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 biverkningar<sup>68</sup>. Det finns inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långtidsöverlevnad efter EMR eller ESD i esofagus.

### **Ablationsbehandling**

*Efter radiofrekvensablation av BE med SIM, LGD och HGD återskapas 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 inte för närvarande för BE med endast SIM eller generellt för 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; innefattande laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argon plasma koagulation (APC) och radiofrekvens ablation (RFA); 2: Kryoterapi; 3: Fotodynamisk terapi (PDT). Gemensamt för både resektiva och

ablativa tekniker är att om läkningsprocessen efter behandling sker i en syrafri miljö återbildas ursprunglig 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) i vilka adenocancer kan utvecklas. RFA är i nuläget den ablativa teknik som uppvisat störst reproducerbarhet i ablationsdjup. I en randomiserad crossoverstudie kunde man visa att RFA var associerat med en hög frekvens komplett avlägsnande av både metaplasi och dysplasi (ca 93 % resp. 95 % efter 2 år) med bestående resultat enligt en Kaplan-Maier analys om >75 % resp. 85 % efter 5 år om kompletterande RFA-behandlingar ej gavs<sup>69</sup>. Nyare studier har dock visat återkomst av BE, även med utveckling av dysplasi och cancer, i upp till 33 % av patienterna efter 2 år, varför fortsatt surveillance är motiverad<sup>70</sup>.

Eradikeringsfrekvensen 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<sup>71</sup>. 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 neoplasi 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<sup>63</sup>. Amsterdamgruppen har nyligen publicerat resultaten från en randomiserad studie som jämförde stegvis EMR med EMR av den fokala neoplastiska förändringen följt av RFA för att uppnå fullständig eradikation av den metaplastiska slemhinnan. Man fann jämförbara eradikeringsfrekvenser i de båda grupperna (100 % för stegvis EMR och 96 % för EMR/RFA). Frekvensen av såväl svåra (perforation och stenoser) som mindre allvarliga komplikationer (blödning och milda stenoser) var dock vanligare efter stegvis EMR<sup>72</sup>, vilket också bekräftas av en nyligen publicerad metaanalys<sup>73</sup>.

#### *Endoskopisk behandling av BE utan fokala lesioner med eller utan LGD*

Målet för endoskopisk ablation eller resektion av SIM 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 patienter som behöver behandlas (NNT) för att en patient skall uppnå en viss effekt av behandlingen<sup>74</sup>. 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)<sup>69,75</sup>. Om vi kunde minska risken för cancerutveckling vid LGD i samma omfattning, dvs., från 0,91 % (medelvärde av<sup>46,47</sup>) till 0,01 % per år, skulle detta motsvara en absolut riskreduktion på 0,90 %. Med dessa förutsättningar kan följande beräkning göras av  $NNT = 1/0,009 = 111$ . Om man gör 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.

Amsterdam gruppen publicerade nyligen en randomiserad studie av RFA kontra endoskopisk övervakning som involverade 136 patienter med bekräftad LGD vilka följdes under 3 år. RFA minskade risken för progression till HGD eller EAC från 26,5% till 1,5 %;  $P < 0,001$ <sup>76</sup>. LGD kunde eradikeras med RFA i 92,6 % men även i surveillance gruppen minskade förekomsten av LGD med 27,9 %<sup>76</sup>.

#### *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<sup>77-79</sup>. Esofagektomi har tidigare uppfattats medföra komplett avlägsnande av BE men recidiv efter resektion har rapporterats hos ca 18 %<sup>80</sup>. 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 uppföljning<sup>81</sup>, efter 3 och 6 månader samt årliga surveillance kontroller.

#### **Behandlingsbeslut vid HDG och/eller intramucosal EAC**

*Definitivt terapibeslut för patienter med konstaterad HGD eller intramucosal adenocancer i esofagus skall fattas vid multidisciplinär terapikonferens efter att definitivt PAD erhållits. Detta är även nationell rutin vid mer avancerad esofageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus och ventrikelcancer.*  
Rekommendation Grad B

## Referenser

1. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014;371:836-45.
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. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523-30.
16. 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.
17. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
18. 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.
19. 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.
20. Committee AT, Abu Dayyeh BK, Thosani N, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting

- real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2015.
21. 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.
  22. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1562-70 e1-2.
  23. Johnsson E, Jonsson C, Fandriks L, et al. Multiple-band Imaging Provides Better Value Than White-light Endoscopy in Detection of Dysplasia in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Mannath J, Ragnath K. Era of Barrett's surveillance: does equipment matter? *World J Gastroenterol* 2010;16:4640-5.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:2499-509.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-90.
  38. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77.



39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2011.
43. Singh S, Manickam P, Amin AV, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:897-909 e4; quiz 983 e1, 983 e3.
44. Anaparthi R, Sharma P. Progression of Barrett oesophagus: role of endoscopic and histological predictors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:525-34.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-97.
51. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-72.
52. 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.
53. 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.
54. Levine DS, Reid BJ. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc* 1991;37:332-7.
55. 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.
56. 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.
57. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229-37.

58. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, et al. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:984-91.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3-10.
68. 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.
69. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-8.
70. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* 2013;145:79-86 e1.
71. 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.
72. 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.
73. Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731 e3.

74. Spechler SJ. Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology* 2000;119:587-9.
75. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88.
76. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209-17.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Wolfsen HC, Hemminger LL, DeVault KR. Recurrent Barrett's esophagus and adenocarcinoma after esophagectomy. *BMC Gastroenterol* 2004;4:18.
81. 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.