

RICHTLIJN BARRETT-OESOFAGUS

Deze richtlijn is momenteel in herziening. Twee herziene modules (risico op adenocarcinoom en surveillance bij Barrettslokdarm) zijn reeds gepubliceerd. Daarmee is de informatie in deze PDF-richtlijn deels verouderd en daarom doorgehaald. De overige herziene modules zullen naar verwachting in Q3 2025 gepubliceerd worden. De PDF-versie van de richtlijn komt dan te vervallen.

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Mandaterende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

INHOUDSOPGAVE

	Pagina
Algemeen	4
Hoofdstuk 1. Screening op Barrett-oesofagus	5
- Risico op Barrett-oesofagus	5
- Selectie voor screening op Barrett-oesofagus	7
Hoofdstuk 2. Definitie van Barrett-oesofagus	9
- Endoscopische beoordeling Barrett-oesofagus	10
- Beschrijving Barrett-oesofagus	11
- Biopsieprotocol Barrett-oesofagus	12
Hoofdstuk 3. Histologische bewerking en beoordeling Barrett-oesofagus	14
Hoofdstuk 4. Surveillance van Barrett-oesofagus	17
- Risico op adenocarcinoom in Barrett-oesofagus	17
- Surveillance van Barrett-oesofagus en overlevingswinst	18
- Preventie van dysplasie of adenocarcinoom en Barrett-oesofagus	20
- LGD als risicofactor voor maligne progressie bij Barrett-oesofagus	22
- Overige risicofactoren op maligne progressie in Barrett-oesofagus	23
- Biomarkers bij surveillance van Barrett-oesofagus	25
- Surveillance van Barrett-oesofagus zonder dysplasie	26
Hoofdstuk 5. Beleid bij laag- en hooggradige dysplasie en Vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus	29
- Laaggradige dysplasie in Barrett-oesofagus	29
- Hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus	31
- Surveillance van patiënten met HGD in Barrett-oesofagus	34
- Behandeling van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus	35
- Chirurgische behandeling van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus	39
- Centralisatie	40
Hoofdstuk 6. Anti-reflux behandeling bij patiënten met Barrett-oesofagus	42
- Effectiviteit van antireflux chirurgie versus medicamenteuze behandeling van Barrett-oesofagus	42
Referenties	44
Bijlage 1. Knelpunten	57
Bijlage 2. Uitgangsvragen	58
Bijlage 3. Samenstelling werkgroep	59
Bijlage 4. Leden van de werkgroep	60
Bijlage 5. Betrokken verenigingen	61
Bijlage 6. Autoriserende verenigingen	62
Bijlage 7. Wetenschappelijke onderbouwing	63
Bijlage 8. Actualisatie	65

	Pagina
Bijlage 9. Houderschap Richtlijn	66
Bijlage 10. Verantwoording	67
Bijlage 11. Juridische betekenis	68
Bijlage 12. Implementatie	69
Bijlage 13. Tabel	70

ALGEMEEN

Aanleiding

De diagnose oesofaguscarcinoom wordt bij ongeveer 1.800-2.000 personen per jaar in Nederland gesteld. Er zijn twee vormen van oesofaguscarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom. In de Westerse wereld, en dus ook in Nederland, stijgt de incidentie van het adenocarcinoom. Dit heeft te maken met het feit dat ook de voorloperafwijking van het adenocarcinoom van de oesofagus, Barrett-oesofagus, eveneens toeneemt. Naar schatting heeft ongeveer 3-5% van de volwassenen in Nederland een Barrett-oesofagus.

Doelstelling/Werkwijze

Deze richtlijn beschrijft wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een Barrett-oesofagus en

is gebaseerd op een inventarisatie van de belangrijkste knelpunten (zie [bijlage 1](#)) uit de praktijk. Deze knelpunten zijn de basis geweest voor uitgangsvragen (zie [bijlage 2](#)) die op basis van evidence uit literatuuronderzoek zijn beantwoord.

De uitgangsvragen gingen over:

- Screening op Barrett-oesofagus
- Definitie van Barrett-oesofagus
- Histologische beoordeling van Barrett-oesofagus
- Surveillance van Barrett-oesofagus
- Behandeling van hooggradige dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus
- Anti-reflux behandeling van Barrett-oesofagus

Deze uitgangsvragen uit de richtlijn zijn dus evidence-based uitgewerkt en vervolgens in aparte hoofdstukken weergegeven.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met Barrett-oesofagus, zoals MDL-artsen, pathologen, chirurgen, medisch oncologen, huisartsen, verpleegkundig specialisten, nurse practitioners, endoscopieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en psychologen.

In de hierna genoemde bijlagen kan meer informatie vinden over:

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 5](#))
- Autoriserende verenigingen (zie [bijlage 6](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 7](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 8](#))
- Houderchap richtlijn (zie [bijlage 9](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 10](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 11](#))
- Implementatie (zie [bijlage 12](#))

Literatuursearches en evidence tabellen zijn indien van toepassing weergegeven bij de desbetreffende onderwerpen.

1. SCREENING OP BARRETT-OESOFAGUS

Risico op Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wie loopt risico op een Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Vooraf blanken mannen, ouder dan 50 jaar, met langer dan 5 jaar bestaande klachten van (ernstige) gastro-oesofageale reflux kunnen op basis van de beschikbare literatuur in aanmerking komen voor aanvullend onderzoek gericht op de aanwezigheid van een Barrett-oesofagus.

Inleiding

Aan de basis van een Nederlandse richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus ligt de vraag hoe deze groep patiënten zich presenteren in de zorg. Worden patiënten met Barrett-oesofagus opgespoord naar aanleiding van klachten of naar aanleiding van meer algemene risico's? De werkgroep, heeft overwegende de beschikbare literatuur, gemeend zich in haar advies grotendeels te kunnen baseren op de recent gepubliceerde "Technical Review on the Management of Barrett's Esophagus" van de American Gastroenterological Association ¹⁴. Op sommige plaatsen zijn Nederlandse epidemiologische gegevens echter zinvol om hierbij te betrekken. Het verschil in de structuur van de gezondheidszorg tussen Nederland en de VS leidt tot een iets andere uitwerking van de adviezen. De inzichten die zijn weergegeven in deze paragraaf van de Richtlijn Barrett-oesofagus sluiten aan bij de gereviseerde NHG-Standaard Maagklachten ¹⁶⁰ en de daarbij behorende Landelijke Transmurale Afspraken die zijn geautoriseerd door het NHG en de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie ⁸⁴.

Literatuurbespreking

Systematische evaluatie van de literatuur over de epidemiologie van Barrett-oesofagus laat zien dat de meeste studies ziekenhuis- of endoscopie gebaseerde populaties betreffen. Relatief weinig onderzoek heeft plaats gevonden in random populaties of in de eerste lijn. Het is niet duidelijk wanneer een Barrett-oesofagus zich ontwikkelt, maar meestal wordt de diagnose gesteld vanaf het zesde decennium van het leven ^{106 25}. Hoewel het gebruik van endoscopie (en daarmee de kans op het vinden van een Barrett-oesofagus) hoger is bij oudere patiënten, suggereren de meeste studies een toename van de incidentie met de leeftijd. Datzelfde geldt voor de waarschijnlijkheid dat iemand met gastro-oesofageale reflux symptomen een Barrett-oesofagus heeft ⁶⁴. Het is niet duidelijk of dat komt doordat een ernstige beschadiging van het slokdarmslijmvlies vaker optreedt bij oudere patiënten of door het jarenlang aanwezig zijn of aanhouden van schade door reflux. In longitudinale studies heeft men laten zien dat de omvang van Barrett-epitheel niet toeneemt met de tijd, althans onder behandelde patiënten, wat ondersteuning biedt voor beide hypothesen ⁴⁰. Mannen lopen meer risico op een Barrett-oesofagus en dat geldt ook voor het risico op een adenocarcinoom van de oesofagus. In patiënt-controle en cohortstudies, is het risico op een Barrett-oesofagus onder mannen met refluxsymptomen 1.5 - 15 keer hoger dan dat onder vrouwen ^{30 40 65 25}. Een meta-analyse van cohortstudies liet een man: vrouw verdeling van ongeveer 2:1,5 zien in het voorkomen van Barrett-oesofagus ³⁸. Het is niet duidelijk of het vaker voorkomen bij mannen het resultaat is van verschillen tussen mannen en vrouwen in hormonale effecten op de slokdarm, vetverdeling, of andere nog onbekende factoren ⁷⁵. De meeste cohortstudies laten zien dat de meerderheid van de patiënten met een Barrett-oesofagus blank is ⁴⁶. Aangezien de meeste studies gebaseerd zijn op ziekenhuispopulaties, kan het gebruik van ziekenhuisvoorzieningen etnisch zijn bepaald. Verschillende studies hebben geprobeerd te kwantificeren wat het aandeel maagzuur-gerelateerde klachten is onder verschillende etnische groepen met Barrett-oesofagus. Abrams et al. vonden dat onder patiënten bij wie endoscopie werd uitgevoerd, blanke Amerikanen 4 keer zoveel kans op Barrett-oesofagus hadden als "Hispanics" of zwarte Afro-Amerikanen ². Ook een cohortstudie onder personen die een colonoscopie ondergingen en werden uitgenodigd om ook een gastroscopie te ondergaan liet zien dat blanken vaker een Barrett-oesofagus hadden dan zwarte Afro-Amerikanen ²⁰⁶. In een populatie gebaseerde studie, vonden Corley et al. dat de incidentie van Barrett-oesofagus

onder blanken meer dan 6 keer hoger was dan onder zwarten⁴⁶. Daarentegen konden Eloubeidi et al. ras niet als een voorspeller van Barrett-oesofagus vaststellen in een populatie van veteranen⁶⁹. De aanzienlijke verschillen in de prevalentie van Barrett-oesofagus tussen blanke en zwarte populaties zijn waarschijnlijk niet het gevolg van verschillen in de onderliggende prevalentie van gastro-oesofageale reflux, omdat de verdeling van symptomen van brandend maagzuur tussen die twee groepen vergelijkbaar lijkt te zijn²⁵². Een beperkt aantal studies suggereren dat zowel gastro-oesofageale reflux als Barrett-oesofagus veel minder gebruikelijk zijn onder Aziatische patiënten dan onder Westelijke populaties²⁵².

Gastro-oesofageale reflux is sterk geassocieerd met Barrett-oesofagus. Patiënt-controle studies suggereren dat patiënten met zuurbranden 6 tot 10 keer vaker Barrett-oesofagus hebben dan controlepersonen zonder klachten van zuurbranden. Bovendien lijkt er een dosis-respons relatie te zijn. Onder patiënten met meer frequente of chronische gastro-oesofageale reflux symptomen is het waarschijnlijker dat een Barrett-oesofagus wordt vastgesteld^{66 18 246 252}. Een andere studie suggereert echter dat de relatie tussen de ernst van gastro-oesofageale reflux symptomen en Barrett-oesofagus niet zo sterk is³⁸. In een studie waarin oesofageale blootstelling aan zuur bij gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) werd vergeleken tussen groepen met en zonder Barrett-oesofagus werd gevonden dat patiënten met een Barrett-oesofagus gemiddeld meer zuur blootstelling hadden en dat de omvang van Barrett-epitheel gecorreleerd leek te zijn met de duur van blootstelling aan zuur²⁴⁶. Verhoogde gallige reflux, zoals vastgesteld met een systeem dat blootstelling aan bilirubine in de slokdarm kan meten, is ook gedocumenteerd onder patiënten met Barrett-oesofagus^{241 152}. De rol van reflux anders dan met zuur in de ontwikkeling van Barrett-oesofagus blijft echter controversieel. Daarnaast is een hernia diafragmatica ook geassocieerd met de aanwezigheid van Barrett-oesofagus^{137 18 65}.

Een hoge body mass index en een intra-abdominale distributie van lichaamsvet zijn sterke risicofactoren voor Barrett-oesofagus. Patiënten met een Barrett-oesofagus hebben gemiddeld een hogere body mass index (BMI), zowel in vergelijking met patiënten met GORZ zonder Barrett-oesofagus en in vergelijking met de algemene bevolking^{71 64 45 111}. Interessant is dat de verdeling van lichaamsvet de sleutel hiervoor kan zijn. Patiënten met meer intra-abdominaal vet zoals gemeten met behulp van radiologische onderzoekstechnieken of patiënten met een verhoogde taille: heup verhouding hebben een hoger risico op een Barrett-oesofagus^{71 64 45}. Bij de laatste studie bleek niet BMI maar juist de omtrek van de taille de onafhankelijke voorspeller voor Barrett-oesofagus⁴⁵. Of het verhoogde risico van intra-abdominale obesitas op een Barrett-oesofagus te wijten is aan mechanische of hormonale factoren of een gevolg is van nog onbekende factoren is niet bekend.

Alcohol en roken zijn lang niet zo sterk geassocieerd met een Barrett-oesofagus zoals dat bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus wel is^{241 6 125}. Studies over de associatie van deze gewoonten met een Barrett-oesofagus hebben inconsistente resultaten opgeleverd. In een populatie studie lieten Ronkainen et al. zien dat rokers of gebruikers van alcohol ongeveer 3 keer zoveel kans hadden op een Barrett-oesofagus²¹². Recente gegevens suggereren dat de consumptie van wijn daadwerkelijk kan beschermen tegen Barrett-oesofagus^{16 126}. Inname van veel plantaardige voedingsmiddelen en fruit lijken het risico op een Barrett-oesofagus te verminderen, hoewel het mechanisme niet bekend is^{124 257}.

Conclusie

Risicofactoren voor een Barrett-oesofagus zijn gevorderde leeftijd (>50jr), mannelijk geslacht, blank ras, symptomen van gastro-oesofageale reflux, hiatus hernia, verhoogde body mass index en een overwegend intra-abdominale lokalisatie van het lichaamsvet.

Niveau 3: B ^{66 38 46 65 16 135 126 106}

Gematigd gebruik van wijn en een dieet met veel fruit en groenten kunnen beschermen tegen het ontstaan van een Barrett-oesofagus.

Niveau 3: B ^{124 257}

Overige overwegingen

Het onderzoek op het gebied van het ontstaan van Barrett-oesofagus is epidemiologisch van aard. Er is geen op Nederlandse populaties gebaseerd onderzoek op dit gebied beschikbaar.

Selectie voor screening op Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wie komen in aanmerking voor screening op een Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Het aanvragen van aanvullende diagnostiek, m.n. een gastroscopie, vanuit de eerste lijn, gericht op het stellen van de diagnose Barrett-oesofagus, is alleen in individuele gevallen gerechtvaardigd bij blanke mannen ouder dan 50 jaar met langdurige (>5 jaar) en ernstige (dagelijkse) refluxklachten.

Literatuurbespreking

Ondanks de aanzienlijke hoeveelheid gepubliceerde gegevens over risicofactoren voor Barrett-oesofagus is het niet eenvoudig om een uniforme richtlijn voor screening op basis van die risicofactoren vast te stellen. Ondanks het gebrek aan studies waaruit klinische voordelen door endoscopische screening op Barrett-oesofagus blijkt, is het vinden van Barrett-oesofagus bij gastroscopie, bijv. op verzoek van de huisarts, in de praktijk een reden opnieuw een gastroscopie te adviseren²¹³. Ook het adagium om in ieder geval één keer een gastroscopie te verrichten (“once in a lifetime endoscopy”) bij chronische refluxklachten is populair. Professionele organisaties zijn verdeeld over de vraag of dit soort endoscopische screening voor Barrett-oesofagus zinvol is^{43 89 67}. De meeste aanbevelingen met betrekking tot screening van Barrett-oesofagus zijn gericht op patiënten met chronische gastro-oesofageale reflux symptomen, aangezien gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) de sterkste risicofactor voor Barrett-oesofagus lijkt te zijn. Bovendien zou chronische ontsteking van de slokdarm bij GORZ kunnen bijdragen aan de oesofageale carcinogenese. Verschillende cohort en patiënt-controle studies suggereren dat endoscopische screening op Barrett-oesofagus, met endoscopische follow-up bij aanwezigheid van Barrett-oesofagus, gunstige effecten kan hebben^{218 43}. Patiënten bij wie een adenocarcinoom wordt ontdekt tijdens endoscopische surveillance van Barrett-oesofagus hebben waarschijnlijk minder kans op een geavanceerd tumorstadium met lymfekliermetastasen en dus een betere levensverwachting dan patiënten die zich presenteren met symptomen van de ziekte, zoals dysfagie en gewichtsverlies. Kosteneffectiviteit analyses hebben gesuggereerd dat endoscopische screening zinvol kan zijn als aan bepaalde vooraf gedefinieerde klinische parameters wordt voldaan^{198 107}.

Hoewel deze gegevens rationeel overtuigend lijken, verminderen verscheidene conceptuele en logistieke problemen het nut van endoscopische screening. Eerst en vooral heeft ongeveer 40% van de patiënten met een adenocarcinoom van de oesofagus helemaal geen voorgeschiedenis van chronische gastro-oesofageale reflux symptomen¹²⁸. Gastro-oesofageale reflux symptomen als uitgangspunt voor endoscopische screening om een Barrett-oesofagus op te sporen vermindert onmiddellijk de effectiviteit van een screeningsprogramma doordat bijna de helft van de patiënten daardoor dus niet wordt opgespoord in een vroeg presymptomatisch stadium. Ten tweede is zelfs onder patiënten met gastro-oesofageale reflux symptomen het risico op een adenocarcinoom in absolute termen zeer laag. Studies tonen aan dat tot 40% van de volwassen Amerikaanse bevolking gastro-oesofageale reflux symptomen op een maandelijks basis heeft en 20% op een wekelijkse basis¹⁴⁰. De incidentie van adenocarcinoom van de oesofagus is ook in Nederland sterk toegenomen in de afgelopen 3 decennia¹⁹⁰, betreft dit toch slechts een minimale fractie van het totaal aantal personen met GORZ. Zelfs bij patiënten met een Barrett-oesofagus tonen cohortstudies aan dat meer dan 90% nooit een adenocarcinoom van de oesofagus ontwikkelt²²¹. Daarom zal de overgrote meerderheid van de personen die endoscopisch worden gescreend op Barrett-oesofagus op basis van de aanwezigheid van gastro-oesofageale reflux symptomen niet profiteren van de procedure.

Er zijn ook aanzienlijke problemen met de uitvoering van verschillende facetten van endoscopische screening die de doeltreffendheid verminderen. Deze betreffen o.a. problemen bij de endoscopische herkenning van belangrijke laesies⁶⁸, de willekeurige aard van het nemen van bipten, o.a. door problemen bij het herkennen van Barrett-epitheel t.o.v. maagepitheel bij de gastro-oesofageale overgang⁶⁸ en de interobserver variatie onder pathologen bij de histologische interpretatie van de bipten¹⁵³. Tot slot is endoscopisch onderzoek duur, vooral als ook nog pathologische diagnostiek van bipten wordt nagestreefd. Er is overigens ook geen direct bewijs dat het nut van endoscopische

surveillance voor Barrett-oesofagus ondersteunt. Analyse van observationele studies suggereert dat de werkelijkheid ongunstiger is dan in studies wordt voorgesteld ^{224 110}

Conclusie

Hoewel sommige studies suggereren dat screening op Barrett-oesofagus, bijv. bij chronische reflux symptomen, kosteneffectief is, zijn er veel praktische bezwaren om een dergelijk programma te starten

Niveau 3: C ^{198 107}

Overige overwegingen

Besluiten over wanneer en bij wie endoscopische screening aan te bevelen is moeten worden geïndividualiseerd. Het is de taak van de behandelaar om ervoor te zorgen dat patiënten die ervoor kiezen om endoscopische surveillance voor Barrett-oesofagus te ondergaan ook begrijpen dat niet alleen de vermeende voordelen van de procedure, maar ook aanzienlijke tekortkomingen en mogelijke negatieve effecten hierbij van belang zijn. Het gaat dan om de kosten en risico's van de endoscopie en van de invasieve procedures die kunnen worden aanbevolen voor de behandeling van laesies gevonden door endoscopie, maar ook om de potentieel negatieve impact op de kwaliteit van leven naar aanleiding van de screening.

De ontwikkeling van nieuwe technologieën om Barrett-oesofagus op te sporen en/of de beschikbaarheid van verbeterde endoscopische behandelingen van Barrett-oesofagus zal de keuze om in Nederland over te gaan tot screening op Barrett-oesofagus mogelijk gemakkelijker maken, echter voorwaarden zijn dat deze methodes kosteneffectief en patient-vriendelijk zijn. Of dit inderdaad het geval is, zal de komende jaren moeten blijken.

2. DEFINITIE VAN BARRETT-OESOFAGUS

Uitgangsvraag

Wanneer is sprake van een Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

De diagnose Barrett-oesofagus wordt gesteld d.m.v. endoscopisch onderzoek waarbij bipten die genomen zijn uit de slokdarm intestinale metaplasie tonen.

Inleiding

Uitgangspunt voor de diagnose Barrett-oesofagus is de aanwezigheid van cilindrisch-ogend epitheel in de distale slokdarm bij endoscopisch onderzoek. Voor het stellen van de diagnose dient dus endoscopisch onderzoek te worden verricht. Hierbij moeten uit het Barrett-segment bipten worden genomen voor histologisch onderzoek. Het probleem dat hierbij speelt is tweeledig:

- Het is soms moeilijk voor de endoscopist om de anatomische grens vast te stellen tussen maag en slokdarm omdat die niet altijd gemakkelijk aan te geven is en omdat die verschillend wordt gedefinieerd. Er kan daarom onzekerheid bestaan over de precieze herkomst van de bipten, zeker als deze van de gastro-oesofageale overgang afkomstig zijn.
- Een patholoog kan aan het microscopisch beeld van een bipt niet onderscheiden of dit afkomstig is uit de distale slokdarm (en dus metaplastisch epitheel betreft) of afkomstig is uit de proximale maag. Voor de praktijk is om die redenen een aantal afspraken gemaakt die de diagnostiek van Barrett slokdarm moeten optimaliseren.

Literatuurbespreking

In de jaren tachtig werd de diagnose Barrett-oesofagus gesteld wanneer er sprake was van een Barrett-segment van ≥ 3 cm. Hierdoor werd de endoscopische onzekerheid ten aanzien van de exacte lokalisatie van de gastro-oesofageale overgang voorkomen. Ook werd de voorwaarde toegevoegd dat het gebiopteerde cilindrisch-ogend epitheel bij histologisch onderzoek intestinale metaplasie moest tonen. Hierdoor werd voorkomen dat maagcardia- of maagfundusbipten uit de gastro-oesofageale overgang of hernia diafragmatica ten onrechte als metaplastisch werden aangezien. Echter bij een Barrett-segment van < 3 cm bleek soms ook intestinale metaplasie aantoonbaar en werd maligne degeneratie in deze zogenaamde "short segment" Barrett-oesofagus (SSBE= "short segment Barrett's esophagus") gevonden. Hiermee verloor het "3-cm lengte criterium" waarde voor de definitie. De situatie werd nog gecompliceerder voor de klinische praktijk toen bleek dat bij bipteren van een normale gastro-oesofageale overgang, zonder endoscopisch herkenbaar Barrett-segment, tot in wel een derde van de gevallen intestinale metaplasie werd gevonden ^{83 247 163}. Daarbij speelt ook nog het probleem van "sampling error", nl. het missen van intestinale metaplasie door onvoldoende bipten en/of de discontinue of focale aanwezigheid van intestinale metaplasie in het Barrett-segment.

Sinds de eerste publicatie over Barrett-oesofagus is er discussie over de histologische classificatie. In 1976 rapporteerden Paull et al. dat bij patiënten met een Barrett-oesofagus drie typen slijmvlies gevonden konden worden, nl. een junctional of cardia type met mucus-secernerende cellen, een fundus type met pariëtale en hoofdcellen, en een intestinaal type, ook "specialized columnar type" genoemd met goblet- of slijmbekercellen ¹⁷³. In de tachtiger jaren kwam vast te staan dat een Barrett-oesofagus een risicofactor was op het krijgen van een adenocarcinoom van de oesofagus en aanwezigheid van intestinale metaplasie was het epitheeltype dat hiermee was geassocieerd [Reid 1991, Haggitt 1992]. Dit leidde ertoe dat de aanwezigheid van intestinale metaplasie ter plaatse van de gastro-oesofageale overgang, met aanwezigheid van slijmbekercellen, een vereiste werd alvorens de diagnose Barrett-oesofagus kon worden gesteld ^{244 274}.

Voor de patholoog geldt dat in principe het slijmvlies van een Barrett-oesofagus fundus type, cardia type en/of intestinaal type slijmvlies kan bevatten. Het intestinaal type slijmvlies wordt gekenmerkt door slijmbekercellen. Fundus type en cardia type Barrett-oesofagus kan niet van normaal cardia- en fundusslijmvlies van de maag worden onderscheiden. Het is daarom gewenst dat de patholoog goed geïnformeerd wordt over de plaats waar de bipten zijn genomen. Alhoewel met name intestinale metaplasie in de literatuur is geassocieerd met een verhoogd risico op adenocarcinoom, is het niet

uitgesloten dat ook het cardia type slijmvlies een risico heeft op ontwikkeling van een adenocarcinoom van de oesofagus ^{33 247 119 92 139 97 210 255}. Over de omvang van dit risico bestaan onvoldoende gegevens in de literatuur in tegenstelling tot het risico bij aanwezigheid van intestinale metaplasie.

Conclusie

In navolging van de aanbevelingen van de American Gastroenterological Association is er sprake van een Barrett-oesofagus als in bipten die de endoscopist instuurt als zijnde afkomstig van een Barrett-oesofagus, door de patholoog intestinaal type slijmvlies wordt herkend, gekenmerkt door de aanwezigheid van slijmbekercellen.

Niveau 4: D ^{203 96 13 14}

Intestinale metaplasie is een specifieke en relatief sensitieve marker voor Barrett-oesofagus in endoscopische bipten van de distale slokdarm; in een normale gastro-oesofageale overgang wordt echter in 1/3 van de bipten ook intestinale metaplasie gevonden.

Niveau 3: C ^{33 247 119 92 139 97 210 255}

Endoscopische beoordeling Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Hoe dient Barrett-epitheel endoscopisch te worden beoordeeld?

Aanbeveling

Surveillance van een Barrett-oesofagus dient te worden verricht met hoge resolutie ("high definition (HD)") endoscopie (HD-endoscoop, -processor en -beeldscherm). Het routinematig gebruik van chromo-endoscopie, optische filters, autofluorescentie endoscopie of confocale laser endomicroscopie heeft geen aantoonbare meerwaarde.

Literatuurbespreking

Voor de beoordeling van de mucosa staan verschillende endoscopische technieken ter beschikking. Moderne video-endoscopen hebben processoren waarmee hoge resolutie beelden worden verkregen en waarmee in combinatie met HD-monitors, de mucosa zeer gedetailleerd kan worden afgebeeld. Hoge resolutie endoscopen zijn zeer sensitief in het opsporen van vroege neoplastische veranderingen in Barrett-oesofagus ¹¹².

Door het gebruik van optische filters, NBI[®]/FICE[®]/I-scan[®], kunnen door variatie van het lichtspectrum verstoringen van het mucosapatroon en irregulaire vaatpatronen beter worden gedetecteerd ¹¹⁴. Het gebruik van deze techniek, in vergelijking met standaard wit licht endoscopie (WLE), geeft in verschillende studies wisselende resultaten voor de detectie van dysplasie. In een prospectief tandem endoscopie onderzoek bij 65 patiënten werd met NBI (Narrow Band Imaging) vaker dysplasie ontdekt (57% van de patiënten) dan met WLE (43%); $p < 0.001$). Met NBI werd in 18% van de gevallen een hogere dysplasiëgraad ontdekt dan met WLE en random bipten. Omgekeerd waren er geen patiënten bij wie WLE en random bipten een hogere dysplasiëgraad detecteerde dan gerichte NBI-bipten; $p < 0.001$ ²⁷⁸. Opgemerkt dient te worden dat in deze studie de NBI-endoscopieën door meer ervaren endoscopisten werden gedaan. Daarnaast gebruikten deze wel degelijk de combinatie van WLE en NBI om gerichte bipten af te nemen. Of NBI dus verantwoordelijk is voor de meeropbrengst is niet duidelijk. In een multicenter, cross-over studie bij 123 patiënten werd er geen significant verschil gevonden in de detectie van dysplasie tussen NBI en WLE, nl. 71% vs. 55%; $p = 0.15$ ²³¹.

Chromo-endoscopie zou het voordeel hebben dat na sprayen van de mucosa met een kleurstof (indigo karmijn, methyleenblauw of azijnzuur) wandonregelmatigheden beter te detecteren zijn. Uitkomsten van studies die de rol van deze technieken onderzochten zijn niet conclusief. In een prospectief, gerandomiseerde cross-over studie werd kleuring met methyleenblauw vergeleken met standaard 4-kwadrant bipten bij 48 patiënten. Dysplasie werd met beide methoden even vaak ontdekt. Bij de methyleenblauw kleuring groep waren hiervoor minder bipten noodzakelijk ¹⁰². In een studie met vergelijkbare opzet werd met behulp van standaard bipten vaker dysplasie ontdekt in

vergelijking met methyleenblauw kleuring ¹³⁸. Bij een meta-analyse van 9 studies met inclusie van 450 patiënten scoorde methyleenblauw kleuring gelijkwaardig met de 4 kwadrant bipten techniek voor de detectie van dysplasie ¹⁵⁶. Gebruik van chromo-endoscopie bij de diagnostiek van Barrett oesofagus is arbeidsintensief, technisch lastig, moeilijk te standaardiseren en heeft een hoge inter-observer variabiliteit. Ook voor NBI gelden deze argumenten grotendeels. Beide methoden worden dan ook niet als een standaard techniek beschouwd bij de analyse van Barrett-oesofagus.

Naar de rol van vele nieuwe technieken (o.a. autofluorescentie afbeelding (AFI), confocale laser endomicroscopie (CLE), diffuse reflectie en licht verstrooiing spectroscopie, optische coherentie tomografie) bij diagnostiek van mucosale afwijkingen wordt onderzoek gedaan. Tot nu toe hebben deze geavanceerde technieken nog geen evident voordeel aangetoond voor de diagnostiek van afwijkingen in Barrett-epitheel ²⁵¹.

Conclusie

Slechts voor hoge resolutie endoscopie (HDTV-endoscoop, -processor en -beeldscherm) is aangetoond dat dysplastische veranderingen in Barrett-oesofagus met een hoge sensitiviteit kunnen worden opgespoord

Niveau 3: C ¹¹²

Het routinematig gebruik van chromo-endoscopie, optische filters, autofluorescentie endoscopie of confocale laser endomicroscopie heeft geen aantoonbare meerwaarde voor de detectie van dysplasie in Barrett-oesofagus

Niveau 2: A2 ^{113 138 231 102 156 251}

Beschrijving Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Hoe dient een Barrett-oesofagus te worden beschreven?

Aanbeveling

Verslaglegging van een surveillance endoscopie omvat een beschrijving van het Barrett-segment in antegrade én retrograde positie, de lengte van het Barrett-segment en hernia diafragmatica volgens de Praag C&M-criteria, de aan-/afwezigheid van erosieve oesofagitis, de aan-/afwezigheid van zichtbare afwijkingen (indien aanwezig dient de lokalisatie en het macroscopisch aspect beschreven te worden) en de lokalisatie van de afgenomen bipten.

Literatuurbespreking

Omschrijving van het Barrett-segment kan op een aantal praktische problemen stuiten. Bepaling van de afstand tussen het cilindrisch epitheel en de gastro-oesofageale overgang (gedefinieerd als het proximale einde van de maagplooien) is soms lastig. De positie van de overgang is afhankelijk van de ademhaling, activiteit van de darmmotoriek en lucht insufflatie ¹⁵⁰. In de Aziatische literatuur wordt de plaats van de in lengte richting gelegen "palissade vaten" vaak gekozen als eind van de oesofagus ¹². De palissade vaten, venen gelegen in de lamina propria, kunnen soms moeilijk herkenbaar en onregelmatig begrensd zijn. Het is overigens conceptueel onduidelijk waarom dit gebied als distale einde van de slokdarm moet worden gezien.

Beoordeling van de lengte van het Barrett-segment (afstand tussen de gastro-oesofageale overgang en distale einde van het normale cilindrische oesofagus-epitheel) is met name bij de zogenaamde "short segment" Barrett-oesofagus (<3 cm) weinig betrouwbaar gebleken ⁶⁸. De positief voorspellende waarde voor een juiste beoordeling van een Barrett-oesofagus was in deze studie slechts 34%, de negatief voorspellende waarde 97%.

Met de Praag C & M-classificatie lijkt een beter reproduceerbaar systeem te zijn ontwikkeld voor de beschrijving van de lengte van Barrett-epitheel ²³¹. Hierbij wordt met C in cm's de afstand tussen de oesofagus-maagovergang en het volledig circulaire plaveiselcel-epitheel aangegeven. Met M wordt de

lengte van de maximale uitbreiding (de afstand oesofagus-maagovergang tot meest proximale uitloper van de intestinale metaplasie) aangegeven.

Beoordeling van een Barrett-oesofagus dient op een systematische wijze te geschieden. Gestart wordt met goede reiniging van de slokdarm (verwijdering van speeksel, mucus en maaginhoud). Spoelen met water en acetylcysteïne 1% kan hierbij nuttig zijn. Na bepaling van de oesofagus-maagovergang en de C&M-classificatie, vindt uitgebreide inspectie van het epitheel plaats met speciale aandacht voor subtiele mucosale onregelmatigheden. Detectie van de dikwijls subtiele oppervlakkige, neoplastische laesies vraagt zorgvuldige inspectie waarbij maximale insufflatie en desufflatie worden afgewisseld ⁴⁸. Van de mucosale onregelmatigheden moeten de locatie, afstand tot tandenrij en positie, en grootte en macroscopisch aspect van de laesie volgens de Paris classificatie ¹²⁹ worden beschreven. Aangezien de meeste neoplastische afwijkingen zich bevinden distaal in de slokdarm tussen de 12- en 3-uur positie, dient dit gebied speciale aandacht te krijgen ¹⁷⁵. Het is belangrijk om de oesofagus-maagovergang, zeker in aanwezigheid van een hernia diafragmatica, ook in retroflexie goed te inspecteren, aangezien laesies hier gemist kunnen worden wanneer uitsluitend antegraad wordt geïnspecteerd.

Conclusie

Verslaglegging van een surveillance endoscopie dient systematisch te worden verricht.

Niveau 3: C ^{129 231 175 48}

Biopsieprotocol Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Hoe dienen bipten uit een Barrett-oesofagus te worden afgenomen?

Aanbeveling

Bij een surveillance endoscopie van een Barrett-oesofagus worden gerichte bipten afgenomen van alle zichtbare mucosale afwijkingen en apart voor pathologisch onderzoek ingestuurd. Daarnaast worden random 4-kwadrantsbipten afgenomen van iedere 2 cm van het Barrett-segment, startend net boven de bovenrand van de maagplooiën en per nivo afzonderlijk ingestuurd voor beoordeling.

Bij endoscopisch verdenking op een kort Barrett-segment ($C \leq 1M \leq 1$) dienen alleen bipten afgenomen te worden als er endoscopisch verdachte afwijkingen zijn en dient men een dergelijk Barrett-segment niet routinematig random te bipteren.

Het aanvraagformulier voor de patholoog dient tenminste de volgende gegevens te bevatten:

- lengte van het Barrett-segment volgens de Praag C&M criteria;
- aan-/afwezigheid van erosieve oesofagitis;
- aan-/afwezigheid van zichtbare afwijkingen en de lokalisatie van de afgenomen bipten.

In aanwezigheid van een graad A of B erosieve oesofagitis worden bipten afgenomen conform bovenstaande aanbevelingen. Indien er sprake is van een graad C of D oesofagitis worden bipten beperkt tot eventuele evident neoplastische afwijkingen en wordt de procedure 6 weken na start van intensieve zuurremmende therapie met een protonpomp inhibitor (PPI) herhaald

Literatuurbespreking

De kans op het vinden van vroege, behandelbare slokdarmafwijkingen in Barrett-oesofagus is maximaal wanneer een strikt biopsieprotocol wordt gehanteerd. Het algemeen geaccepteerde biopsieprotocol is als volgt: Allereerst worden van alle zichtbare laesies apart bipten genomen ("target bipten"). Vervolgens worden, beginnend net boven de bovenrand van de maagplooiën tot aan de meest proximale uitloper van het Barrett-epitheel, iedere 2 cm van het Barrett-segment 4 kwadrantsbipten genomen voor weefselonderzoek, bijv. bij een 5-cm lang Barrett-segment dienen dus op 3 niveaus random bipten te worden afgenomen ^{135 79}. Met behulp van dit protocol is het voor ervaren endoscopisten in 80-90% mogelijk aanwezig HGD of vroeg-carcinoom te detecteren. Bij het strikt volgen van dit biopsieprotocol en na het gericht bipteren van zichtbare afwijkingen werd bij

analyse van oesofagusresectie preparaten nog tot in circa 3% een invasief carcinoom gevonden ¹²³. Er is geen strikt bewijs voor het gebruik van dit zogenaamde “Seattle biopsieprotocol”. Wel is duidelijk dat zelfs met de nieuwste endoscopietechnieken het achterwege laten van de random bipten leidt tot een lagere detectie (ongeveer 20%) van relevante afwijkingen ⁴⁸.

Helaas wordt dit biopsieprotocol bij Barrett-surveillance veelal niet strikt gevolgd. Curvers et al. vonden in een Nederlands retrospectief onderzoek dat bij 79% van de patiënten met een Barrett-oesofaguslengte <5 cm bipten uit Barrett-oesofagus volgens het Seattle protocol waren afgenomen maar dat voor een Barrett-oesofaguslengte van 10-15 cm slechts in 30% van de gevallen dit protocol was gevolgd ⁴⁸. Bij analyse van een Amerikaanse pathologie database waarbij endoscopiegegevens van Barrett-oesofaguslengte werden gecorreleerd, bleek dat gemiddeld bij 51% van de patiënten het geadviseerde protocol werd gevolgd ³. Bij patiënten bij wie het biopsieprotocol niet werd gevolgd werd significant minder dysplasie gevonden (OR: 0.53; 95% CI, 0.35–0.82).

Conclusie

Het systematisch biopteren van een Barrett-oesofagus, waarbij apart bipten worden genomen van mucosale onregelmatigheden in combinatie met systematische random bipten, verhoogt de kans op het vinden van pathologie.

Niveau 3: C ^{135 79 48}

Overige overwegingen

Bij endoscopische beoordeling van de distale slokdarm dient alleen een evident cilindrisch-ogend epitheel in de distale slokdarm te worden gebiopteerd. Er is geen indicatie voor het nemen van bipten uit een normale gastro-oesofageale overgang. De beoordeling van de lengte van het Barrett-segment is met name voor korte Barrett-segmenten (C<1) weinig betrouwbaar ²³¹. Het risico op maligne progressie in een Barrett-oesofagus is mede afhankelijk van de lengte van het Barrett-segment. Deze richtlijn adviseert om bij een Barrett-oesofagus <1 cm geen endoscopische surveillance te verrichten (zie hoofdstuk 4 Surveillance van Barrett-oesofagus). Om deze reden adviseert de richtlijncommissie dan ook om bij de endoscopische verdenking op een kort Barrett-segment (C≤1M≤1) alleen bipten af te nemen in de aanwezigheid van endoscopisch verdachte afwijkingen en een dergelijk Barrett-segment niet routinematig random te biopteren.

3. HISTOLOGISCHE BEWERKING EN BEOORDELING BARRETT-OESOFAGUS

Uitgangsvraag

Hoe dient de histologische bewerking en beoordeling van bipten en endoscopische resectie preparaten uit Barrett-oesofagus te gebeuren?

Aanbeveling

Indien in een biopt uit Barrett-oesofagus dysplasie, nl. 'indefinite' voor dysplasie, laaggradige dysplasie (LGD) of hooggradige dysplasie (HGD), wordt vastgesteld dient het gereviseerd te worden door een gastroenterologische (GE) patholoog met ervaring op dit gebied.

De conclusie van het pathologisch verslag dient de volgende elementen te bevatten.

Biopt

- Type van het epitheel
- Aan- en afwezigheid van intestinale metaplasie
- Aan- en afwezigheid van actieve ontsteking
- Aan- en afwezigheid van dysplasie, graad van dysplasie
- Aan- en afwezigheid van carcinoom (Infiltratiediepte kan niet worden bepaald op een biopt)

Endoscopisch resectiepreparaat

- Type van het epitheel
- Aan- en afwezigheid van intestinale metaplasie
- Aan- en afwezigheid van dysplasie, graad van dysplasie
- Aan- en afwezigheid van carcinoom, bepalen van infiltratiediepte van carcinoom (m1 - m3 en sm1 - sm3)
- Radicaliteit en marge t.o.v. de bodem (verticale marge, VM)
- Radicaliteit ter plaatse van de laterale rand indien mogelijk
- Aan- of afwezigheid van vaso-invasieve groei
- Differentiatiegraad van het carcinoom, m.n. of sprake is van een weinig gedifferentieerd of ongedifferentieerd carcinoom

Literatuurbespreking

De diagnose Barrett-oesofagus dient histologisch bevestigd te worden door beoordeling van de endoscopisch afgenomen bipten zoals beschreven in Hoofdstuk 2 Definitie van Barrett-oesofagus. Indien er verdenking is op een neoplastische afwijking in een Barrett-oesofagus kan er gericht worden gebiopteerd of een endoscopische resectie plaatsvinden.

Biopt

Indien er meerdere bipten van verschillende locaties zijn afgenomen, dienen deze in een afzonderlijke en gemarkeerde container te worden ingesloten, zodat herkomst van bipten en de afwijkingen daarin te reconstrueren zijn in verband met de follow-up. Er worden op 3 niveaus coupes gesneden en gekleurd met hematoxyline en eosine (H&E) voor beoordeling door de patholoog. De beoordeling van een biopt heeft een hogere inter-observervariatie dan een endoscopische resectie ¹³³ ¹⁵⁴⁻²⁷⁰. Een biopt is in tegenstelling tot een endoscopische resectie niet geschikt voor bepaling van de invasiediepte in geval van (verdenking) op een adenocarcinoom in Barrett-oesofagus.

Endoscopische resectie

Het preparaat zoals dat wordt verkregen door een endoscopische resectie wordt direct na verwijdering opgespeld door de MDL-arts op kurk of paraffine en op zijn kop (slijmvlies in de formaline) in een afgesloten container met formaline ingestuurd. Bij het opspelden is het belangrijk om te voorkomen dat het weefsel overstrekt wordt, wat tot mechanische artefacten kan leiden die de beoordeling bemoeilijken. Het materiaal wordt overnacht gefixeerd. Bij macroscopische bewerking van het resectiepreparaat worden de afmetingen (lengte x breedte x hoogte) van het preparaat en het aspect van het oppervlak beschreven waarbij fotograferen behulpzaam kan zijn. Indien het preparaat uit

meerdere delen bestaat, worden de delen afzonderlijk beschreven en gefotografeerd. De bodem van het preparaat wordt gemarkeerd met inkt en de meest bedreigde resectierand wordt bepaald. De lamelleer richting betreft in principe de korte kant van het preparaat. Indien op deze manier het bedreigde resectievlak niet optimaal in beeld gebracht kan worden, kan worden gekozen om een andere richting te nemen. De lamelleer richting wordt vastgelegd op de foto en het preparaat wordt in lamellen van 2-3 mm dik en totaal ingesloten in twee, maximaal 3 lamellen per cassette. De uiteinden (1^e en laatste lamel; "kapjes") worden elk afzonderlijk ingesloten. De coupes worden gekleurd met H&E.

Microscopie

Het type epitheel waarmee het oppervlakte wordt bedekt (maagtype slijmvlies, plaveiselcelepitheel, intestinale metaplasie) wordt beschreven en in het geval van een resectiepreparaat ook de bodem van het preparaat (lamina propria/ muscularis mucosa/ submucosa). Het preparaat wordt beoordeeld op de aanwezigheid van dysplasie of maligniteit (overeenkomstig de gereviseerde Vienna classificatie)²⁰²^{219 220 153 164}, waarbij de volgende classificaties mogelijk zijn:

- Geen dysplasie
- 'Indefinite' voor dysplasie (niet mogelijk om te zeggen of er dysplasie aanwezig is)
- Laaggradige dysplasie
- Hooggradige dysplasie (m1)
- Verdacht voor adenocarcinoom
- Intramucosaal adenocarcinoom (specificeren in m2 en m3).
- Submucosaal adenocarcinoom (specificeren in sm1, sm2 en sm3).

Indien in een resectiepreparaat een (intramucosaal) adenocarcinoom gediagnosticeerd wordt, dienen met name de differentiatiegraad van de tumor, de subclassificatie waaruit het T-stadium kan worden herleid, de aan- of afwezigheid van vasoinvasieve groei en de status van de resectievlakken beoordeeld te worden. De differentiatiegraad wordt onderverdeeld in goed, matig of slecht. De subclassificatie van het T-stadium blijkt uit de bepaling van de exacte invasiediepte. Indien de tumor beperkt blijft tot de mucosa betreft het een T1a afwijking (intramucosaal adenocarcinoom). Voor de nadere onderverdeling van een intramucosaal adenocarcinoom worden er internationaal twee verschillende systemen gebruikt. Het eerste systeem is gebaseerd op de aanbevelingen van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) over de onderverdeling van de mucosa volgens Hölscher¹⁰¹. Hierbij wordt naast hooggradige dysplasie/ carcinoom in situ (m1) onderscheid gemaakt tussen een intramucosaal adenocarcinoom beperkt tot de lamina propria (m2) en afwijkingen met invasie in de muscularis mucosa (m3). In dit systeem wordt geen nader onderscheid gemaakt tussen invasie in de gedupliceerde dan wel de originele muscularis mucosa. In het systeem van Vieth en Stolte wordt onderscheid gemaakt tussen een intramucosaal adenocarcinoom beperkt tot de lamina propria (m1), invasie in de gedupliceerde muscularis mucosa (m2), invasie in de ruimte tussen de gedupliceerde en originele muscularis mucosa (m3) en invasie in de originele muscularis mucosa (m4)²⁶⁵. In dit systeem wordt meer specifiek onderscheid in invasiediepte gemaakt en de mogelijke invloed van de gedupliceerde muscularis mucosa benadrukt. Het systeem van AJCC wordt nationaal en internationaal het meest verspreid gebruikt. In sommige delen van de wereld wordt in de verslaglegging de invasiediepte volgens beide systemen benoemd¹²⁷. Om de invasiediepte en de prognose nader te kunnen correleren wordt geadviseerd om ongeacht het gebruikte systeem ook altijd expliciet de laag van de diepste invasie van de mucosa te benoemen.

Indien de tumor infiltreert in en beperkt blijft tot de submucosa betreft het een T1b afwijking en wordt afhankelijk van de exacte infiltratiediepte volgens beide systemen geclassificeerd als sm1-3 (sm1 tot 500 µm in de submucosa, sm2 tot 1000 µm in de submucosa en sm3 invasie ≥1000 µm). De invasiediepte in de submucosa wordt gemeten vanaf de onderzijde van de originele (buitenste) muscularis mucosa en wordt weergegeven in mm. De aan- of afwezigheid van vasoinvasieve groei wordt benoemd. De radicaliteit van zowel de laterale als het diepe/ basale resectievlak wordt bepaald met als aantekening dat indien de afwijking in meerdere delen verwijderd is (piece meal resectie) het niet meer mogelijk is de ware status van de laterale marge (Lm) te bepalen. De afstand tot het diepe/basale resectievlak (verticale marge, Vm) wordt gemeten in mm en indien er tumorcellen aanwezig zijn in het diepe/ basale resectievlak wordt dit apart benoemd.

Aanvullend onderzoek/ biomarkeronderzoek

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de aanvullende waarde van experimentele biomarkers bij het onderscheid tussen metaplastische en neoplastische veranderingen in Barrett-oesofagus. Van deze markers heeft immunohistochemisch onderzoek naar nucleaire expressie van p53 de grootste praktische en klinische toepasbaarheid. Indien de immuunhistochemische test positief is (afwijkend aankleurings patroon) kan het de interobserver variabiliteit van de diagnose dysplasie verbeteren ^{240 118}. Hierbij dient men zich ervan bewust te zijn dat een positieve p53-aankleuring naast nucleaire overexpressie ook uit een compleet afwezig nucleair aankleuringspatroon kan bestaan.

Herbeoordeling

De inter-observer variabiliteit voor het stellen van de diagnose LGD is groot. Meerdere studies hebben laten zien dat indien de diagnose dysplasie in een Barrett-oesofagus wordt bevestigd door een tweede GE-patholoog of een expertpanel met ervaring op dit gebied de voorspelling van de progressie van de dysplasie verbetert en dat deze verbetering toeneemt indien het aantal pathologen die de diagnose dysplasie bevestigt groter is ^{240 118 52 251 80}. In een studie waarbij alle bipten met LGD in Barrett-oesofagus uit meerdere ziekenhuizen centraal werden gereviseerd door een patholoog met ervaring op dit gebied werd meer dan 75% hiervan gereviseerd naar niet dysplastisch Barrett-oesofagus ⁵². Bij patiënten bij wie de diagnose LGD naar niet dysplastisch werd bijgesteld werd een progressie naar maligniteit gezien van 0,49% per jaar. Dit in vergelijking tot een progressie van 13,4% per jaar bij patiënten bij wie de diagnose LGD werd bevestigd. De bevestiging van de diagnose dysplasie in Barrett-oesofagus door een tweede patholoog met ervaring op dit gebied (consensus diagnose) als een goede biomarker voor de bepaling van het risico op het ontstaan van maligniteit werd bevestigd in een Britse studie ¹¹⁸. In een vergelijkbare studie vanuit de VS maakte revisie door een expertpatholoog geen verschil; in deze studie was de κ waarde voor de diagnose LGD laag (0,18) ²⁷¹. Methodologisch is er veel kritiek mogelijk op deze studie. Daarom wordt aangeraden om de diagnose dysplasie en 'indefinite' voor dysplasie te laten reviseren door een patholoog met ervaring op dit gebied. In Nederland geldt dat de meeste MDL-artsen bij een diagnose 'indefinite' voor dysplasie een beleid hanteren zoals ook bij LGD.

Conclusie

Indien in een bipt uit Barrett-oesofagus de diagnose dysplasie wordt gesteld is er een dermate hoge variabiliteit in de histologische beoordeling dat revisie door een GE-patholoog met ervaring op dit gebied geïndiceerd alvorens keuzes worden gemaakt ten aanzien van de surveillancetermijn of eventuele behandelindicatie.

Niveau 3: B ^{240 48 52 251 80}

Aanvullend p53 immunohistochemisch onderzoek kan de diagnostische reproduceerbaarheid van de diagnose dysplasie in Barrett-oesofagus verbeteren.

Niveau 2: B ^{80 118 240}

4. SURVEILLANCE VAN BARRETT-OESOFAGUS

Risico op adenocarcinoom in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wat is het risico op een adenocarcinoom in Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Voor keuzes ten aanzien van surveillance van patiënten met een Barrett-oesofagus dient het kankerrisico op 1 op de 200-300 patiëntjaren te worden ingeschat (0.3-0.5% per jaar).

Literatuurbespreking

Om tot een rationele aanbeveling te komen ten aanzien van surveillance van Barrett-oesofagus is inzicht betreffende het kankerrisico bij deze premaligne aandoening belangrijk.

Oudere studies geven een incidentie van 2-4% per jaar voor een adenocarcinoom van de oesofagus bij patiënten met Barrett-oesofagus ²⁴⁴⁻²⁴ ²⁰⁴. Door verschillende confounders waaronder inclusie van prevalentie adenocarcinomen, maar ook door selectie- en publicatiebias lijkt dit een overschatting van het kankerrisico ²²³. De gerapporteerde cijfers variëren soms aanzienlijk en zijn onder andere afhankelijk van de methodologie van de studie, patiëntenpopulatie, lengte van het Barrett-segment, geslacht, leeftijd en geografische verschillen ²⁵⁰. Hoewel in enkele recente studies ook een hogere incidentie werd gevonden ²⁰¹, kunnen de meest recente publicaties de eerder gerapporteerde relatief hoge incidenties niet bevestigen.

In een recent systemisch review, waarin 47 studies aan de vooraf gestelde inclusiecriteria voldeden, werd bij een totaal van ruim 11.000 patiënten gedurende een follow-up van bijna 48.000 patiëntjaren ruim 200 maal een adenocarcinoom van de oesofagus vastgesteld. Na exclusie van prevalentie carcinomen, gedefinieerd als laesies gediagnosticeerd binnen een jaar na inclusie, werd de incidentie van het adenocarcinoom bij patiënten met Barrett-oesofagus berekend op 0.5 % per jaar ²⁸¹. Andere meta-analyses en 4 studies die zijn verschenen na bovengenoemd review zijn min of meer overeenkomstig met deze uitkomst ³⁹⁻⁹¹⁻⁷⁻¹⁰⁹ ²⁵.

In een meta-analyse van Sikkema et al. naar het kankerrisico bij Barrett-oesofagus werden 51 in de Engelse taal gepubliceerde studies geïdentificeerd met 14.000 patiënten en een follow-up van ruim 61.000 patiëntjaren ²³⁸. Gedurende follow-up ontwikkelden 344 patiënten een adenocarcinoom van de slokdarm. De berekende kankerincidentie bij Barrett-oesofagus was hiermee 6.3/1000 patiëntjaren (95%CI: 4.7-8.4). In vergelijking met studies uit het Verenigd Koninkrijk, USA en Australië lieten Europese studies een iets lagere incidentie zien, nl. 5.3 vs. 6.3-6.6/1000 patiëntjaren. In 26 studies werd ook de incidentie voor hooggradige dysplasie [HGD] beschreven. In een cohort van 4.500 patiënten werd tijdens een follow-up van 5 jaar bij 103 patiënten een adenocarcinoom vastgesteld en bij 91 HGD in de Barrett-oesofagus. De gecombineerde incidentie bedroeg 10.2/1000 patiëntjaren (95% CI: 7.5-14). Europese studies uit deze meta-analyse toonden ook nu een lagere incidentie voor HGD/adenocarcinoom, nl. 7.3/1000 patiëntjaren in vergelijking met Engelse en Amerikaanse studies (resp. 13 en 11/1000 patiëntjaren).

Hvid-Jensen et al. onderzochten in een Deens landelijk cohort de incidentie van adenocarcinoom en HGD in Barrett-oesofagus. Hierin werden 11.028 patiënten gemiddeld 5.2 jaar vervolgd. In totaal werd bij 197 patiënten tijdens de studie een adenocarcinoom vastgesteld. Na exclusie van prevalentie adenocarcinoom gevallen (ontdekt <1 jaar na studie inclusie) bedroeg de incidentie 0.12% (CI 0.9-0.15), een aanzienlijk lager getal dan de eerder gerapporteerde incidentie van 0.5% ¹⁰⁶. Het overall gestandaardiseerde relatieve risico (SIR) op de ontwikkeling van adenocarcinoom was 11.3 (CI 8.8-14.4). De jaarlijkse incidentie voor HGD en adenocarcinoom was 2.6 (CI 2.2-3.1) per 1000 patiëntjaren met een SIR van 21.1 (CI 17.8-24.7). In afwezigheid van laaggradige dysplasie (LGD) was de incidentie voor adenocarcinoom in de oesofagus 1.0 (CI 0.7-1.3) per 1000 patiëntjaren en bij aanwezigheid van LGD 5.1 (CI: 3.0-8.6). Het relatieve risico hierbij was 4.8 (CI: 2.6-8.8). De methodologie van deze studie is op een aantal punten bekritiseerd. De studie is volledig gebaseerd op

histologische data zonder corresponderende endoscopische gegevens. Mogelijk werden ook patiënten met alleen intestinale metaplasie van de cardia geïncludeerd. Verder werden patiënten, die langdurig onder surveillance stonden en waarbij binnen 1 jaar na inclusie een diagnose HGD of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus werd gesteld, geëxcludeerd, terwijl patiënten die voorafgaand aan de inclusiedatum onder surveillance stonden en niet-dysplastische Barrett-epitheel hadden wel in de studie waren opgenomen. Hierdoor selecteerde men dus een laag-risico Barrett-populatie voor de studie. Verder werden alle patiënten die ten tijde van het sluiten van de studie niet met HGD of adenocarcinoom waren gediagnosticeerd beschouwd als geen HGD of adenocarcinoom hebbend. De studie geeft echter geen enkele informatie of en wanneer deze patiënten daadwerkelijk endoscopisch werden vervolgd en onderschat hiermee logischerwijs de echte aanwezigheid van HGD en adenocarcinoom ten tijde van beëindigen van de studie. Feitelijk betekent dit dat slechts symptomatische carcinomen werden gediagnosticeerd.

Alle bovengenoemde studies in ogenschouw nemend ligt de jaarlijkse kans op ontwikkeling van adenocarcinoom in een Barrett-oesofagus waarschijnlijk tussen 0.3-0.5%. Daarnaast is de kans op progressie naar HGD 0.7-0.9% per jaar. Het *cumulatief* risico op ontwikkeling van een maligniteit in een Barrett-oesofagus is per definitie aanzienlijk hoger. Theoretisch kan bij een follow-up van bijvoorbeeld meer dan 30 jaar bij individuele patiënten het cumulatief risico op ontwikkeling van HGD en/of adenocarcinoom oplopen tot boven de 10%. In overstemming hiermee is de vaststelling dat het risico op ontwikkeling van dysplasie en/of carcinoom afhankelijk is van de follow-up duur en de leeftijd van de patiënt ¹⁰⁹.

Een belangrijk klinisch dilemma blijft het feit dat de meeste patiënten met een Barrett-oesofagus overlijden aan de gevolgen van een andere aandoening. Het mortaliteitsrisico bij patiënten met Barrett-oesofagus is vergelijkbaar met of iets hoger dan dat van de algemene bevolking ¹⁵. Hoewel het risico om te overlijden aan slokdarmcarcinoom verhoogd is blijkt uit epidemiologisch onderzoek dat slechts 4.7% daadwerkelijk sterft als gevolg van deze aandoening ¹⁵. In de meta-analyse van Sikkema et al. werden 19 studies beschreven met sterfte gerelateerd aan het adenocarcinoom van de oesofagus. Gegevens van 8.000 patiënten, die gemiddeld 4 jaar werden vervolgd, werden geanalyseerd. In totaal overleden 88 patiënten als gevolg van een oesofagus carcinoom, terwijl 1.271 overleden aan een niet gespecificeerde oorzaak. De sterfte incidentie van het adenocarcinoom in Barrett-oesofagus was 3/1000 patiëntjaren (95%CI: 2.2-3.9) ²³⁸. De doodsoorzaak tijdens follow-up werd gespecificeerd in 12 studies (4.200 patiënten, 33.000 patiëntjaren follow-up). In totaal stierven 921 personen waarvan 64 (7%) aan een adenocarcinoom van de slokdarm en 857 (93%) aan een andere oorzaak. Met een berekend sterfterisico van 37.1/1000 patiëntjaren (95%CI: 31.6-43.6) is het risico om te overlijden aan een andere oorzaak dan het adenocarcinoom 12x hoger. Cardiovasculaire ziekten waren verantwoordelijk voor 35% van de sterfte in deze populatie, longaandoeningen 20% en 16% overleed aan een andere maligniteit.

Conclusie

De kans op ontwikkeling van adenocarcinoom in een Barrett-oesofagus ligt tussen de 0.3-0.5% per jaar.

Niveau 3: B ⁷⁻²³⁸

De kans op progressie naar HGD in een Barrett-oesofagus ligt tussen de 0.7-0.9% per jaar.

Niveau 3: B ⁷⁻²³⁸

Overige overwegingen

Het risico op progressie naar HGD of adenocarcinoom is cumulatief over de tijd waardoor een patiënt met een Barrett-oesofagus en een hoge levensverwachting een significante kans (>10%) heeft het op ontstaan hiervan. De meeste patiënten met een Barrett-oesofagus overlijden echter aan een andere oorzaak dan het adenocarcinoom, vooral aan cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen.

Surveillance van Barrett-oesofagus en overlevingswinst

Uitgangsvraag

Leidt endoscopische follow-up (surveillance) van Barrett-oesofagus tot overlevingswinst?

Aanbeveling

Surveillance van patiënten met een Barrett-oesofagus wordt afgeraden bij afwezigheid van dysplasie en significante comorbiditeit met een levensverwachting < 5 jaar of een leeftijd > 75 jaar.

Surveillance van patiënten met Barrett-oesofagus wordt alleen geadviseerd wanneer het vinden van afwijkingen in de Barrett-oesofagus klinische consequentie zal hebben, m.a.w. het moet aannemelijk zijn dat indien bij toekomstige controles een asymptomatische maligniteit wordt ontdekt het **niet** behandelen van deze afwijking de levensverwachting van de patiënt negatief zal worden beïnvloed.

Literatuurbespreking

Endoscopische surveillance bij patiënten met een Barrett-oesofagus wordt aanbevolen op grond van de aanname dat de sterfte aan adenocarcinoom van de oesofagus zal afnemen doordat een oesofaguscarcinoom in een vroeger en dus beter behandelbaar stadium wordt ontdekt, leidend tot overlevingswinst ^{43-36-79 85}. Desondanks leidt een adenocarcinoom van de oesofagus dat in een vroeg stadium wordt ontdekt niet altijd tot overlevingswinst ²¹³. Daarnaast ontbreken prospectieve en methodologisch goed opgezette studies van voldoende omvang die aantonen dat endoscopische surveillance van patiënten met Barrett-oesofagus kosteneffectief is ²⁵¹.

Een aantal studies toonden een betere overleving van patiënten met Barrett-oesofagus waarbij tijdens surveillance endoscopie HGD of vroeg-carcinoom van de oesofagus werd vastgesteld in vergelijking met patiënten die zich primair presenteerden met passage symptomen bij een adenocarcinoom in Barrett-oesofagus. van Sandick et al. vonden bij 16 patiënten met een bij endoscopie ontdekt HGD of adenocarcinoom van de oesofagus een 2-jaars overleving van 85.9% vs. een overleving van 43.3% (p=0.0029) in een controle groep van 54 patiënten met een Barrett-carcinoom die geen surveillance ondergingen. In de surveillance groep was er bij 7 van de 16 patiënten sprake van maximaal HGD en bij 1 een intramucosaal carcinoom. Hiermee was het oncologisch stadium in de eerste groep veel gunstiger in vergelijking met dat van de controlegroep. Ook na exclusie van de HGD-patiënten bleef het verschil in overleving overigens significant ²¹⁸. Garside et al. bespreken in een review alle in de literatuur beschreven Markov modellen die de kosteneffectiviteit van Barrett surveillance onderzochten. Uitgangspunt hierbij was een model waarbij blanke mannen met een Barrett slokdarm van 50-55 jaar tot hun 75^e jaar of gedurende 30 jaar 3-jaarlijks surveillance endoscopieën ondergingen in het Verenigd Koninkrijk in 2004. Wanneer sprake was van LGD, dan volgde endoscopische controle na 1 jaar en bij HGD controle na 3 maanden. Hoewel voor de waarde van de in te voeren parameters goede wetenschappelijke data ontbreken en de uitkomsten van het Markov model hierdoor variabel zijn, concluderen de auteurs dat kosteneffectiviteit van surveillance nagenoeg uitgesloten is (kosten minimaal > £30.000 per gewonnen QALY) ⁸⁹. Om de vraag te kunnen beantwoorden of surveillance van Barrett-oesofagus kosteneffectief is en tot overlevingswinst zal leiden door vermindering van sterfte aan oesofaguscarcinoom is idealiter een prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig. Wanneer wordt uitgegaan van een hoge carcinoom incidentie van 1.3% zou een studiepopulatie van ongeveer 5.000 patiënten minimaal gedurende 10 jaar moeten worden vervolgd ²²⁸. Een dergelijke studie lijkt slecht realiseerbaar.

Hoewel data ontbreken van gerandomiseerd gecontroleerde studies naar de kosteneffectiviteit en het mogelijke overlevingsvoordeel van endoscopische surveillance van Barrett-oesofagus adviseren veel beroepsverenigingen toch surveillance van Barrett-oesofagus aan. Dit advies wordt mede ingegeven door de slechte prognose van het oesofaguscarcinoom met een gemiddelde 5-jaaroverleving van 13-20%.

Conclusie

Er is geen bewijs dat surveillance van patiënten met Barrett-oesofagus kosteneffectief is of overlevingswinst geeft.

Niveau 3: C ²⁵¹

De beperkte literatuurgegevens die suggereren dat endoscopische surveillance van Barrett-oesofagus leidt tot overlevingswinst door het ontdekken van vroege, beter behandelbare stadia van HGD en adenocarcinoom betreffen observationele en retrospectieve studies.

Niveau 3: C ²¹⁸⁻²⁵¹

Overige overwegingen:

Studies met betrekking tot surveillance van Barrett-oesofagus zijn gevoelig voor een aantal bias, zoals lead- en length-time bias, waardoor het gunstige effect van surveillance kan worden overschat. De Amerikaanse en Britse richtlijnen Barrett-oesofagus adviseren echter endoscopische surveillance te verrichten bij bekende Barrett-patiënten. Wanneer een Barrett-oesofagus is vastgesteld moeten de diagnose en de implicaties hiervan worden besproken met de patiënt. Als argument voor surveillance kan aan de patiënt de mogelijkheid van het ontdekken van oppervlakkige (pre- of vroeg) maligne afwijkingen in de oesofagus worden genoemd, die een grotere kans op een in opzet curatieve behandeling hebben. Hierbij dient de nuancering te worden gemaakt dat goed wetenschappelijk onderzoek ontbreekt om deze aanname te onderbouwen en dat de kans om daadwerkelijk te overlijden aan de gevolgen van een adenocarcinoom van de slokdarm bij deze aandoening klein is. Nadelen van surveillance zijn verder de fysieke en psychische belasting van geregelde endoscopieën. Daarnaast bestaat er een geringe kans op het ontstaan van een zgn. interval carcinoom, een carcinoom dat ontstaat in de periode tussen twee surveillance endoscopieën. Bij patiënten met een Barrett-oesofagus en significante comorbiditeit en/of hoge leeftijd is - gezien de beperkte levensverwachting - de detectie van een asymptomatische maligniteit in de toekomst mogelijk geen relevant eindpunt. Om bij deze patiënten surveillance te rechtvaardigen moet het aannemelijk zijn dat indien bij toekomstige controles een asymptomatische maligniteit wordt ontdekt deze zonder behandeling tot sterfte, ernstige ziekte of invasieve behandeling leidt. Om deze reden is naar de mening van de werkgroep surveillance van patiënten met Barrett-oesofagus af te raden bij patiënten zonder dysplasie in de biopsien en aanwezigheid van significante comorbiditeit met een gemiddelde levensverwachting < 5 jaar of een leeftijd >75 jaar

Preventie van dysplasie of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Is preventie van dysplasie of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus mogelijk?

Aanbeveling

- Bij de medicamenteuze behandeling van patiënten met een Barrett-oesofagus genieten protonpomp remmers de voorkeur. Hierbij wordt gestreefd naar het normaliseren van de reflux symptomen.
- Hoewel een goede wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt, valt het naar mening van de werkgroep op theoretische gronden te overwegen om ook in de afwezigheid van reflux symptomen een PPI voor te schrijven.
- Er is geen plaats voor 24-uurs pH-metrie en/of impedentiemeting om de optimale PPI-dosering bij Barrett-patiënten te bepalen.
- Gebruik van aspirine, NSAIDS, of statines met als primair doel de kans op maligne degeneratie in een Barrett-oesofagus te verminderen is niet geïndiceerd.
- Anti-reflux chirurgie met als primaire doel de kans op maligne degeneratie in een Barrett-oesofagus te verminderen is niet geïndiceerd.

Literatuurbespreking

Zuurremmende therapie.

Patiënten met een Barrett-oesofagus hebben dikwijls klachten en/of endoscopische tekenen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ). GORZ is een bekende risicofactor voor de ontwikkeling van

adenocarcinoom van de oesofagus. Het is onduidelijk waardoor de verhoogde kans op carcinoom wordt veroorzaakt: ofwel door inductie van de Barrett-metaplasie, door bevordering van de carcinogenese in de Barrett-oesofagus of door beide. Het is inmiddels gebruikelijk om patiënten met Barrett-epitheel, net als GORZ-patiënten, te behandelen met een protonpomp remmer (PPI) ^{61 58 251}.

Onduidelijk is echter of langdurig PPI-gebruik kan leiden tot regressie van intestinale metaplasie en of dat de kans op dysplasie cq. carcinogenese in Barrett-epitheel wordt vermindert ^{67 251}. Peters et al. vonden een kleine, doch significante regressie van de Barrett-oesofagus lengte onder invloed van PPI-therapie. Bij gebruik van H2-receptorantagonisten werd geen regressie gevonden ¹⁸⁶. Ander onderzoek liet geen regressie zien van de Barrett-lengte tijdens langdurig PPI gebruik ⁴⁰.

Enkele observationele studies lieten een lagere kans op ontwikkeling van dysplasie zien bij patiënten die onderhoudsbehandeling met PPI gebruikten in vergelijking met patiënten die geen PPIs gebruikten of met H2-receptorantagonisten werden behandeld ^{70 157 115}.

Hoewel PPIs een aanzienlijke vermindering van de maagzuurproductie geven en klachten dikwijls geheel verdwijnen, leidt PPI-behandeling bij Barrett-patiënten vaak niet tot volledige normalisatie van de zuurexpositie in de slokdarm. Studies hebben aangetoond dat de afwezigheid van refluxsymptomen bij Barrett-patiënten een slechte voorspeller is voor de feitelijke blootstelling van het Barrett-segment aan gastro-oesofageale reflux ^{93 269 249}.

In vitro studies hebben aangetoond dat zuurexpositie van oesofagusepitheel de carcinogenese bevordert door hyperproliferatie en remming van apoptose [Souza 2002]. Onder invloed van zuurremming namen celproliferatie markers af en differentiatie markers toe in oesofagusbipten van patiënten met adequate zuurremming. Bij controles met onvoldoende zuurremming werden deze effecten niet gezien ¹⁶⁹.

NSAID's/aspirine.

Een aantal studies lieten zien dat bij gebruik van aspirine en NSAID's (COX-2 remmers) een reductie in carcinoomontwikkeling ontstond ^{44 22 116 167}. Een meta-analyse, gepubliceerd in 2009, toonde voor zowel aspirine (OR 0.64, 95% CI 0.52-0.79) als voor NSAID's (OR 0.65, 95% CI 0.50-0.85) een significante daling van het carcinoomrisico ¹. Ander observationeel onderzoek bevestigde het gunstig effect van deze medicamenten ¹⁵⁸.

Het beschermend effect van aspirine en/of NSAID's lijkt ook bij kortdurend gebruik op te treden; verder lijkt er voor aspirine een dosis-afhankelijkheid te bestaan. Vanwege de hogere kosten en het mogelijke cardiovasculaire risico van specifieke COX-2 remmers is het toekomstig gebruik op grote schaal als chemopreventief middel twijfelachtig. Meer voor de hand liggend is het toekomstig gebruik van aspirine als chemopreventie. De resultaten van een groot prospectief gerandomiseerd Engels onderzoek (Aspect studie), waarbij het effect op dysplasia ontwikkeling wordt bestudeerd in relatie tot gebruik van hoge of lage dosis PPI in combinatie met of zonder 300 mg aspirine, zijn naar verwachting in 2017 bekend.

In een recente case-control studie (cohort van 434 patiënten) bleek bij multivariate regressieanalyse dat gebruik van aspirine geassocieerd was met een verminderde kans op het aanwezig zijn van Barrett-oesofagus (OR 0.56 (95%CI: 0.39-0.80) ¹⁶⁷. Het effect bleek dosis-afhankelijk, alleen bij een dosering \geq 325 mg aspirine per dag werd een beschermend effect gevonden.

De combinatie van NSAID/aspirine en statine lijkt een additief beschermend effect te hebben op de ontwikkeling van dysplasia of maligniteit bij Barrett-patiënten. In Nederlands onderzoek werd in een groep van 570 Barrett-patiënten het vóórkomen van HGD en adenocarcinoom in de oesofagus gerapporteerd. De mediane follow-up duur was 4,5 jaar. Een totaal aantal van 328 patiënten (56%) gebruikte een statine en/of NSAIDs, waarvan 161 (28%) gedurende een mediaan van 5 jaar NSAID's, 209 (37%) een statine en 107 (19%) zowel een NSAID als een statine. In de laatste groep (NSAID en statine) bedroeg de HR 0.22 ($p=0.028$) m.b.t. het ontstaan van dysplasia of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus, bij gebruik van alleen een NSAID was de HR 0.47 ($p=0.030$) en voor statine alleen was de HR 0.46 ($p=0.048$) [Kastelein 2011b]. Deze bevindingen zijn een bevestiging van eerder beschreven waarnemingen ¹⁵⁸.

Anti-reflux chirurgie

Hoewel regressie van Barrett-oesofagus is beschreven na anti-reflux chirurgie, werd in een

systematisch overzicht met 25 studies geen verschil in kanker incidentie gevonden tussen geopereerde en medicamenteus behandelde patiënten (4.8 vs. 6.5 per 1000 patiëntjaren, p= NS) ^{34 91}. Een meta-analyse uit 2003 toonde evenmin een beschermend effect van anti-refluxchirurgie op de ontwikkeling van Barrett-carcinoom ⁴².
Zie verder ook Hoofdstuk 6 Antireflux behandeling in Barrett-oesofagus.

Conclusie:

Patiënten met Barrett-oesofagus hebben veelal klachten van gastro-oesofageale reflux en PPIs zijn de meest optimale medicamenteuze behandeling hiervoor.

Niveau 1: A1 ^{61 58 251}

Behandeling met een PPI leidt veelal niet tot volledige normalisatie van de gastro-oesofageale reflux bij patiënten met Barrett-oesofagus en de afwezigheid van refluxsymptomen is een slechte maat voor de feitelijke blootstelling van het Barrett-segment aan gastro-oesofageale reflux.

Niveau 2: B ^{93 249 267}

Er is indirect bewijs dat zuurremmende therapie de kans op maligne degeneratie in een Barrett-oesofagus vermindert.

Niveau 2: B ^{70 267 251}

Er is indirect bewijs dat gebruik van aspirine, NSAID en statines de kans op maligne degeneratie in een Barrett-oesofagus vermindert.

Niveau 3: C ^{44 1 157 116 167}

Er is onvoldoende bewijs dat antireflux chirurgie de kans op maligne degeneratie in een Barrett slokdarm vermindert

Niveau 2: B ^{42 34}

LGD als risicofactor voor maligne progressie bij Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Is LGD een risicofactor voor maligne progressie bij de diagnose Barrett-oesofagus en hoe dient gehandeld te worden bij een diagnose LGD?

Aanbeveling

Indien in een biopt uit Barrett-oesofagus LGD wordt vastgesteld dient het gereviseerd te worden door een gastroenterologische (GE) patholoog met ervaring op dit gebied.

Patiënten met een bevestigde diagnose LGD hebben een zodanig verhoogde kans op progressie naar HGD of adenocarcinoom dat voor hen specifieke surveillance richtlijnen gelden (zie ook Hoofdstuk 5).

De diagnose LGD wordt na herbeoordeling door expertpathologen vaak gewijzigd in niet-dysplastische veranderingen en dergelijke patiënten hebben géén verhoogde kans op maligne progressie ten opzichte van patiënten die primair als niet-dysplastisch zijn gediagnosticeerd.

Literatuurbespreking

In een prospectieve Nederlandse multicenter studie werd de interobserver variatie onderzocht bij het scoren van de dysplasiegraad in biopten uit Barrett-oesofagus door pathologen met verschillend ervaringsniveau in deze beoordeling. Van de 930 onderzochte patiënten werden er 127 uitgesloten van analyse wegens het ontbreken van intestinale metaplasie. De interobserver variatie was acceptabel voor het onderscheid tussen indefinite for dysplasia/LGD en HGD/adenocarcinoom (Kappa =0.62). De Kappa was echter 0.24 voor de beoordeling van geen dysplasie versus indefinite/LGD tussen non-experts en panel experts ¹²⁰. De interobserver variatie was overigens in deze studie ook matig tussen expertpathologen.

Recent verschenen twee Nederlands studies waarin het risico op ontwikkeling van HGD/vroeg-carcinoom werd onderzocht in aanwezigheid van LGD in Barrett-oesofagus. Curvers et al. vonden bij aanwezigheid van LGD (bevestigd door 2 expertpathologen) een cumulatief risico op progressie naar HGD of adenocarcinoom van 85% in 109 maanden follow-up vs. 4.6% in 107 maanden follow-up bij patiënten bij wie de diagnose LGD werd bijgesteld naar niet-dysplastisch Barrett-oesofagus. De incidentie naar ontwikkeling van HGD/carcinoom was 13.4% per jaar in aanwezigheid van LGD. Indien initieel geen LGD werd aangetoond dan was de kans op progressie naar HGD/carcinoom 0.49% per jaar⁵². Overigens werd de initiële diagnose LGD in 85% van de gevallen na revisie door de expertpathologen teruggebracht tot niet-dysplastisch Barrett-epitheel.

Sikkema et al. beschreven een cohort van 715 Barrett patiënten met een follow-up van bijna 2.600 patiëntjaren. Bij 108 patiënten was er sprake van LGD bij de start van de studie. Tijdens follow-up ontwikkelden 16 patiënten HGD en 10 patiënten een adenocarcinoom van de oesofagus. Indien bij aanvang sprake was van LGD was de jaarlijkse cumulatieve incidentie voor de ontwikkeling van HGD/carcinoom 5.1% (HGD 3.4% (95%CI: 1.5-5.5) en adenocarcinoom 1.7% (95%: 0.3-3.1). In afwezigheid van LGD was de progressie 0.6% (95%CI:0.3-0.9) naar HGD en 0.2% (95%CI: 0.0-0.4) naar adenocarcinoom per jaar²³⁹.

Een aantal studies hebben geen verschil gerapporteerd in de kans op ontwikkeling van een adenocarcinoom in Barrett-oesofagus bij patiënten met en zonder LGD^{221 205 227 271}, terwijl andere studies weer een hoger risico vaststelden^{35 155}. Wani et al. vonden bij de aanwezigheid van LGD een gecombineerde incidentie voor HGD en/of vroeg-carcinoom in Barrett-oesofagus van 1.8% per jaar, waarmee zij concludeerden dat het risico vergelijkbaar was met dat van patiënten met niet-dysplastisch Barrett-oesofagus²⁷¹. De methodologie van deze studie is echter bekritiseerd, o.a. omdat de berekening van het follow-up interval niet zeker is en het niet uitgesloten is dat patiënten met LGD behandeld werden met radiofrequente ablatie (RFA). Daarnaast werden patiënten bij wie de histologische diagnose indefinite for dysplasia werd gesteld gecombineerd met patiënten met LGD, waardoor een potentiële bias kan worden geïntroduceerd in de beoordeling van het risico op progressie van LGD. Tenslotte was de consensus tussen de expertpathologen ten aanzien van de diagnose LGD bijzonder laag (kappa: 0,14) bij de beoordeling van preparaten van 88 patiënten bij wie in 23% van de gevallen sprake was van een gradering van de preparaten naar HGD of (vroeg-)carcinoom in Barrett-oesofagus.

Conclusie

De histologische diagnose LGD in Barrett-oesofagus heeft een hoge interobserver variatie.

Niveau 2: B^{120 52 271}

Nederlandse patiënten bij wie de diagnose LGD na revisie door een expertpatholoog wordt bevestigd, hebben een sterk verhoogde kans op progressie naar HGD/adenocarcinoom in Barrett-oesofagus (5-13% per jaar). Wanneer de diagnose LGD wordt aangepast naar reactieve veranderingen, dan is het risico op progressie vergelijkbaar met die van niet-dysplastisch Barrett-mucosa.

Niveau 2: B^{52 239}

Revisie van bipten met een mogelijke diagnose LGD door een panel van expertpathologen leidt in 85% van de patiënten tot een aanpassing van de diagnose naar niet-dysplastisch Barrett-epitheel.

Niveau 3: C⁵²

Overige risicofactoren op maligne progressie in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Zijn er - naast de diagnose LGD - andere factoren die het risico op maligne progressie van een Barrett-oesofagus verhogen en die gebruikt kunnen worden bij de bepaling van het surveillance interval?

Aanbeveling

De lengte van een Barrett-oesofagus dient een rol te spelen in de keuze voor surveillance intervallen

(zie ook **Uitgangsvraag** “Wat zijn voor de Nederlandse situatie de te adviseren intervallen voor surveillance bij Barrett-oesofagus zonder dysplasie?”)

Literatuurbespreking

Het risico op adenocarcinoom lijkt toe te nemen met de lengte van de Barrett-oesofagus. In een meta-analyse uit 2012 (57 studies geïnccludeerd met 11434 patiënten en 58547 patiëntjaren), waarbij de incidentie van adenocarcinoom in een niet-dysplastische Barrett-oesofagus werd onderzocht, werd voor de hele groep een jaarlijkse incidentie van adenocarcinoom van 0,33% gevonden. De kanker incidentie bedroeg 0,19% bij patiënten met een Barrett-oesofagus lengte van <3 cm⁵⁷. Met de zoekvraag “Is er een grens lengte van een Barrett-oesofagus - zonder LGD - aan te geven die verlenging van het surveillance interval naar 5 jaar kan rechtvaardigen gemeten naar neoplastische progressie?” werd in 2011 gezocht naar literatuur ([Bijlage 13](#)). Enkele studies lieten zien dat een langere Barrett-oesofagus een onafhankelijke predictor was voor progressie naar HGD of adenocarcinoom. Sikkema et al. vonden in een prospectieve, multicenter studie in een multivariate analyse, waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, een relatief risico van 1.11 (95%CI 1.01-1.2) per cm toename van de Barrett-oesofagus [Sikkema 2011]. Ook Wong et al. lieten zien dat een segmentlengte van >3 cm een onafhankelijke predictor is voor progressie naar dysplasie in Barrett-oesofagus (OR 1.2, 95%CI 1.07-1.34)²³⁹. Een aantal observationele studies vergeleken de neoplastische progressie als functie van de segmentlengte. Thomas et al. verrichtten een meta-analyse op basis van 6 observationele studies en vonden een relatief risico op adenocarcinoom in de oesofagus van 0.55 (95%CI 0.19-1.5, p=0.25) in patiënten met een kort-segment Barrett-oesofagus (SSBE; gedefinieerd als <3 cm) ten opzichte van patiënten met een Barrett-oesofagus ≥3 cm²⁵⁶. Deze risico reductie was statistisch niet-significant maar patiënten met neoplastische progressie hadden een significant langere Barrett-oesofagus dan patiënten zonder neoplastische progressie (p<0.002). Sinds het review van Thomas et al. werden nog 4 vergelijkbare observationele studies gepubliceerd. Gatenby et al. bestudeerden retrospectief 781 patiënten met een Barrett-oesofagus waarbij de segmentlengte gedocumenteerd werd⁹⁰. Bij de 490 patiënten met tenminste 1 jaar follow-up was de jaarlijkse incidentie van adenocarcinoom van de oesofagus 0.62% (95%CI 0.36-1.01). Als functie van de segmentlengte werden de volgende incidenties vastgesteld: ≤3 cm 0.59 %/jaar (95%CI 0.19-1.37), 3-6 cm 0.99 %/jaar (95%CI 0.025-0.55), 6-9 cm 0.98 %/jaar (95%CI 0.27-2.52) en >9 cm 2.0 %/jaar (95%CI 0.73-4.35, p=0.004). Een multivariate analyse toonde dat segmentlengte een onafhankelijke predictor was voor neoplastische progressie (p=0.007). In een tweede retrospectieve studie bestudeerden Alcedo et al. 386 patiënten met een Barrett-oesofagus, waarvan 153 met een short segment Barrett-oesofagus (SSBE) zonder dysplasie⁷. Het jaarlijkse risico op neoplasie was 0.26% in de SSBE-groep versus 0.57% in de groep met een Barrett-oesofagus ≥3 cm. Deze resultaten hielden echter geen rekening met de aan- of afwezigheid van dysplasie. Een multivariate analyse werd evenmin uitgevoerd. Manabe et al. bestudeerden retrospectief 500 patiënten met een SSBE¹⁴⁴. Na een gemiddelde follow-up van 5.7 jaar had geen enkele patiënt progressie naar neoplasie. Tenslotte bestudeerden Wani et al. bij 1.204 patiënten met een Barrett-oesofagus zonder prevalentie dysplasie, d.w.z. een diagnose van dysplasie binnen het jaar na de initiële diagnose van Barrett-oesofagus, de relatie tussen Barrett-lengte en de kans op neoplastische progressie²⁷¹. Zij concludeerden dat vanaf een segmentlengte van 6 cm het verschil in incidentie van HGD en adenocarcinoom van de oesofagus statistisch significant werd. Patiënten met een segmentlengte <6 cm hadden een jaarlijkse incidentie van adenocarcinoom van 0.09% (95%CI 0.03-0.24) vs. 0.65% (95%CI 0.33-1.25) in de groep met een segmentlengte van ≥6 cm.

In een Nederlands onderzoek bleek dat het op juiste wijze afnemen van bipten uit een Barrett-oesofagus afhankelijk is van de lengte van het Barrett-segment⁵¹. Bij een Barrett lengte <5 cm wordt in bijna 80% het protocol gevolgd, bij 5-10 cm in 50% en bij een lengte van >10 cm in 30%. Een vergelijkbare observatie komt uit Amerika. In een studie waarin 2.245 surveillance endoscopiën werden geïnccludeerd, bleek dat bij een oplopende Barrett-lengte van 3-5 cm, 6-8 en >9 cm de Odd's Ratio voor het volgen van de richtlijn respectievelijk 0.15 (CI 95% 0.10-0.19), 0.06 (0.03-0.09) en 0.03 (0.01-0.07) was³. De kans op detectie van dysplasie bleek navenant te dalen (OR: 0.54 (0.35-0.82)).

Het risico op adenocarcinoom in een Barrett-oesofagus is voor mannen hoger dan voor vrouwen (10.2 vs. 4.5 per 1.000 patiëntjaren)^{281 109}. Tot nu toe is het niet gebruikelijk het geslacht als risicofactor mee te wegen bij de indicatiestelling en intervallen voor surveillance van Barrett-oesofagus.

In de eerder beschreven studie van Sikkema et al. bleek dat naast LGD in Barrett-oesofagus en de lengte van de Barrett-oesofagus ook het meer dan 10 jaar bekend zijn met Barrett-oesofagus (RR: 3.2; CI 1.3-7.8) en de aanwezigheid van oesofagitis (RR 3.5; CI 1.3-9.5) geassocieerd te zijn met een grotere kans op ontwikkeling van HGD of adenocarcinoom²³⁹. Mogelijk geeft de chronische ontsteking van de slokdarm meer kans op maligne onttaarding. Een relatie tussen de ernst van de slokdarmontsteking en het risico op ontwikkeling van HGD of adenocarcinoom kon, waarschijnlijk door het beperkte aantal patiënten, niet worden aangetoond. In een Deens onderzoek waarin data werden geanalyseerd over de periode 1974-2002, werd onderzocht hoe vaak adenocarcinoom van de oesofagus voorkwam bij patiënten bij wie sprake was van reflux oesophagitis. Ontsteking werd vaker gevonden bij mannen en op latere leeftijd. Bij 11.129 patiënten (58.322 patiëntjaren) waarbij eerder oesophagitis werd vastgesteld, bleken 15 een adenocarcinoom te hebben. Het verwachte aantal was 2.79 en daarmee de SIR 5.38 (CI 95% 3.01-8.87). Bij 10 van de 15 patiënten bleek ook sprake van een Barrett-oesofagus¹³².

Conclusie

Lengte van het Barrett-segment is een onafhankelijke predictor voor progressie naar HGD en adenocarcinoom van de oesofagus.

Niveau 2: B ^{90 279 239}

Lengte van het Barrett-segment is geassocieerd met een lagere adherentie aan het surveillance biopsieprotocol.

Niveau 3: C ⁴⁸

Risicofactoren voor progressie naar HGD/adenocarcinoom in Barrett-oesofagus zijn naast de aanwezigheid van LGD, de lengte van het Barrett-segment, >10 jaar bekend zijn met een Barrett-oesofagus en de endoscopische aanwezigheid van oesofagitis.

Niveau 3: B ^{90 279 239}

Biomarkers bij surveillance van Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Zijn er biomarkers die gebruikt kunnen worden ter bepaling van het surveillance interval bij patiënten met een Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Het routinematig gebruik van biomarkers ter opsporing van dysplasie of ter bepaling van het surveillance interval kan op dit moment niet worden aanbevolen.

Literatuurbespreking

Veel onderzoek is gedaan naar de vraag of biomarkers behulpzaam kunnen zijn bij de identificatie van risicogroepen voor de ontwikkeling van dysplasie of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus.

Verschillende immunohistochemische kleuringen (o.a. op p53, β -catenine, α -methylacyl-CoA racemase, cycline D, proliferatie) zijn onderzocht op hun aanvullende waarde bij de vroege opsporing van dysplasie. Hoewel sommige studies veelbelovend lijken kunnen tot op heden dergelijke markers niet routinematig worden aanbevolen bij de klinische diagnostiek van dysplasie in Barrett-oesofagus^{62 99 236 56}.

Voor biomarkers gebaseerd op DNA-veranderingen (aneuploidie/tetraploidie, 9p en 17p verlies van heterozygotie (LOH)) hebben verscheidene studies hoopvolle resultaten opgeleverd. Rabinovitch et al. vonden een cumulatieve 5-jaars incidentie op adenocarcinoom in Barrett-oesofagus van 28% (CI 12-55) bij afwijkende flow cytometrie (wijzend op aneuploidie of toegenomen tetraploidie) en 0% (CI 0-4.7) bij normale flow cytometrie. Overall was de 5-jaars incidentie voor adenocarcinoom van de oesofagus voor alle vormen van dysplasie 4%. Bij HGD was de meerwaarde van flow cytometrie beperkt [Rabinovitch 2001]. De praktische toepasbaarheid van deze techniek was in deze studie gering, aangezien voor de bepalingen gebruik werd gemaakt van ingevroren biopten. Wanneer

gebruik wordt gemaakt van in situ hybridisatie dan lijkt flow cytometrie ook bruikbaar bij de diagnostiek naar vroege premaligne veranderingen in Barrett-oesofagus in standaard verkregen paraffine bipten ²¹⁶.

Waarschijnlijk zijn verscheidene genetische veranderingen, in variabele volgorde, betrokken bij de carcinogenese in Barrett-oesofagus. In een studie waarbij bipten uit Barrett-oesofagus in totaal drie biomarker afwijkingen hadden (aneuploidie/ tetraploidie, 17p LOH, and 9p LOH) bleek de kans op adenocarcinoom binnen 6 jaar 80% ⁸⁷. Wanneer geen afwijkingen aanwezig waren dan was de kans 12% na 10 jaar.

De beschikbare literatuur suggereert dat de beste biomarkers waarschijnlijk de flow cytometrische aneuploidie bepaling of identificatie van 17p LOH, door een combinatie van flow cytometrie, genoom amplificatie en genotypische analyse, zijn. Hoewel het routinematig gebruik van biomarkers als risico stratificator voor dysplasie ontwikkeling niet kan worden geadviseerd, lijkt het waarschijnlijk dat een combinatie van biomarker panels samen met histologische bevindingen het in de toekomst mogelijk zal maken om het risico op maligne progressie te voorspellen bij patiënten met Barrett-oesofagus ²⁵¹.

Conclusie

Er is op dit moment geen biomarker beschikbaar die, al dan niet routinematig gebruikt, de ontwikkeling van dysplasie in Barrett-oesofagus beter kan voorspellen dan erkende risicofactoren, zoals een histologisch bevestigde diagnose LGD en de lengte van de Barrett-oesofagus).

Niveau: 3 C ^{62 99 236 56}

Overige overwegingen

De verwachting is dat naar aanleiding van lopend biomarkeronderzoek de rol van biomarkers bij Barrett-oesofagus in de nabije toekomst kan veranderen. Dit geldt zowel voor een meer objectieve diagnose van dysplasie in Barrett-oesofagus als ook voor een betere risicostratificatie t.b.v. surveillance van Barrett-oesofagus.

Niveau: 4 D ²⁵¹

~~Surveillance van Barrett-oesofagus zonder dysplasie~~

~~Uitgangsvraag~~

~~Wat zijn voor de Nederlandse situatie de te adviseren intervallen voor surveillance bij Barrett-oesofagus zonder dysplasie?~~

~~Aanbeveling~~

~~De werkgroep beveelt het volgende surveillance protocol aan bij patiënten met een Barrett-oesofagus zonder dysplasie:~~

- ~~• Bij een Barrett-oesofagus <1 cm* zijn geen verdere endoscopische controles geïndiceerd. Controle na 10 jaar valt te overwegen bij de kleine subgroep van patiënten met een lange levensverwachting en/of positieve familieanamnese voor adenocarcinoom van de slokdarm~~
- ~~• Bij een Barrett-oesofagus van 1-3 cm*: endoscopische controle scopie na 5 jaar~~
- ~~• Bij een Barrett-oesofagus 3-10 cm*: endoscopische controle scopie na 3 jaar~~
- ~~• Bij een Barrett-oesofagus >10 cm*: verwijzing naar een Barrett expertisecentrum~~

~~* maximale lengte of M (Praag classificatie)~~

~~Literatuurbespreking~~

~~Surveillance endoscopie dient bij voorkeur plaats te vinden bij patiënten bij wie de refluxklachten onder controle zijn met protonpompremmer therapie. De internationale literatuur beveelt bij niet-dysplastische Barrett-oesofagus een surveillance interval aan variërend van 1-5 jaar ^{28 217}.~~

In de Verenigde Staten wordt aanbevolen om bij de diagnose Barrett-oesofagus zonder dysplasie de endoscopie na één jaar te herhalen ter bevestiging van de diagnose Barrett-oesofagus ²⁶⁷. In afwezigheid van dysplasie wordt vervolgens een 3-jaarlijkse surveillance endoscopie geadviseerd. Een onderbouwing voor de deze termijn wordt niet gegeven.

De Engelse richtlijn uit 2005 adviseerde, op grond van een mathematisch model en de aanname van een kans op ontwikkeling van een adenocarcinoom in de oesofagus van 1%/jaar, een surveillance interval van 2 jaar ¹⁴¹. In de meest recente richtlijn van de Britse vereniging voor gastroenterologie wordt voor het eerst een onderscheid gemaakt tussen de lengte van het Barrett-segment en het surveillance interval ⁸⁰. Wanneer het Barrett-segment korter is dan 3 cm, dan wordt een surveillance interval van 3-5 jaar voorgesteld. Bij een segment van >3 cm een interval van 2-3 jaar.

Conclusie

De geldende adviezen voor het endoscopisch surveillance interval bij patiënten met niet dysplastisch Barrett-oesofagus, variërend van 2-5 jaar, zijn niet gebaseerd op resultaten van goed prospectief uitgevoerd onderzoek.

Niveau: 3 C ^{217,28}

Op grond van nieuwe epidemiologische gegevens zijn de lengte van het Barrett-segment en de aanwezigheid van laaggradige dysplasie de belangrijkste risicofactoren.

Niveau: 4 D ⁸⁰

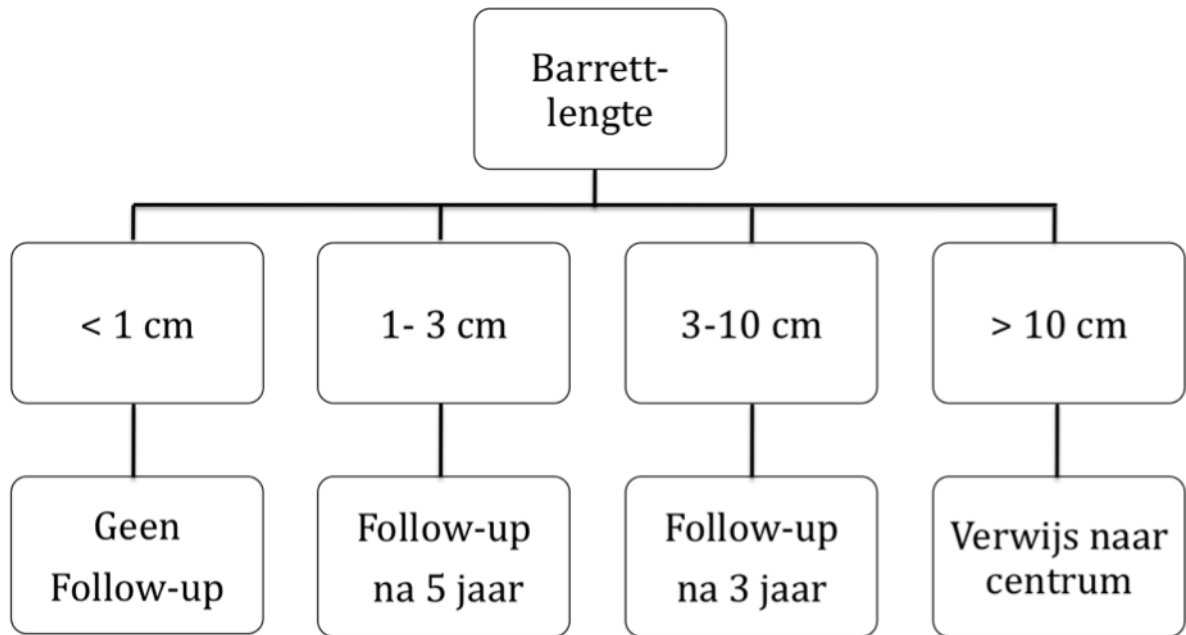
Overige overwegingen

Bovenstaande adviezen t.a.v. de surveillance van Barrett-oesofagus zijn niet gebaseerd op solide wetenschappelijke data, maar zijn in de loop der jaren van richtlijn op richtlijn gekopieerd en zo geaccepteerd geraakt dat men ze nu ziet als de "standard of care".

De werkgroep is van mening dat een aantal ontwikkelingen/aanpassing van de surveillance intervallen rechtvaardigt:

- 1) Het risico op progressie naar HGD/adenocarcinoom in Barrett-oesofagus is lager dan oorspronkelijk werd gedacht.
- 2) Surveillance van Barrett-oesofagus met de huidige surveillance intervallen is niet kosten-effectief.
- 3) De lengte van het Barrett-segment is een belangrijke risicofactor voor progressie naar HGD/adenocarcinoom.
- 4) De lengte van het Barrett-segment is geassocieerd met een lagere adherentie aan het standaard biopsieprotocol dan een korter Barrett-segment.

Een toekomstig surveillance protocol dient daarom rekening te houden met bovenstaande vier punten. Dit leidt tot een logischer surveillance protocol (Figuur 1). De werkgroep benadrukt echter dat ook dit advies berust op "expert opinion".



Figuur 1: Flowschema endoscopische follow-up van Barrett-oesofagus in afwezigheid van dysplasie en in relatie tot maximale lengte (M).

De werkgroep realiseert zich dat verwijzing naar een gespecialiseerd centrum bij een Barrett-lengte van >10 cm een arbitrair gekozen lengte is. Patiënten met een dergelijke Barrett-lengte vormen echter een kleine subgroep met een significant hoger risico op maligne progressie. Daarnaast is er bij dergelijke zeer lange Barrett-segmenten ook vaak sprake van meer complexe en dikwijls moeilijker behandelbaar refluxlijden wat een onafhankelijke risicofactor is op maligne degeneratie. Endoscopische surveillance bij deze patiënten is meer arbeidsintensief, waarbij goede inspectie specifieke expertise vraagt en adequaat biopteren op meerdere niveaus meer dan gemiddelde tijd vraagt tijdens de gastroscopie. Studies tonen ook aan dat bij slechts een minderheid van de patiënten met een Barrettslokdarm >10 cm het standaard biopsieprotocol wordt gevolgd.

5. BELEID BIJ LAAG- EN HOOGGRADIGE DYSPLASIE EN VROEGCARCINOOM IN BARRETT-OESOFAGUS

Laaggradige dysplasie in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij een bevestigde diagnose laaggradige dysplasie (LGD) in een Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

- De commissie is van mening dat bij een bevestigde histologische diagnose LGD de patiënt dient te worden verwezen naar een Barrett expertisecentrum. Dit vanwege de reële kans op prevalentie hooggradige dysplasie (HGD) of adenocarcinoom en het aanzienlijke risico op maligne progressie.
- Bij een bevestigde histologische diagnose LGD is stringente endoscopische surveillance geïndiceerd in centra met ervaring in de endoscopische detectie en behandeling van vroege neoplasie in Barrett-oesofagus.
- De werkgroep pleit voor surveillance endoscopie na 6 maanden, en, bij gelijkblijvende histologie, jaarlijks daarna van een bevestigde diagnose LGD totdat er progressie optreedt naar HGD of carcinoom, of bij 2 achtereenvolgende endoscopieën geen dysplasie meer wordt aangetoond. In dat geval kan teruggegaan worden naar het standaard surveillance interval voor patiënten zonder dysplasie in Barrett-oesofagus.
- Indien de histologische diagnose laaggradige dysplasie in Barrett-oesofagus bij herhaling wordt bevestigd is endoscopische ablatie middels radiofrequente ablatie gerechtvaardigd.

Literatuurbespreking

In Hoofdstuk 4 is beschreven dat LGD, indien bevestigd door een panel van expertpathologen, een grote kans heeft op progressie naar HGD of adenocarcinoom. In Nederlandse studies is dit progressierisico 5-13% per jaar.

Daarnaast is een bevestigde histologische diagnose LGD ook een risico op de aanwezigheid van HGD of adenocarcinoom elders in het Barrett-segment. In een recente prospectieve studie ondergingen 160 patiënten met een bevestigde diagnose LGD in Barrett-oesofagus hoge-resolutie endoscopie. De procedures werden verricht door ervaren endoscopisten in negen Europese centra met een verwijfsfunctie voor vroege neoplasie in Barrett-oesofagus. In 23 patiënten (14%) bleek er sprake van een prevalentie diagnose HGD of adenocarcinoom ¹⁸⁸.

Van belang bij de inspectie van een Barrett oesofagus met een bevestigde histologische diagnose LGD is de aanwezigheid van endoscopisch zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment. Hoewel specifieke studies bij patiënten met LGD en een zichtbare afwijking in Barrett-oesofagus ontbreken, laten studies bij patiënten met HGD zien dat histologisch onderzoek van endoscopische resectiepreparaten in 30-40% van de gevallen resulteert in een hogere graad van neoplasie dan de oorspronkelijke diagnose in de bipten ^{131 19 272}. Daarnaast is de inter-observer variatie minder groot bij de beoordeling van resectiepreparaten dan bij de beoordeling van bipten ^{154 270}. Endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen in Barrett-oesofagus met LGD als biopsiediagnose kan dus leiden tot aanpassing van de uiteindelijke diagnose met belangrijke prognostische en therapeutische implicaties.

Indien de histologische diagnose LGD wordt bevestigd en er geen zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment aanwezig zijn, wordt - conform de Amerikaanse en Britse richtlijnen - geadviseerd surveillance endoscopie na 6 maanden te herhalen. Bij gelijkblijvende histologie kan de surveillance vervolgens jaarlijks geschieden. In geval van twee achtereenvolgende endoscopieën zonder dysplasie kan het surveillance interval verlengd worden naar de termijn die geldt voor patiënten met niet-

dysplastisch Barrett-epitheel. De commissie is zich bewust van het feit dat de aanbeveling rondom de surveillance intervallen niet wetenschappelijk onderbouwd is, maar is gebaseerd op expert opinie.

De rol voor endoscopische ablatieve therapie voor patiënten met LGD in Barrett-oesofagus maar zonder zichtbare afwijkingen is op dit moment nog niet volledig uitgekristalliseerd. Zoals eerder vermeld is de inter-observer variatie tussen pathologen voor de diagnose LGD hoog, en varieert de gerapporteerde kans op progressie naar HGD en adenocarcinoom aanzienlijk tussen verschillende studies. Dit bemoeilijkt het maken van een afweging tussen de kosten en de potentiële baten van ablatieve therapie voor deze patiëntengroep.

Verschillende ablatieve therapieën zijn onderzocht in patiënten met LGD in Barrett-epitheel. Zowel argon plasma coagulatie (APC), fotodynamische therapie (PDT) en radiofrequente ablatie (RFA) zijn bestudeerd^{200 234}. Hierbij blijkt dat RFA het meest effectief is met de minste bijwerkingen. In een prospectieve, gerandomiseerde, “sham” gecontroleerde studie bij 64 met patiënten met LGD in Barrett-oesofagus werd in de RFA-behandelde groep na 12 maanden follow-up een complete eradicatie van dysplasie gezien bij 90% van de patiënten, met complete eradicatie van het Barrett-epitheel bij 81% van de patiënten²²⁵. Voor de “sham” behandelde groep was dat respectievelijk 23% en 4%. RFA-behandelde patiënten hadden vaker retrosternale pijn na de behandeling en stenosering werd gezien bij 6% van de patiënten na RFA.

In een Europese gerandomiseerde studie, verricht in negen expertcentra, werd bij 136 patiënten met een bevestigde diagnose LGD de rol van RFA-behandeling vergeleken met standaard surveillance endoscopie¹⁸⁸. Een eenmalig diagnose LGD, bevestigd door een expertpanel van 5 pathologen, voldeed voor inclusie. Voorafgaand aan randomisatie werd een hoge-resolutie endoscopie verricht ter uitsluiting van zichtbare afwijkingen en HGD of carcinoom. Achttien patiënten werden gerandomiseerd naar RFA (ablatie) en 68 patiënten naar surveillance (controle). Het primaire eindpunt van de studie was het percentage patiënten dat progressie vertoonde naar HGD en/of carcinoom gedurende 3 jaar follow-up. De studie werd voortijdig gestaakt vanwege de superioriteit van ablatie: gedurende de studie kregen 19 patiënten HGD of carcinoom (1 in de ablatie groep vs. 18 in de controlegroep); 1 patiënt in de controle groep onderging hiervoor slokdarmchirurgie, 18 patiënten werden endoscopisch behandeld of vervolgd. Ablatie verlaagde daarmee het risico op HGD en/of carcinoom met 25%, corresponderend met een “number needed to treat” (NNT) van 4.0. Het risico op het krijgen van een adenocarcinoom werd met 7.4% verlaagd, corresponderend met een NNT van 13.6. Complicaties werden gezien bij 19% van de RFA-behandelde patiënten, waarbij het optreden van stenosering in de oesofagus de meest voorkomende complicatie was (12%).

In 28% van de controlepatiënten werd gedurende de looptijd van deze studie echter bij herhaling geen LGD meer geobserveerd. Dit percentage is vergelijkbaar met het eerder genoemde percentage (23%) voor de “sham” behandelde groep uit de studie van Shaheen et al.²²⁵. Studies naar factoren die kunnen voorspellen bij welke patiënten LGD bij herhaling zal optreden en bij welke patiënten LGD niet terugkeert ontbreken. Het licht echter voor hand om aan te nemen dat het risico op progressie naar HGD en/of carcinoom in Barrett-oesofagus lager ligt bij patiënten met een eenmalige diagnose van (focale) LGD dan bij patiënten met een bij herhaling vastgestelde diagnose LGD in het Barrett-segment.

Conclusie

Een bevestigde histologische diagnose LGD is geassocieerd met een risico van 14% op aanwezigheid van HGD of adenocarcinoom elders in het Barrett-segment.

Niveau 3: C¹⁸⁸

Endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen in Barrett-oesofagus met LGD als diagnose in de bipten kan leiden tot aanpassing van de uiteindelijke diagnose met belangrijke prognostische en therapeutische implicaties.

Niveau 3: C²⁷²

Een bevestigde histologische diagnose LGD is geassocieerd met een jaarlijks progressie risico naar HGD of adenocarcinoom tussen 5 en 13%.

Niveau 2: B^{52 239 188}

Ablatieve therapie middels RFA leidt tot eradicatie van dysplasie en intestinale metaplasie bij 80-90% van de patiënten met LGD in Barrett-oesofagus.

Niveau 1: A2 ^{234 225 188}

Bij patiënten met een Barrett oesofagus en een eenmalig bevestigde histologische diagnose LGD wordt de kans op progressie naar HGD en/of adenocarcinoom met 25% verlaagd door ablatie van het Barrett-segment met RFA.

Niveau 3: A2 ¹⁸⁸

Bij patiënten met LGD in Barrett-oesofagus leidt ablatie met APC of PDT tot eradicatie van dysplasie, waarbij APC en PDT minder effectief lijken dan RFA en gepaard gaan met meer bijwerkingen.

Niveau 3: C ^{200 234 225}

Bij stringente endoscopische surveillance in centra met expertise in de diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus worden de meeste patiënten met progressie naar dysplasie/adenocarcinoom in een vroegtijdig stadium gediagnosticeerd zodat curatieve endoscopische therapie ten tijde van de diagnose nog steeds mogelijk is.

Niveau 3: C ¹⁸⁸

Bij ongeveer 25% van de patiënten met een eenmalige bevestigde histologische diagnose LGD wordt bij verdere endoscopische controles geen dysplasie meer gevonden.

Niveau 2: B ^{225 188}

Bij een bevestigde histologische diagnose LGD neemt het risico op progressie naar HGD of adenocarcinoom toe als de diagnose LGD bij herhaling wordt bevestigd.

Niveau 3: C ¹⁸⁸

Hooggradige dysplasie/vroegcarinoom in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Hoe dient de endoscopische work-up van HGD en/of vroegcarinoom in Barrett-oesofagus te worden verricht?

Aanbeveling

- De endoscopische work-up van HGD en/of vroegcarinoom in Barrett-oesofagus dient te worden verricht met hoge-resolutie endoscopie (HDTV-endoscoop, processor en beeldscherm). Het routinematig gebruik van chromo-endoscopie, optische filters, autofluorescentie endoscopie, of confocale endomicroscopie heeft geen duidelijk aantoonbare meerwaarde.
- Bij de endoscopische work-up van HGD en/of vroegcarinoom in Barrett-oesofagus worden separaat bipten afgenomen van alle zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment. Daarnaast worden 4-kwadrantsbipten afgenomen van iedere 2 cm van het Barrett-segment, startend net boven de bovenrand van de maagplooien.
- Indien bij de work-up van een patient met Barrett-oesofagus HGD en/of vroegcarinoom wordt gevonden, dient de histologische diagnose van HGD /vroegcarinoom te worden bevestigd door een tweede patholoog met ervaring op dit gebied.
- Een adequate selectie van patiënten met HGD of vroegcarinoom in Barrett-oesofagus voor een in opzet curatieve endoscopische therapie vereist een histologische beoordeling van het endoscopisch resectiepreparaat van alle zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment.
- De endoscopische work-up van HGD en/of vroegcarinoom in Barrett-oesofagus dient te geschieden in een centrum met specifieke expertise op dit gebied (zie paragraaf 3).

Literatuurbespreking

HGD en ook vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus zijn met endoscopisch standaardonderzoek vaak slecht zichtbaar. Het merendeel (80%) van de patiënten verwezen voor endoscopische work-up van HGD of vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus heeft echter zichtbare subtiele afwijkingen bij onderzoek met hoge-resolutie endoscopie door een endoscopist met ervaring in de endoscopische diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus. Hoge-resolutie endoscopiesystemen hebben het vermogen om een groot aantal pixels weer te geven (600.000 tot 1.000.000). Gekoppeld aan 'high-definition' televisiesystemen (1080 beeldlijnen) kunnen kwalitatief hoogwaardige beelden op een groot beeldscherm geprojecteerd worden. Hoge-resolutie endoscopie lijkt ten opzichte van standaard video-endoscopie een hogere sensitiviteit te hebben voor de detectie van vroeg-neoplastische afwijkingen in Barrett-epitheel ^{113 112 50 53}.

Bij de beschrijving van zichtbare voor neoplasie verdachte afwijkingen in Barrett-epitheel wordt in het algemeen gebruik gemaakt van de zogenaamde Paris-classificatie ⁷³. Deze uit Japan afkomstige classificatie kent 4 typen waarvan type 0 de oppervlakkige laesies bevatten. Type 0 is verder onderverdeeld in drie categorieën: verheven (0 - I), niet verheven en niet geülcereerd (0 - II), en geülcereerd (0 - III). Type 0 - II laesies zijn vervolgens onderverdeeld in licht verheven (IIa), vlak (IIb), en licht verzonken (IIc). Het macroscopische aspect van de laesie correleert met de kans op submucosale ingroei.

Geavanceerde imaging technieken

Chromo-endoscopie met methyleenblauw leidt in enkele onderzoeken tot een verbeterde detectie van dysplasie in Barrett-oesofagus, maar deze techniek is bewerkelijk en vereist expertise ^{31 55}. Een recente meta-analyse van 9 studies met in totaal 450 patiënten toonde geen meerwaarde van het gebruik van methyleenblauw chromo-endoscopie ten opzichte van standaard endoscopie met 4-kwadrants bipten met betrekking tot de detectie van intestinale metaplasie en dysplasie ¹⁵⁶. Daarnaast lijkt het gebruik van methyleenblauw mogelijk genetische schade van het epitheel te induceren ⁵¹.

Onderzoeken suggereren dat chromo-endoscopie met indigo-karmijnkleuring of azijnzuur en virtuele chromo-endoscopietechnieken zoals narrow band imaging (NBI[®]), virtual computed chromoscopy (FICE[®]) of I-scan[®]) de detectie van neoplasie kunnen verbeteren maar de meerwaarde ten opzichte van inspectie met hoge-resolutie endoscopie lijkt beperkt. In een prospectieve gerandomiseerde cross-over trial met 28 patiënten bleek dat indigo-karmijn chromo-endoscopie niet beter was dan hoge-resolutie endoscopie met wit licht voor de detectie van vroege afwijkingen in Barrett-oesofagus ¹¹². Ook de meerwaarde van NBI ten opzichte van hoge-resolutie endoscopie kon niet worden aangetoond ⁵¹.

Recentere studies suggereren dat autofluorescentie-endoscopie de detectie van afwijkingen kan verbeteren. Twee recente gerandomiseerde cross-over onderzoeken lieten echter zien dat de histologische opbrengst niet significant verschildte ten opzichte van standaard endoscopie met 4-kwadrants bipten ^{50 53}. Autofluorescentie-endoscopie kan wel de *lokalisatie* van HGD en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus verbeteren en kan dus mogelijk een rol spelen in de work-up voor de endoscopische behandeling van deze afwijkingen. Een recente studie liet echter zien dat de klinische relevantie van met autofluorescentie endoscopie ontdekte afwijkingen beperkt is ²⁷ omdat deze afwijkingen nagenoeg altijd zichtbaar zijn met standaard hoge-resolutie endoscopie of worden gediagnosticeerd met random bipten. Dergelijke vlakke, "onzichtbare" autofluorescentie afwijkingen vereisen geen endoscopische resectie en kunnen met ablatie therapie effectief worden behandeld.

Ervaringen met confocale laser endomicroscopie (CLE) suggereren een hoge diagnostische accuratesse voor de detectie van HGD in Barrett-oesofagus ^{121 122 32}. CLE is echter een karakteriseringstechniek en niet een detectietechniek. Daar komt bij dat het niet altijd lukt om het verdachte gebied goed met CLE in beeld te brengen ¹⁹¹. Hoewel CLE kan helpen bij de karakterisering van gebieden die met andere beeldvormende technieken verdacht zijn voor dysplasie, is het niet duidelijk of dit ook werkelijk de klinische behandeling beïnvloedt.

Random bipten

Hoewel het grootste deel van de patiënten met HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus bij endoscopische inspectie zichtbare afwijkingen heeft, leveren random bipten (vier-kwadrants bipten

elke 2 cm) eveneens een significante bijdrage aan de histologische opbrengst van de endoscopische work-up, nl. 25-30%^{50 53}. Bij de histologische evaluatie van HGD en vroegcarcinoom in endoscopische bipten van de slokdarm is er echter sprake van een significante interobserver variatie. Medebeoordeling door een patholoog met ervaring op dit gebied reduceert dit en dit is gerelateerd aan een betere inschatting van de prognose van de patiënt^{155 118 266}.

Rol van endoscopische resectie als procedure om de afwijking te stadiëren

Studies hebben laten zien dat histologisch onderzoek van endoscopische resectiepreparaten in 30-40% van de gevallen resulteert in een hogere graad van neoplasie dan de oorspronkelijke biopsie diagnose^{130 19 272}. In een studie bij 25 patiënten met HGD of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus bleek er evenwel een perfecte overeenstemming te zijn in de beoordeling van de T-status van het vroegcarcinoom tussen de endoscopische resectiepreparaten en de histologische beoordeling van het chirurgische resectiepreparaat van de daarop volgende slokdarmresectie¹⁹⁷. Daarnaast is de interobserver variatie minder groot bij de beoordeling van resectiepreparaten dan bij de beoordeling van bipten^{154 270}. Tenslotte kan een betrouwbare histologische beoordeling van de diepte van infiltratie alleen op endoscopische of chirurgische resectiepreparaten worden gemaakt en zijn bipten hiervoor onvoldoende^{103 154 184 270}.

Rol van endoscopische ultrasonografie (EUS) en de computed tomography (CT) scan

Hoewel EUS, al dan niet gecombineerd met Fine-Needle Aspiration (FNA), van waarde kan zijn voor het detecteren van locale lymfkliermetastasen is de betrouwbaarheid van deze techniek voor het bepalen van diepte-invasie bij het vroegcarcinoom van de oesofagus beperkt, met een accuratesse van slechts 50-60%^{74 273 177 195}. EUS lijkt dan ook een zeer beperkte rol te hebben bij de beoordeling van de endoscopische resectabiliteit van vroege laesies in Barrett-oesofagus, en de bijdrage van EUS voorafgaand aan endoscopische resectie is gering¹⁹⁵. De accuratesse van een CT-scan bij patiënten met een vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus is nog lager dan van EUS¹⁷⁴.

Conclusie

Voor de detectie van vroege afwijkingen in een Barrett-slokdarm is hoge-resolutie endoscopie de techniek van keuze.

Niveau 2: B^{113 112 50 53}

De meerwaarde van geavanceerde imaging technieken voor de detectie van vroege Barrett-neoplasie is beperkt.

Niveau 2: ^{113 112 50 51 156 53}

Er zijn aanwijzingen dat het nemen van random bipten (vier-kwadrants bipten elke 2 cm) de histologische opbrengst bij patiënten met HGD en/of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus verhoogt met ongeveer 25% ten opzichte van het nemen van gerichte bipten alleen.

Niveau 3: C^{50 53}

Er zijn aanwijzingen dat medebeoordeling door een patholoog met ervaring op het gebied van HGD en/of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus de interobserver variatie reduceert.

Niveau 3: C^{155 118 266}

Er zijn aanwijzingen dat de histologische evaluatie van HGD en vroegcarcinoom in bipten van Barrett-oesofagus minder betrouwbaar is en een hogere interobserver variatie heeft dan de evaluatie van endoscopische resectiepreparaten.

Niveau 3: C^{103 154 184 270}

Differentiatie tussen mucosale and submucosale adenocarcinomen in Barrett-oesofagus is op basis van bipten niet mogelijk.

Niveau 2: B^{103 154 184 270}

In de work-up van patiënten met HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus is er geen indicatie voor het verrichten van EUS en/of een CT-scan

Niveau 2: B^{74 273 174 177 195}

Surveillance van patiënten met HGD in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Hoe dient surveillance van patiënten met HGD in Barrett-oesofagus te worden verricht?

Aanbeveling

Een histologisch bevestigde diagnose van HGD in Barrett-oesofagus is een indicatie voor endoscopische behandeling.

In geselecteerde patiënten met HGD is endoscopische surveillance van de Barrett-oesofagus een alternatief voor endoscopische behandeling, bijvoorbeeld indien er sprake is van ernstige co-morbiditeit met een korte levensverwachting en de endoscopische therapie als belastend en gecompliceerd wordt ingeschat. Er dient dan echter aan de volgende voorwaarden te zijn voldaan:

- Endoscopische surveillance vindt plaats in een centrum met specifieke expertise op het gebied van Barrett-oesofagus (zie paragraaf 3).
- De endoscopische controles dienen te worden verricht met hoge-resolutie endoscopie (HD-endoscoop, processor en beeldscherm). Het routinematig gebruik van chromo-endoscopie, optische filters, autofluorescentie endoscopie, of confocale endomicroscopie heeft geen aantoonbare meerwaarde.
- Er worden separaat bipten afgenomen van alle zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment. Daarnaast worden random 4-kwadrantsbipten afgenomen voor iedere 2 cm van de lengte van de Barrett-oesofagus, startend net boven de bovenrand van de maagplooien (als voorbeeld dienen bij een 5 cm lang Barrett-segment dus op 3 niveaus random bipten te worden afgenomen).
- Indien sprake is van zichtbare afwijkingen in het Barrett-segment dienen deze door middel van endoscopische resectie te worden verwijderd voor optimale histologische beoordeling en risicostratificatie.

Indien aan deze voorwaarden is voldaan wordt de endoscopische surveillance als volgt verricht:

- Surveillance dient in eerste jaar elke drie maanden te worden verricht, in het tweede jaar elke zes maanden en daarna tenminste jaarlijks.
- Indien er tijdens de endoscopische surveillance nieuwe zichtbare afwijkingen worden gezien, dienen deze opnieuw door middel van endoscopische resectie te worden verwijderd voor optimale histopathologische beoordeling en risicostratificatie.

Literatuurbespreking

Ten aanzien van surveillance als strategie voor patiënten met HGD in Barrett-oesofagus zijn drie overwegingen van belang. De eerste vraag is hoe betrouwbaar de histopathologische diagnose HGD is. Hiervoor wordt verwezen naar paragrafen 2.1.2 en 2.1.3. De tweede vraag is hoe groot de kans is dat er bij patiënten met de diagnose HGD zich al een occult carcinoom elders in het Barrett-epitheel bevindt. Ten derde is de kans op progressie van patiënten met HGD naar invasief carcinoom van belang.

Hoe groot is de kans op een synchroon occult carcinoom bij een diagnose HGD in Barrett-oesofagus?

Het percentage occulte carcinomen bij een diagnose HGD wisselt in series tussen 11% en 73%. Het betreft hier studies waarbij de preoperatieve diagnose HGD is gerelateerd aan de histologische bevindingen in het chirurgisch resectiepreparaat. De preoperatieve endoscopische work-up in deze series is echter meestal onduidelijk en was meestal niet gericht op de detectie van een synchroon carcinoom; de aanwezigheid van HGD was in de meeste series al een voldoende indicatie voor een oesofagusresectie waardoor het preoperatief onderscheid tussen HGD en een invasief carcinoom weinig klinische implicaties had. In veel van deze studies werden patiënten geïnccludeerd die endoscopisch afwijkingen hadden die verdacht waren voor een invasief carcinoom (ulcera, noduli, etc.). Een herbeoordeling van de beschikbare literatuur laat zien dat na exclusie van de patiënten met

zichtbare afwijkingen in de Barrett-oesofagus de kans op het aantreffen van een invasief carcinoom in het oesofagusresectie preparaat slechts 3% was ¹²³. Daarnaast werden de endoscopieën in de meeste studies niet uitgevoerd met hoge-resolutie endoscopen waardoor significante afwijkingen kunnen zijn gemist. Tenslotte was de preoperatieve diagnose van HGD in deze series gebaseerd op biopten en niet op histologische beoordeling van endoscopische resectiepreparaten.

Recente studies laten zien dat het merendeel (80%) van de patiënten met HGD in een Barrett-oesofagus endoscopisch zichtbare afwijkingen heeft als zij worden onderzocht met hoge-resolutie endoscopie door een endoscopist met ervaring in de endoscopische diagnostiek en behandeling van vroege afwijkingen in Barrett-oesofagus. Na endoscopische work-up door middel van hoge resolutie-endoscopie door een endoscopist met ervaring in de endoscopische diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus en na endoscopisch resectie van alle zichtbare afwijkingen lijkt de kans op een occult carcinoom in Barrett-oesofagus dan ook zeer klein ^{182 193}.

Hoe groot is de kans op een adenocarcinoom tijdens endoscopische follow-up van HGD in Barrett-oesofagus?

Slechts een beperkt aantal onderzoeken met relatief kleine patiëntenaantallen is beschikbaar. Het percentage adenocarcinomen tijdens follow-up varieert tussen 16% en 67% ^{275 205 221 29}. In deze studies ondergingen patiënten met HGD in Barrett-oesofagus die onder surveillance waren in principe een slokdarmresectie indien tijdens follow-up de diagnose adenocarcinoom werd gesteld. Dergelijke carcinomen gaan nagenoeg altijd met endoscopisch zichtbare afwijkingen gepaard en relatief veel carcinomen werden in het eerste jaar gedetecteerd ^{205 221 29}. Een recente meta-analyse suggereerde een jaarlijkse incidentie van adenocarcinoom van ca. 6% bij patiënten die vervolgd worden vanwege HGD in Barrett-epitheel ²⁰¹. De studies in deze meta-analyse variëren echter sterk in kwaliteit en het gerapporteerde percentage is aanzienlijk lager dan progressie percentages van prospectieve gerandomiseerde studies. In de gerandomiseerde surveillance vs. ablatie studie van Shaheen et al. trad progressie naar adenocarcinoom op bij 19% van de HGD-patiënten in de surveillance arm binnen 12 maanden follow-up ²²⁵. In de recent gepubliceerde gerandomiseerde surveillance vs. ablatie studie van Phoa et al. trad progressie naar adenocarcinoom op bij 8.8% van de patiënten in de surveillance arm terwijl de baseline diagnose in deze studie LGD was (en niet HGD zoals in de in de studie van Shaheen et al.) ¹⁸⁸.

Conclusie

Na endoscopische work-up met hoge-resolutie endoscopie door een endoscopist met ervaring in de endoscopische diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus en na endoscopisch resectie van alle zichtbare afwijkingen lijkt de kans op een occult carcinoom elders in het Barrettsegment klein.

Niveau 3: C ^{182 123 193}

Indien patiënten met HGD in Barrett-oesofagus endoscopisch worden vervolgd, wordt bij ongeveer 30-50% een carcinoom gedetecteerd binnen een periode van 2-5 jaar.

Niveau 2: B ^{275 205 221 29 201 225}

Behandeling van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe dient HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus te worden behandeld?

Aanbeveling

- Bij patiënten met HGD in Barrett-oesofagus en patiënten met een mucosaal gelokaliseerd adenocarcinoom heeft de endoscopische behandeling hiervan de voorkeur boven chirurgie of endoscopische surveillance.
- Bij patiënten met prognostisch ongunstige factoren in de histologische beoordeling van het endoscopische resectiepreparaat, zoals (diepe) submucosale ingroei, een tumor-positief verticaal

resectievlak en (lymf)angioinvasie is chirurgische resectie met lymfklierdissectie alsnog aangewezen.

- Na endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen dient gestreefd te worden naar volledige eradicaatie van het resterende Barrett-segment, waarbij RFA de voorkeur heeft.

Literatuurbespreking

Endoscopische resectie (ER, ook wel aangeduid met endoscopische mucosale resectie, EMR) moet beschouwd worden als de hoeksteen van endoscopische therapie voor Barrett-oesofagus gerelateerde vroege neoplasieën. Naast het hier boven beschreven belang van endoscopische resectie als stadiërende procedure, tonen veel series de waarde van ER bij de behandeling van Barrett-oesofagus en Barrett-oesofagus geassocieerde neoplasie ^{94 222 37 182 242 131 142 176 179}.

Resectie van zichtbare afwijkingen in Barrett-oesofagus

Endoscopische resectie van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus resulteert in complete remissie van de neoplasie in >95% van de patiënten indien er wordt voldaan aan de volgende “laag risico” voorwaarden ^{181 67 179}, nl. de afwijking heeft:

- een maximale diameter van 2 cm,
- een macroscopische classificatie type 0-I, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc volgens de Paris-classificatie of een combinatie daarvan,
- HGD of een goed/matig gedifferentieerd adenocarcinoom dat beperkt is tot de mucosa,
- geen tekenen van lymfangioinvasie,
- een negatief verticaal resectievlak.

Afwijkingen >2 cm kunnen effectief worden verwijderd met piecemeal resectie maar deze procedure is technisch meer complex en lijkt gepaard te gaan met een grotere kans op complicaties (bloedingen, perforaties en stenosering). In ervaren handen zijn ernstige complicaties echter zeldzaam, nl. <1 ^{67 183 193 10}.

In een recente gerandomiseerde studie werd ER met de cap-techniek vergeleken met ER met multiband mucosectomie ¹⁹⁶. De twee technieken waren vergelijkbaar wat betreft veiligheid en effectiviteit, maar voor piecemeal ER bleek multiband mucosectomie sneller en goedkoper te zijn.

Behandeling van Barrett-oesofagus met HGD in afwezigheid van endoscopisch zichtbare afwijkingen en behandeling van resterend Barrett-epitheel met of zonder dysplasie na resectie van zichtbare afwijkingen met HGD/vroegcarcinoom

Het merendeel van patiënten verwezen voor de endoscopische work-up van HGD of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus heeft zichtbare subtiele afwijkingen als zij worden onderzocht met hoge-resolutie endoscopie door een endoscopist met ervaring in de endoscopische diagnostiek en behandeling van Barrett-oesofagus. Er zijn echter ook patiënten met HGD zonder endoscopisch zichtbare afwijkingen. Deze patiënten hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van invasief adenocarcinoom, waarbij de kans oploopt tot 30-50% in 3 jaar (zie paragraaf 3.2.2).

Na endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen kunnen elders in het Barrett-segment nieuwe afwijkingen ontstaan (metachrone afwijkingen). De frequentie van dergelijke afwijkingen varieert tussen 11% en 30% met een gemiddelde follow-up van 3 jaar [May 2002, Peters 2005, Ell 2007, Pech 2008]. Patiënten met de eerdergenoemde “laag risico” afwijkingen hebben een relatief lage recidiefkans (11% in 37 maanden) terwijl eerdere piecemeal resectie zonder additionele ablatietherapie gepaard gaat met een hogere recidiefkans. Complete verwijdering van het Barrett-segment (door stapsgewijze radicale endoscopische resectie (SRER) of de combinatie van endoscopische resectie en ablatietherapie) gaat gepaard met een duidelijk lagere recidiefkans (<5%) ^{148 181 67 176}.

Verwijdering van al het Barrett-epitheel bij patiënten met HGD zonder endoscopisch zichtbare afwijkingen, of bij patiënten na endoscopische resectie van een neoplastische afwijking is mogelijk met aanvullende resectie of ablatie. Stapsgewijze radicale endoscopische resectie is technisch een complexe behandeling. Deze benadering gaat gepaard met stenosering van de slokdarm in >50% van de gevallen en wordt eigenlijk alleen toegepast als de Barrett-oesofagus korter is dan 5cm ^{182 194 263}.

Twee gerandomiseerde studies hebben laten zien dat endoscopische ablatietherapie van HGD in Barrett-oesofagus het risico op progressie naar adenocarcinoom significant verlaagt ^{170 225}. De eerste studie betrof een gerandomiseerde vergelijking van photodynamische therapie (PDT) met Photofrin en endoscopische follow-up, de tweede studie betrof een gerandomiseerde vergelijking van RFA en endoscopische follow-up. PDT had in de eerstgenoemde studie een complicatiepercentage >90% (16% ernstige complicaties), een minderheid van de patiënten had complete conversie naar plaveiselepitheel en HGD persisteerde in 50% van de patiënten waardoor 13% in een later stadium alsnog adenocarcinoom ontwikkelde.

Verschillende prospectieve studies (waaronder 2 gerandomiseerde studies) hebben laten zien dat HGD en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus effectief kan worden behandeld met RFA; het complicatiepercentage is <5% en complete conversie naar plaveiselepitheel wordt in een ruime meerderheid van de patiënten bereikt ^{225 235 194}.

In een prospectieve, sham-gecontroleerde studie werden 63 patiënten gerandomiseerde naar RFA (42 patiënten) of sham behandeling (21 patiënten) ²²⁵. Na gemiddeld 3,5 endoscopieën werd complete remissie voor dysplasia bereikt bij 81% van de RFA-behandelde patiënten tegen 19% in de sham-behandelde groep. Eradicatie van al het Barrett-epitheel werd bereikt bij respectievelijk 74% en 0%. Vier patiënten in de sham-groep hadden progressie naar een invasief adenocarcinoom, tegen 1 in de RFA-groep.

RFA heeft geen significante invloed op de diameter en motiliteitsfunctie van de slokdarm ^{23 98}. De frequentie van onder plaveiselepitheel gelegen resterend Barrettepitheel ("buried Barrett's") is laag en het neosquameuze epitheel dat regeneert na RFA is vrij van oncogenetische afwijkingen die voorafgaand aan de RFA aanwezig waren in het Barrett-epitheel ^{81 192}. Follow-up studies suggereren dat de volledige conversie van Barrett-epitheel naar plaveiselepitheel persisteert op de lange termijn (>90% bij 5 jaars follow-up) ^{82 226 188}. Grootschalige follow-up studies zijn echter schaars.

Een gerandomiseerde vergelijking van stapsgewijze radicale endoscopische resectie (SRER) en de combinatie van endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen gevolgd door RFA van het resterende Barrett-epitheel laat zien dat beide technieken succesvol zijn in het volledige verwijderen van het gehele Barrett-segment (>95%). De combinatie van endoscopische resectie en RFA is echter geassocieerd met minder complicaties en vereist minder procedures doordat SRER in de meerderheid van de patiënten met stenosering van de slokdarm gepaard gaat ²⁶³.

PDT en RFA zijn de best bestudeerde ablatietechnieken voor Barrett-oesofagus. De huidige resultaten suggereren echter dat de resultaten van RFA beter zijn dan die van PDT. Andere endoscopische technieken (laser, MPEC, argon plasma coagulatie, 5-ALA-PDT, cryoablatie) zijn beschreven in kleinschalige studies, veelal zonder controlegroep, met soms hoge succespercentages maar soms ook met significante complicaties. Deze technieken lijken meer endoscopist-afhankelijk dan RFA en PDT omdat zij niet resulteren in een uniforme ablatiediepte. Deze technieken zijn waarschijnlijk beter geschikt voor ablatie van kleine resterende eilandjes Barrett-epitheel dan voor behandeling van grotere oppervlaktes Barrett-epitheel ^{276 17 63 230 145}.

De kans op lymfkliermetastasen in een vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus

Voor bepaling van de kans op lymfkliermetastasen in een vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus moet onderscheid gemaakt worden tussen carcinomen die zich beperken tot de mucosa (T1A), en nieuwvormingen die infiltreren tot in de submucosa (T1B).

Bij een mucosaal carcinoom in een Barrett-oesofagus is er bij 2% van de patiënten sprake van lokale lymfkliermetastasen ^{180 215 159 253 208 77 165 187}. Gerapporteerde series zijn echter beperkt in aantal en omvang.

Voor patiënten met een vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus met infiltratie in de submucosa ligt het percentage lymfkliermetastasen veel hoger, in de meeste series >20% ^{207 76 254}. Op dit moment is het nog onzeker of bij carcinomen die slechts heel oppervlakkig in de submucosa ingroeien (<500µm, T1sm1) en die geen andere risicofactoren hebben voor lymfkliermetastasering, zoals lymfangioinvasie of slechte differentiatiegraad, ook volstaan kan worden met endoscopische therapie. Chirurgische series laten relatief hoge incidenties van lymfkliermetastasen zien, terwijl endoscopische series suggereren dat in geselecteerde patiënten (bijvoorbeeld met significante comorbiditeit) endoscopische

resectie als enige behandeling overwogen kan worden ^{146 9}. In een recente serie van 53 patiënten met een zogenaamd laag-risico submucosaal vroegcarcinoom (submucosale infiltratiediepte <500µm, geen slechte tumor-differentiatie, afwezigheid van (lymf)angioinvasie) ontwikkelde zich bij slechts 1 patiënt (1,9%) lymfkliermetastase ¹⁴⁷.

Implicaties van histologische beoordeling van endoscopische resectiepreparaten voor het te voeren beleid

Indien bij de histologische beoordeling van het resectiepreparaat sprake is van tumorinfiltratie tot in het diepe resectievlak, bestaat in principe geen plaats voor verdere endoscopische behandeling of follow-up en geniet chirurgische resectie de voorkeur.

Als het diepe resectievlak wel vrij is van tumor, is de aan- of afwezigheid van submucosale infiltratie de bepalende factor voor verdere behandeling. Bij evidente submucosale groei wordt – ongeacht de radicaliteit van de resectie – bij voorkeur alsnog een chirurgische resectie verricht, gezien de kans op lokale lymfkliermetastasen. Slechts bij afwezigheid van infiltratie in de bodem van het resectiepreparaat én afwezigheid van (diepere) submucosale infiltratie is verdere endoscopische behandeling geïndiceerd.

Infiltratie in lymfvaten (lymfangioinvasie) en differentiatiegraad van de tumor zijn voorspellende factoren voor de aanwezigheid van lokale lymfklieren in het chirurgische resectiepreparaat. In mucosale tumoren zullen deze zelden worden aangetroffen. Slechts bij patiënten met infiltratie in de muscularis mucosae of de oppervlakkige submucosa kunnen deze factoren een rol spelen.

Follow-up na endoscopische behandeling van Barrett-oesofagus gerelateerde neoplasië

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken waarbij het interval van de endoscopische controle is bestudeerd. In de meeste onderzoeken vonden endoscopische controles plaats na 3, 6, (9), 12, (18) en 24 maanden. Ten aanzien van de gebruikte endoscopische techniek gelden dezelfde richtlijnen als in paragraaf 3.1 (*Endoscopische work-up van HGD en/of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus*). Mogelijk moet hier wel onderscheid worden gemaakt tussen patiënten bij wie enkel de dysplastische afwijking met endoscopische resectie werd verwijderd en het resterende Barrett-epitheel *in situ* werd gelaten, en patiënten die een volledige endoscopische verwijdering van al het intestinale epitheel hebben ondergaan. Bij de eerste groep is stringente controle geïndiceerd, gegeven het hoge percentage metachrone afwijkingen ^{148 181 67 176}.

Het nut van endoscopische follow-up na eradicatie van het gehele Barrett-segment (na radicale endoscopische resectie of RFA) is minder duidelijk, mede gezien het feit dat na succesvolle RFA >90% van de patiënten na 5 jaar nog steeds vrij is van intestinale metaplasie ^{82 226}. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of endoscopische follow-up bij deze groep patiënten geminimaliseerd kan worden of zelfs helemaal achterwege kan blijven.

Het is niet bekend of er bij patiënten na endoscopische therapie van Barrett-vroegcarcinoom plaats is voor follow-up met behulp van EUS om eventuele lymfkliermetastasen in een vroeg en mogelijk nog behandelbaar stadium te detecteren.

Conclusies

Endoscopische resectie van HGD/vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus resulteert in een complete remissie van neoplasië in >95% van de patiënten, mits er geen sprake is van een slechte differentiatiegraad, een tumor-positief verticaal resectievlak, (diepe) submucosale invasie, of (lymf)angioinvasie.

Niveau 2: B ^{181 67 176 179}

De kans op lymfkliermetastasen bij mucosale vroegcarcinomen in Barrett-oesofagus is circa 2%, bij diepe submucosale ingroei neemt dit percentage toe tot >20%.

Niveau 2: B ^{180 215 207 159 253 208 77 76 254 165 187}

Na endoscopisch resectie van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus is – indien het resterende Barrett-epitheel onbehandeld *in situ* blijft - de kans op het ontstaan van nieuwe neoplastische afwijkingen 11-30% in 3 jaar.

Niveau 2: B ^{148 181 67 176}

Complete verwijdering van het resterend Barrett-epitheel volgend op een endoscopische resectie van een laesie met HGD/vroegcarcinoom gaat gepaard met een lage recidiefkans (<5%).

Niveau 2: B ^{182 176 194 263}

Endoscopische ablatietherapie leidt bij patiënten met HGD in Barrett-slokdarm tot een significante reductie van het risico op progressie naar kanker.

Niveau 1: A2 ^{170 225}

RFA is een effectieve behandeling voor HGD in Barrett-oesofagus die leidt tot eradicatie van dysplasie bij meer dan 80% van de patiënten en van al het Barrett-epitheel bij meer dan 70% van de patiënten, en gaat gepaard met een laag complicatierisico.

Niveau 2: B ^{225 235 194}

Volledige conversie van Barrett-epitheel naar plaveiselepitheel volgend op behandeling met RFA lijkt bij >90% van de patiënten ook op lange termijn (5 jaar) te persisteren.

Niveau 3: C ^{82 226}

Chirurgische behandeling van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus

Uitgangsvraag

Wat is de chirurgische behandeling van HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Bij patiënten met HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus bij wie endoscopische therapie als complex wordt ingeschat, is chirurgische behandeling een te overwegen alternatief. Voorwaarde hiervoor is dat de patiënt endoscopisch is beoordeeld in een centrum met expertise op het gebied van de behandeling van Barrett-oesofagus (zie paragraaf 3).

Literatuurbespreking

Gedurende vele jaren is oesophagectomie de standaardbehandeling geweest voor patiënten met een vroegcarcinoom en zelfs voor patiënten met HGD in Barrett-oesofagus ²⁴⁸. Meerdere studies laten zien dat de mortaliteit van een oesofagus-cardiaresectie omgekeerd evenredig is aan het aantal oesophagectomieën dat per jaar in een centrum plaatsvindt ^{24 172 59 26 60 151}. In deze series was de mortaliteit geassocieerd met een oesophagectomie 15.4-20.3% voor laag-volume centra, tegen 2.5-8.3% voor centra met een hoog jaarlijks volume. In de veel aangehaalde studie uit 2001 over de Nederlandse situatie bleek de mortaliteit voor centra die jaarlijks 1 tot 10 slokdarmresecties uitvoerden 12.1% te zijn, voor centra met 10-20 resecties per jaar was dit 7.5% en voor centra met meer dan 50 resecties was dit 4.9% ²⁶¹. Er zijn (kleinere) series die suggereren dat de mortaliteit geassocieerd met een oesophagectomie bij jongere, overigens gezonde patiënten met dysplasie in Barrett-oesofagus veel lager is, met veelal een peri-operatieve mortaliteit van 0% ²⁵¹. Slechts enkele van deze series includeerden 60 of meer patiënten ^{134 259 171 187 11 268}. De peri-operatieve mortaliteit in deze series was 0-2.8%.

Directe prospectieve vergelijkingen tussen endoscopische therapie en chirurgische resectie bij patiënten met HGD/vroegcarcinoom in een Barrett oesofagus zijn niet beschikbaar, en zullen waarschijnlijk ook niet in de toekomst worden uitgevoerd. In een case-controle studie waarbij endoscopische therapie in één centrum werd vergeleken met chirurgische resectie in een ander hoog-volume centrum werden geen verschillen in mortaliteit gezien, maar traden ernstige complicaties significant vaker op in de chirurgisch behandelde groep ¹⁷⁸.

Het is evident dat alle patiënten die niet geschikt zijn voor endoscopische behandeling in aanmerking komen voor chirurgische therapie. Ook bij patiënten met diepe submucosale ingroei en/of positieve diepe resectieranden van het endoscopisch resectiepreparaat dient chirurgische resectie te worden geadviseerd. Bij de laag-risico Barrett-geassocieerde neoplasieën verdient endoscopische therapie echter de voorkeur, gegeven de uitstekende effectiviteit, het minimaal invasieve karakter, het behoud

van de integriteit van de slokdarm en het lagere percentage ernstige complicaties vergeleken met chirurgische resectie. Gezien het hierboven beschrevene kan oesophagectomie op individuele basis overwogen worden als alternatief voor endoscopische therapie bij jonge en overigens gezonde patiënten met een vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat chirurgische en endoscopische therapie voor HGD/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus beide gepaard gaan met een hoge effectiviteit en een lage mortaliteit. Ernstige complicaties lijken echter vaker op te treden bij de chirurgische behandeling.

Niveau 3: C¹⁷⁸

Centralisatie

Uitgangsvraag

Dient de zorg voor patiënten met dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus te worden gecentraliseerd?

Aanbeveling

- De werkgroep is van mening dat endoscopische surveillance van patiënten met een Barrett-oesofagus >10 cm in lengte en de surveillance en behandeling van patiënten met LGD, HGD en/of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus dient te geschieden in een Barrett expertisecentrum. Een Barrett expertisecentrum dient te voldoen aan de volgende voorwaarden:
 - Jaarlijks worden tenminste 10 nieuwe patiënten met dysplasie of vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus endoscopisch behandeld.
 - Binnen een centrum wordt de endoscopische en histologische zorg verricht door één endoscopist en 1-2 pathologen die zich specifiek met de zorg van deze patiënten bezig houden en waarbij er sprake is van aantoonbare training en nascholing op dit gebied.
 - Het centrum heeft de beschikking over hoge-resolutie endoscopie (HDTV-endoscoop, processor en beeldscherm) en apparatuur voor endoscopische resectie en ablatie van dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus.
 - Patiënten met Barrett-gerelateerde neoplasie worden besproken in een multidisciplinair overleg met MDL-artsen, chirurgen, oncologen en pathologen.
 - Het centrum heeft faciliteiten om eventuele complicaties van endoscopische behandeling optimaal te kunnen behandelen. Dit houdt in dat er endoscopische expertise aanwezig is voor de behandeling van bloedingen en perforaties en dat er toegang is tot chirurgische expertise.
 - Alle patiënten met Barrett-oesofagus worden prospectief in een database geregistreerd.
- De werkgroep realiseert zich dat de hoogte van de genoemde volumennorm arbitrair is en dat vergelijkende studies ontbreken. Het aantal van 10 nieuwe endoscopische behandelde patiënten per jaar is deels gebaseerd op een studie naar de leercurve effecten van het EMR-trainingsprogramma waaraan 6 van de huidige 8 Barrett-expert centra hebben deelgenomen. Hierbij bleek het perforatierisico van de eerste 20 EMR-procedures op 5% te liggen²⁶⁵. Gegeven deze studie en op basis van de in de werkgroep verenigde expert-opinion is geoordeeld dat, na het doorlopen van deze leercurve, een patiëntenstroom van 10 nieuwe patiënten voldoende zou moeten zijn om MDL-artsen deze kennis te laten onderhouden. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) heeft in de beoordeling van deze richtlijn aangegeven de centralisatie van zorg zoals beschreven te onderschrijven. De NVvH staat echter op standpunt dat volumennormen – met het oog op bewijskracht, draagvlak en handhaafbaarheid – beter kunnen worden beschreven in een normeringsdocument dan in een.
- De werkgroep pleit voor een landelijk Barrett adviesorgaan waarin MDL-artsen, pathologen en chirurgen met expertise en ervaring op het gebied van Barrett-gerelateerde afwijkingen participeren. Dit panel moet worden ingeschakeld bij alle patiënten bij wie de diagnose dysplasie of vroegcarcinoom wordt gesteld. Een dergelijk panel maakt het mogelijk de zorg van dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus in Nederland evenredig te verdelen. Het maakt het tevens

mogelijk bevindingen terug te koppelen naar verwijzende pathologen en MDL-artsen en maakt interactie tussen de Barrett expertisacentra mogelijk.

- De werkgroep ziet dit panel bij voorkeur ingebed in het Intergrale Kankercentrum Nederland (IKNL). De klinische validiteit van de door dit panel gegeven adviezen moet continue worden geëvalueerd.

Overige overwegingen:

Er zijn verschillende redenen waarom gepleit kan worden voor het centraliseren van de endoscopische behandeling van patiënten met dysplasie/vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus, nl.:

- Effectieve behandeling vereist een adequate endoscopische work-up vóór de behandeling en intensieve endoscopische controles na de behandeling. Behoudens 'state of the art' endoscopische apparatuur is ook expertise noodzakelijk voor herkenning van de vaak subtiele endoscopische tekenen van vroege neoplastische afwijkingen.
- De behandeling omvat verschillende endoscopische technieken (endoscopische resectie en ablatie) waarvoor, behalve specifieke apparatuur, ook endoscopische expertise is vereist.
- Beoordeling van bipten en endoscopische resectiepreparaten dient te geschieden door een panel van pathologen met ervaring op dit gebied.
- Onderzoeken suggereren dat multidisciplinaire adviesorganen waarin MDL-artsen, pathologen en chirurgen met specifieke interesse op dit gebied participeren, de kwaliteit van zorg kunnen verbeteren ^{105 52}.

Daarbij laat Nederlands onderzoek zien dat voor endoscopische resectie van vroegcarcinomen in Barrett-oesofagus een significante leercurve bestaat, zelfs als de endoscopist getraind wordt in het kader van een intensief en gestructureerd trainingsprogramma ²⁶³.

Veel van de aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op kleine onderzoeken afkomstig uit een beperkt aantal centra. Het aantal onderzoeken met een significante follow-up is beperkt. Prospectieve dataregistratie van in Nederland behandelde patiënten is daarom noodzakelijk.

Als kwaliteitsstandaard dienen Barrett expertisecentra de volgende gegevens te kunnen overleggen bij toekomstige visitaties: aantal behandelde patiënten met Barrett-oesofagus, aantal patiënten met follow-up gegevens na 1 en 5 jaar, aantal patiënten met aanvullende chirurgische behandeling na 1 en 5 jaar follow-up en histologische uitkomst 1 en 5 jaar na behandeling.

Een actuele lijst van de centra die als Barrett expertcentra kwalificeren is te vinden op www.barrett.nl

ANTI-REFLUX BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET BARRETT-OESOFAGUS

Uitgangsvraag

Is er een rol voor medicamenteuze behandeling bij patiënten met Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

Hoewel een goede wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt, valt het naar de mening van de richtlijncommissie, behalve voor klachten van gastro-oesofageale reflux, op theoretische gronden te overwegen om ook bij afwezigheid van reflux symptomen proton-pomp inhibitors (PPIs) voor te schrijven.

Literatuurbespreking

Het bewijs om PPIs toe te passen bij patiënten met een Barrett-oesofagus om adenocarcinoom van de oesofagus te voorkomen is voornamelijk indirect. Zowel *ex vivo* als *in vitro* modellen laten zien dat maagzuur DNA kan beschadigen.

Enkele observationele studies hebben laten zien dat er een omgekeerd verband bestaat tussen het gebruik van PPIs en het ontstaan van dysplasie of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus ^{70 100 40 157}. Enkele prospectieve klinische trials toonden een daling van de proliferatie markers in bipten uit Barrett-metaplasie, wat potentieel een kanker beschermend effect zou kunnen betekenen ^{169 260}.

Er zijn tot op heden geen prospectieve klinische trials verricht die een beschermend effect van PPIs op het ontstaan van dysplasie of adenocarcinoom in Barrett-oesofagus aantonen. Een behandeling met PPIs zou in theorie zelfs de mogelijkheid kunnen hebben om dysplasie in Barrett-oesofagus te induceren. Het gebruik van PPIs geeft nl. een toename van gastrine, een hormoon dat is geassocieerd met een toename van proliferatie in Barrett-epitheel. Epidemiologische studies die dit effect hebben geprobeerd te onderzoeken hebben allemaal het probleem dat de indicatie, namelijk gastro-oesofageale refluxziekte, een belangrijke confounder is aangezien ook deze aandoening een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van een adenocarcinoom van de oesofagus.

In een grote database met indicaties voor endoscopie in huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk bleken patiënten met PPIs met een 'oesofagus indicatie' wel een verhoogde kans te hebben op het ontstaan van een adenocarcinoom, terwijl patiënten met een 'gastroduodenale indicatie' geen verhoogd risico hadden ⁸⁸. Dit zou er op kunnen duiden dat de reden van een behandeling met PPIs mogelijk de oorzaak is van de hogere incidentie van adenocarcinoom en niet de medicatie zelf.

Conclusie

Er is indirect bewijs dat PPIs in asymptomatische patiënten met Barrettslokdarm het ontstaan van dysplasie of carcinoom zou kunnen verminderen.

Niveau 3: ^{78 237 243}

EFFECTIVITEIT VAN ANTIREFLUX CHIRURGIE VERSUS MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN BARRETT-OESOFAGUS

Uitgangsvraag

Is anti-reflux chirurgie effectiever dan medicamenteuze behandeling bij patiënten met Barrett-oesofagus?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er buiten de standaard indicaties voor anti-reflux chirurgie onvoldoende argumenten zijn om anti-reflux chirurgie te verrichten.

Literatuurbespreking

Zuurremmende medicatie, m.n. PPIs, kan symptomen van gastro-oesofageale reflux bij patiënten met Barrett-oesofagus verminderen maar de expositie van de oesofagus aan maaginhoud kan grotendeels blijven bestaan. Aangezien het langdurig innemen van medicatie door patiënten soms als belastend wordt ervaren, kan in die gevallen een anti-reflux behandeling worden voorgesteld.

Enkele observationele studies hebben bij patiënten die anti-reflux chirurgie hadden ondergaan een afname laten zien van het ontstaan van dysplasie en adenocarcinoom in Barrett-oesofagus. Deze studies hebben echter als bezwaar dat het aantal geïnccludeerde patiënten over het algemeen klein was en er zijn redenen om aan te nemen dat er een bias was in het voordeel van de patiënten die anti-reflux chirurgie hadden ondergaan ^{149 117 162}.

Na meer dan 10 jaar follow-up in een studie waarbij gerandomiseerd werd tussen anti-reflux chirurgie en medicamenteuze behandeling bij patiënten met gastro-oesofageale refluxklachten, werd bij 4 van de 165 patiënten (2,4%) die medicamenteus werden behandeld een carcinoom gevonden versus 1 van de 82 (1,2%) in de chirurgisch behandelde groep. Dit was niet statistisch significant, mogelijk omdat voor een significant verschil bij deze lage incidentie de studie underpowered was ²⁴⁵. Twee andere studies die gebruik maakten van grote patiënten databases ^{280 258} en 3 meta-analyses ^{42 34 136} lieten ook geen significant voordeel zien van anti-reflux chirurgie boven medicamenteuze behandeling.

Conclusie

Het is niet aannemelijk dat anti-reflux chirurgie effectiever is dan medicamenteuze therapie bij patiënten met Barrett-oesofagus ter preventie van het ontstaan van dysplasie of adenocarcinoom

Niveau 2: ^{42 34 136}

Referenties

1. Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. [Br J Cancer 2009;100:551-7.](#)
2. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, et al. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. [Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:30-4.](#)
3. Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. [Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:736-42.](#)
4. AGA Technical Review on the Management of Barrett's Esophagus. [Gastroenterology 2011;140:e18-e52.](#)
5. Ajumobi A, Jackson C, et al. Surveillance in Barrett's esophagus: an audit of practice. [Dig Dis Sci. 2010;55:1615-21.](#)
6. Akiyama T, Inamori M, Iida H, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men. [BMC Gastroenterol 2008;8:58.](#)
7. Alcedo J, Ferrandez A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. [Dis Esophagus 2009;22:239-48.](#)
8. Aldulaimi DM, Cox M, Nwokolo CU, et al. Barrett's surveillance is worthwhile and detects curable cancers. A prospective cohort study addressing cancer incidence, treatment outcome and survival. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:943-50.](#)
9. Alvarez Herrero LL, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Bergman JJ. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. [Endoscopy 2010;42:1030-6.](#)
10. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. [Endoscopy 2011;43:177-83.](#)
11. Altorki NK, Lee PC, Liss Y, et al. Multifocal neoplasia and nodal metastases in T1 esophageal carcinoma: implications for endoscopic treatment. [Ann Surg 2008;247:434-9.](#)
12. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? [Gastrointest Endosc 2006;64:206-11.](#)
13. American Gastroenterological Association. Medical Position statement on the management of Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2011;140:1084-91.](#)
14. American Gastroenterological Association. Technical Review on the management of Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2011;140:e18-52.](#)
15. Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, et al. Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. [Gut 2003;52:1081-4.](#)
16. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. [Gastroenterology 2009;136:799-805.](#)
17. Attwood SE, Lewis CJ, Caplin S, et al. Argon beam plasma coagulation as therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. [Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:258-63.](#)
18. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. [Dig Dis Sci 2002;47:256-64.](#)
19. Ayers K, Shi C, Washington K, Yachimski P. Expert pathology review and endoscopic mucosal resection alters the diagnosis of patients referred to undergo therapy for Barrett's esophagus. [Surg Endoscopy 2013;27:2836-40.](#)
20. Barbieri JM, Lyratzopoulos G. Cost-Effectiveness of endoscopic screening followed by surveillance for Barrett's esophagus: a review. [Gastroenterology 2009;137:1869-76.](#)
21. Bartelsman JF, Hameeteman W, Tytgat GN. Barrett's oesophagus. [Eur J Cancer Prev 1992;1:323-5.](#)
22. Beales IL, Dearman L. Regular statin and aspirin use in patients with Barrett's oesophagus is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:917-23.](#)
23. Beaumont H, Gondrie JJ, McMahon BP, et al. Stepwise radiofrequency ablation of Barrett's esophagus preserves esophageal inner diameter, compliance, and motility. [Endoscopy 2009;41:2-8.](#)

24. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, et al. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. [JAMA 1998;280:1747-51.](#)
25. 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.](#)
26. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. [N Engl J Med 2002;346:1128-37.](#)
27. Boerwinkel DF, Holz JA, Kara MA, et al. Effects of Autofluorescence Imaging on Detection and Treatment of Early Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus. [Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:774-81.](#)
28. Boyer J, Robaszekiewicz M. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: monitoring of Barrett's esophagus. The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. [Endoscopy 2000;32: 498-9.](#)
29. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. [Gastroenterology 2001;120:1630-9.](#)
30. Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, et al. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. [Arch Surg 2001;136:1267-73.](#)
31. Canto MI, Setrakian S, Willis JE, et al. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. [Endoscopy 2001;33:391-400.](#)
32. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, et al. Confocal Endomicroscopy for Barrett's Esophagus or Confocal Endomicroscopy for Barrett's Esophagus (CEBE) Trial Group. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). [Gastrointest Endosc 2014;79:211-21.](#)
33. Chandrasoma P. Pathophysiology of Barrett's esophagus. [SeminThorac Cardiovasc Surg 1997;9:270-8.](#)
34. Chang EY Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. [Ann Surg 2007;246:11-21.](#)
35. Collard JM. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy. [Chest Surg Clin North Am 2002;12:77-92.](#)
36. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. [Am J Gastroenterol 2003;98:1931-9](#)
37. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. [World J Gastroenterol 2005;11:6650-55.](#)
38. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and metaanalysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. [Am J Epidemiol 2005;162:1050-61.](#)
39. Cook MB, Wild CP, Everett SM, et al. Risk of mortality and cancer incidence in Barrett's esophagus. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:2090-6.](#)
40. Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. [Aliment Pharmacol Ther 2006;23:727-33.](#)
41. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. [Gastroenterology 2002;122:633-40.](#)
42. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? [Am J Gastroenterol. 2003;98:2390-4.](#)
43. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. [Gastroenterology 2002;122:633-40.](#)
44. 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.](#)
45. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2007;133:34-41.](#)

46. [Corley DA](#), Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994–2006. [Gut 2009;58:182-8.](#)
47. [Curvers WL](#), Festen HP, Hameeteman W, et al. [Current surveillance policy for Barrett's oesophagus in the Netherlands]. [Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:1879-84.](#)
48. [Curvers WL](#), Kiesslich R, Bergman JJ. Novel imaging modalities in the detection of oesophageal neoplasia. [Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:687-720.](#)
49. [Curvers WL](#), Peters FP, Elzer B, et al. Quality of Barrett's surveillance in The Netherlands: a standardized review of endoscopy and pathology reports. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:601-7.](#)
50. [Curvers WL](#), Singh R, Wong Kee Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus; a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. [Gut 2008;57:167-72.](#)
51. [Curvers WL](#), Baak L, Kiesslich R, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2008;134:670–9.](#)
52. [Curvers WL](#), ten Kate FJ, Krishnadath, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. [Am J Gastroenterol 2010;105:1523-30.](#)
53. [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.](#)
54. [Da Rocha JR](#), Ribeiro U Jr, Sallum RA, et al. Barrett's esophagus (BE) and carcinoma in the esophageal stump (ES) after esophagectomy with gastric pull-up in achalasia patients: a study based on 10 years follow-up. [Ann Surg Oncol 2008;15:2903-9.](#)
55. [Dave U](#), Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? [Gastrointest Endosc 2001;53:333-5](#)
56. [Dekken van H](#), Hop WC, Tilanus HW, et al. Immunohistochemical evaluation of a panel of tumor cell markers during malignant progression in Barrett slokdarm. [Am J Clin Pathol 2008;130:745-53.](#)
57. [Desai TK](#), Krishnan K, Samala N et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. [Gut 2012;61:970-6.](#)
58. [DeVault KR](#), Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. [Am J Gastroenterol. 2005;100:190-200.](#)
59. [Dimick JB](#), Cattaneo SM, Lipsett PA, et al. Hospital volume is related to clinical and economic outcomes of esophageal resection in Maryland. [Ann Thorac Surg 2001;72:334-41.](#)
60. [Dimick JB](#), Pronovost PJ, Cowan JA, et al. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: do high-volume hospitals have fewer complications? [Ann Thorac Surg 2003;75:337-41.](#)
61. [Donnellan C](#), Sharma N, Preston et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. [Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD003245.](#)
62. [Dorer R](#), Odze RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. [Am J Surg Pathol 2006;30:871-7.](#)
63. [Dulai GS](#), Jensen DM, Cortina G, et al. Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc 2005;61:232-40.](#)
64. [Edelstein ZR](#), Farrow DC, Bronner MP, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2007;133:403-11.](#)
65. [Edelstein ZR](#), Bronner MP, Rosen SN, et al. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. [Am J Gastroenterol 2009;104:834-42.](#)
66. [Eisen GM](#), Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus [see comments. [Am J Gastroenterol 1997; 92:27-31.](#)
67. [Eli C](#), May A, Pech O, Gossner L, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). [Gastrointest Endosc 2007;65:3-10.](#)

68. [Eloubeidi MA](#), Provenzale D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. [Am J Gastroenterol 1999;94:937-43.](#)
69. [Eloubeidi MA](#), Provenzale D. Clinical and demographic predictor of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. [J Clin Gastroenterol 2001;33:306-9.](#)
70. [El-Serag HB](#), Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with a reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2004;99:1877-83.](#)
71. [El-Serag HB](#), Kvapil P, Hacken-Bitar J, et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2005; 100:2151-6.](#)
72. [El-Serag HB](#), Duan Z, Hinojosa-Lindsey M et al. Practice patterns of surveillance endoscopy in a Veterans Affairs database of 29,504 patients with Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc. 2012;76:743-55.](#)
73. [Endoscopy Classification Review Group](#). Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. [Endoscopy 2005;37:570-8.](#)
74. [Falk GW](#), Catalano MF, Sivak MV Jr, et al. Endosonography in the evaluation of patients with Barrett's esophagus and highgrade dysplasia. [Gastrointest Endosc 1994;40:207-12.](#)
75. [Falk GW](#), Thota PN, Richter JE, et al. Barrett's esophagus in women: demographic features and progression to high-grade dysplasia and cancer. [Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1089-94.](#)
76. [Feith M](#), Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. [World J Surg 2003;27:1052-57.](#)
77. [Fernando HC](#), Luketich JD, Buenaventura PO, et al. Outcomes of minimally invasive esophagectomy (MIE) for high-grade dysplasia of the esophagus. [Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:1-6.](#)
78. [Fitzgerald RC](#), Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. [J Clin Invest 1996;98:2120-8.](#)
79. [Fitzgerald RC](#), Saeed IT, Khoo D, et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. [Dig Dis Sci 2001;46:1892-8.](#)
80. [Fitzgerald RC](#), Di Pietro M, Raganath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. [Gut 2013;63:7-42.](#)
81. [Fleischer DE](#), Overholt BF, Sharma VK, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. [Gastrointest Endosc 2008;68:867-76.](#)
82. [Fleischer DE](#), Overholt BF, Sharma VK, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. [Endoscopy 2010;42:781-9.](#)
83. [Flejou JF](#). Histological assessment of oesophageal columnar mucosa. [Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:671-86.](#)
84. [Folmer H](#), de Wit NJ, Festen HPM, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Maagklachten. Huisarts Wet 2003;46:701-6.
85. [Fountoulakis A](#), Zafirellis KD, Dolan K, et al. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. [Br J Surg 2004;91:997-1003.](#)
86. [Franchimont D](#), Covas A, Brasseur C, et al. Newly developed Barrett's esophagus after subtotal esophagectomy. [Endoscopy 2003;35:850-3.](#)
87. [Galipeau PC](#), Li X, Blount PL, et al. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. [PLoS Med. 2007;4:e67.](#)
88. [Garcia Rodriguez LA](#), Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. [Gut 2006; 55: 1538-44.](#)
89. [Garside R](#), Pitt M, Somerville M, Stein K, et al. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modeling. [Health Technol Assess 2006;10:1-142.](#)
90. [Gatenby PA](#), Caygill CPJ, Ramus JR, et al. Short segment columnar-lined oesophagus: an underestimated cancer risk? A large cohort study of the relationship between Barrett's columnar-lined oesophagus segment length and adenocarcinoma risk. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:969-75.](#)

91. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. [Dis Esophagus 2009;22:133-42.](#)
92. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. [Scand J Gastroenterol 2008;43:524-30](#)
93. Gerson LB, Boparai V, Ullah N, et al. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. [Aliment Pharmacol Ther 2004;20:637-43.](#)
94. Giovannini M, Bories E, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with highgrade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients. [Endoscopy 2004;36:782-7.](#)
95. Gutschow CA, Vallböhmer D, Stolte M, et al. Adenocarcinoma developing in de novo Barrett's mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy: clinical and molecular assessment. [Dis Esophagus 2008;21:E6-8.](#)
96. Haggitt RC. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a new epidemic? [Hum Pathol 1992;23:475-6.](#)
97. Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, non-goblet columnar epithelium in the esophagus. [Am J Surg Pathol 2009;33:1006-15.](#)
98. Hemmink GJ, Alvarez Herrero L, Bogte A, et al. Esophageal motility and impedance characteristics in patients with Barrett's esophagus before and after radiofrequency ablation. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:1024-32.](#)
99. Hennig EE, Mikula M, Orłowska J, et al. Large intra- and inter- individual variability of genes expression levels limits potential predictive value of molecular diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. [J Mol Med 2008;86:233-42.](#)
100. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, et al. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. [Med J Aust 2004;180:87-91.](#)
101. Hölscher AH, Vallböhmer D, Bollschweiler E. Early Barrett's carcinoma of the oesophagus. [Ann Thorac Cardiovasc Surg 2008;14:347-54.](#)
102. Horwhat JD, Maydonovitch CL, Ramos F, et al. A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2008;103:546-54.](#)
103. Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS, et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. [Am J Surg Pathol 2006;30:114-8.](#)
104. Hur C, Choi SE, Rubenstein JH et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2012;143:567-75.](#)
105. Hulscher JB, Haringsma J, Benraadt J, et al. Barrett Advisory Committee. Comprehensive Cancer Centre Amsterdam Barrett Advisory Committee: first results. [Neth J Med 2001;58:3-8.](#)
106. Hvid-Jensen E, Pedersen L, Drewes AM, et al.. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. [N Engl J Med 2011;365:1375-83.](#)
107. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a costutility analysis [comment]. [Ann Intern Med 2003;138:176-86.](#)
108. Jankowsky JA. Progression to cancer and risk factors. BSG guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. 2005: 21-3. <http://www.bsg.org>
109. Jonge de PJ, Blankenstein van M, Looman et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. [Gut 2010;59:1030-6.](#)
110. Kahrilas PJ. The Problems with Surveillance of Barrett's Esophagus. [N Eng J Med 2011;365:1437-38.](#)
111. Kamat P, Wen S, Morris J, et al. Exploring the association between elevated body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. [Ann Thorac Surg 2009;87:655-62.](#)
112. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. [Endoscopy 2005;37:929-36.](#)

113. [Kara MA](#), Smits ME, Rosmolen WD, et al. A randomized crossover study comparing light-induced fluorescence endoscopy with standard video endoscopy for the detection of early neoplasia in Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc 2005;61:671-8.](#)
114. [Kara MA](#), Bergman JJ. Autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. [Endoscopy 2006;38:627-31.](#)
115. [Kastelein F \(a\)](#), Spaander MC, Biermann K et al. Role of acid suppression in the development of dysplasia in patients with Barrett's esophagus. [Dig Dis 2011 29 499-506.](#)
116. [Kastelein F \(b\)](#), 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.](#)
117. [Katz D](#), Rohstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 1998; 93:536-41.](#)
118. [Kaye PV](#), Haider SA, Ilyas M, et al. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry. [Histopathology 2009;54:699-712.](#)
119. [Kelty CJ](#), Gough MD, van Wyk Q, et al. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. [Scand J Gastroenterol 2007;42:1271-4.](#)
120. [Kerkhof M](#), van Dekken H, Steyerberg EW, et al. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. [Histopathology 2007;50:920-7.](#)
121. [Kiesslich R](#), Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. [Gastroenterology 2004;127:706-13.](#)
122. [Kiesslich R](#), Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. [Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:979-87.](#)
123. [Konda VJ](#), Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? [Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:159-64.](#)
124. [Kubo A](#), Levin TR, Block G, et al. Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. [Am J Epidemiol 2008;167:839-46.](#)
125. [Kubo A \(a\)](#), Levin TR, Block G, et al. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus. [Cancer Causes Control 2009;20:303-11.](#)
126. [Kubo A \(b\)](#), Levin TR, Block G, et al. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2009;136:806-15.](#)
127. [Kumarasinghe MP](#), Brown I, Raftopoulos S, et al. Standardised reporting protocol for endoscopic resection for Barrett oesophagus associated neoplasia: expert consensus recommendations. [Pathology 2014;46:473-80.](#)
128. [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.](#)
129. [Lambert R](#). Can endoscopic autofluorescence imaging improve the detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus? [Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:570-1.](#)
130. [Larghi A](#), Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc 2005;62:16-23.](#)
131. [Larghi A](#), Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. [Endoscopy 2007;39:1086-91.](#)
132. [Lassen A](#), Hallas J, de Muckadell OB. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma--a population-based cohort study. [Am J Gastroenterol. 2006;101:1193-9.](#)
133. [Lauwers GY](#), Ban S, Mino M, et al. Endoscopic mucosal resection for gastric epithelial neoplasms: a study of 39 cases with emphasis on the evaluation of specimens and recommendations for optimal pathologic analysis. [Mod Pathol 2004;17:2-8.](#)
134. [Lerut T](#), Coosemans W, Van Raemdonck D, et al. Surgical treatment of Barrett's carcinoma. Correlations between morphologic findings and prognosis. [J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1059-65.](#)
135. [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.](#)

136. Li YM, Li L, Yu CH, Liu YS, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment for Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2008;53:2837-46.
137. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1293-7.
138. Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, et al. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:195-9.
139. Liu W, Hahn H, Odze RD, et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 2009;104:816-24.
140. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
141. Loft DE, Alderson D, Heading RC. Screening and surveillance in columnar-lined oesophagus. A Report of the Working party of the British Society of Gastroenterology August 2005: 28-31. <http://www.bsg.org>.
142. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-4.
143. Lord RV, Wickramasinghe K, Johansson JJ, et al. Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy is an acquired epithelium with Barrett's-like features. *Surgery* 2004;136:633-40.
144. Manabe N, Haruma K, Imamura H, et al. Does short-segment columnar-lined esophagus elongate during a mean follow-up period of 5.7 years? *Digestion* 2011;23:166-72.
145. Manner H, May A, Miehlke S, et al. Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1762-9.
146. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, Vieth M, Stolte M, Ell C. Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2589-97.
147. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:630-5.
148. May A, Gossner L, Pech O, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1085-91.
149. McCallum RW, Polepalle S, Davenport. Role of antireflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1991;100:A121.
150. McClave SA, Boyce HW Jr, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987;33:413-6.
151. Meguid RA, Weiss ES, Chang DC, et al. The effect of volume on esophageal cancer resections: what constitutes acceptable resection volumes for centers of excellence? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:23-29.
152. Monaco L, Brillantino A, Torelli F, et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2009;15:334-8.
153. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol* 2001;32:368-78.
154. Mino-Kenudson M, Hull MJ, Brown I, et al. EMR for Barrett's esophagus-related superficial neoplasms offers better diagnostic reproducibility than mucosal biopsy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:660-6.
155. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-88.
156. 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.
157. Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1299-304.

158. [Nguyen DM](#), Richardson P, El-Serag HB. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. [Gastroenterology 2010;138:2260-6.](#)
159. [Nigro JJ](#), Hagen JA, Meester TR de, et al. Prevalence and location of nodal metastases in distal esophageal adenocarcinoma confined to the wall: implications for therapy. [J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:16-23.](#)
160. [Numans ME de Wit NJ](#), Dirven JAM, et al. NHG-standaard Maagklachten (tweede herziening). Huisarts Wet 2003;46:690-700
161. [Oberg S](#), Johansson J, Wenner J, et al. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. [Ann Surg 2002;235:338-45.](#)
162. [Oberg S](#), Wenner J, Johansson J, et al. Barrett esophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. [Ann Surg 2005;242:49-54.](#)
163. [Odze RD](#). Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: a pathologist's perspective. [Am J Gastroenterol 2005;100:1853-67.](#)
164. [Offerhaus GJ](#), Correa P, van Eeden S, et al. Report of an Amsterdam working group on Barrett esophagus. [Virchows Arch 2003;443:602-8.](#)
165. [Oh DS](#), Hagen JA, Chandrasoma PT, et al. Clinical biology and surgical therapy of intramucosal adenocarcinoma of the esophagus. [J Am Coll Surg 2006;203:152-61.](#)
166. [Olliver JR](#), Wild CP, Sahay P, et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. [Lancet 2003;362:373-4.](#)
167. [Omer ZB](#), Ananthakrishnan AN, Nattinger KJ, et al. Aspirin protects against Barrett's esophagus in a multivariate logistic regression analysis. [Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:722-7.](#)
168. [O'Riordan JM](#), Tucker ON, Byrne PJ, et al. Factors influencing the development of Barrett's epithelium in the esophageal remnant postesophagectomy. [Am J Gastroenterol 2004;99:205-11.](#)
169. [Quatu-Lascar R](#), Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. [Gastroenterology 1999;117:327-35.](#)
170. [Overholt BF](#), Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. [Gastrointest Endosc 2005;62:488-98.](#)
171. [Pacífico RJ](#), Wang KK, Wongkeesong LM, et al. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. [Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:252-7.](#)
172. [Patti MG](#), Corvera CU, Glasgow RE, et al. A hospital's annual rate of esophagectomy influences the operative mortality rate. [J Gastrointest Surg 1998;2:186-92.](#)
173. [Paull A](#), Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. [N Engl J Med 1976;295:476-80.](#)
174. [Pech O](#), May A, Günter E, et al. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol. 2006;101:2223-9.](#)
175. [Pech O](#), Gossner L, Manner H, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. [Endoscopy 2007;39:588-93.](#)
176. [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.](#)
177. [Pech O](#), Günter E, Dusemund F, Ell C. Value of high-frequency miniprobes and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma. [Endoscopy. 2010;42:98-103.](#)
178. [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.](#)
179. [Pech O](#), May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. [Gastroenterology 2014;146:652-660.](#)
180. [Peters JH](#), Clark GW, Ireland AP, et al. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. [J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:813-21.](#)

181. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc 2005;61:506-14.](#)
182. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. [Am J Gastroenterol 2006;101:1449-57.](#)
183. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, et al. Endoscopic cap resection for treatment of early Barrett's neoplasia is safe: a prospective analysis of acute and early complications in 216 procedures. [Dis Esophagus 2007;20:510-5.](#)
184. 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.](#)
185. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. [Gut 1999;45:489-94.](#)
186. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. [Gut 1999;45:489-94.](#)
187. Peyre CG, DeMeester SR, Rizzetto C, et al. Vagal-sparing esophagectomy: the ideal operation for intramucosal adenocarcinoma and Barrett with high-grade dysplasia. [Ann Surg 2007;246:665-71.](#)
188. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, et al. Radiofrequency ablation reduces neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus and low-grade dysplasia: A randomised, controlled trial. [JAMA 2014;311:1203-17.](#)
189. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. [Gut 2006;55:442.](#)
190. 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.](#)
191. Pohl H, Rosch T, Vieth M, et al. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's esophagus. [Gut 2008;57:1648-53.](#)
192. Pouw RE, Gondrie JJ, Rygiel AM, et al. Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus containing neoplasia. [Am J Gastroenterol. 2009;104:1366-73.](#)
193. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. [Gut 2010;59:1169-77.](#)
194. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. [Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:23-9.](#)
195. Pouw RE, Helderdoorn N, Herrero LA, et al. Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases. [Gastrointest Endosc 2011;73:662-8.](#)
196. Pouw RE, van Vilsteren FG, Peters FP, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. [Gastrointest Endosc 2011;74:35-43.](#)
197. Prasad GA, Buttar NS, Wongkeesong LM, et al. Significance of neoplastic involvement of margins obtained by endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2007;102:2380-6.](#)
198. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. [Am J Gastroenterol 1999;94:2043-53.](#)
199. Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. [Am J Gastroenterol 2001;96:3071-83.](#)
200. Ragunath K, Krasner N, Raman VS, et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. [Scand J Gastroenterol 2005;40:750-8.](#)
201. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. [Gastrointest Endosc 2008 67:394-8.](#)

202. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. [Hum Pathol 1988;19:166-78.](#)
203. Reid BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. [Gastroenterol Clin North Am 1991;20:817-34.](#)
204. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, et al. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. [Gastroenterology 1992;102:1212-9.](#)
205. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. [Am J Gastroenterol 2000;95:3089-96.](#)
206. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. [Gastroenterology 2003;125:1670-77.](#)
207. Rice TW, Zuccaro G, Adelstein DJ, et al. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. [Ann Thorac Surg 1998;65:787-92.](#)
208. Rice TW, Blackstone EH, Goldblum JR, Camp MM de, Murthy SC, Falk GW, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagus. [J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:1077-90.](#)
209. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. [Hum Pathol 1983;14:931-68.](#)
210. Riddell RH, Odze RD. Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink- is intestinal metaplasia dead? [Am J Gastroenterol 2009;104:2588-94.](#)
211. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, et al. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. [Br J Surg 1988;75:760-3.](#)
212. 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.](#)
213. Rubenstein JH, Saini SD, Kuhn L, et al. Influence of malpractice history on the practice of screening and surveillance for Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2008;103:842-9.](#)
214. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, et al. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. [Gastrointest Endosc 2008;68:849-55.](#)
215. Ruol A, Merigliano S, Baldan N, et al. Prevalence, management and outcome of early adenocarcinoma (pT1) of the esophago-gastric junction. Comparison between early cancer in Barrett's esophagus (type I) and early cancer of the cardia (type II). [Dis Esophagus 1997;10:190-5.](#)
216. Rygiel AM, Milano F, Ten Kate FJ, et al. Assessment of chromosomal gains as compared to DNA content changes is more useful to detect dysplasia in Barrett's esophagus brush cytology specimens. [Genes Chromosomes Cancer 2008;47:396-404.](#)
217. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's oesophagus. [Am J Gastroenterol 2002;97:1888-95.](#)
218. Sandick JW van, van Lanschot JJ, Kuiken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. [Gut 1998;43:216-22.](#)
219. Schlemper RJ (a), Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. [J Gastroenterol Hepatol 2000;15 Suppl:G49-57.](#)
220. Schlemper RJ (b), Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. [Gut 2000;47:251-5.](#)
221. 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.](#)
222. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. [Gastrointest Endosc 2003;57:854-9.](#)
223. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? [Gastroenterology 2000;119:333-8.](#)
224. Shaheen NJ, Provenzale D. Screening strategies in gastroesophageal reflux disease: early identification of esophageal carcinoma. [Adv Intern Med 2001;47:137-57.](#)
225. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. [N Engl J Med 2009;360:2277-88.](#)

226. [Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*. 2011;141:460-8.](#)
227. [Sharma P. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2004;127:1233-8.](#)
228. [Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile? *Gut* 2005;54:i27-32.](#)
229. [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.](#)
230. [Sharma P, Bansal A, Mathur S, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:167-75.](#)
231. [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.](#)
232. [Sharma P, Wani S, Weston AP, et al. A randomised controlled trial of ablation of Barrett's oesophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results. *Gut* 2006;55:1233-9.](#)
233. [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.](#)
234. [Sharma P, Bansal A, Hawes R, et al. Detection of metaplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus using high-definition white light endoscopy versus narrow band imaging: a prospective, multi-center, randomized, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009;69:AB135](#)
235. [Sharma VK, Kim JH, Das A, et al. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3107.](#)
236. [Shi XY, Bhagwande B, Leong AS. p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett's esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16:447-54](#)
237. [Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-96.](#)
238. [Sikkema M, de Jonge PJF, Steyerberg EW, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hep* 2010;8:235-44.](#)
239. [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.](#)
240. [Skacel M, Petras RE, Rybicki LA, et al. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2508-13.](#)
241. [Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2481-6.](#)
242. [Soehendra N, Seewald S, Groth S, et al. Use of modified multiband ligator facilitates circumferential EMR in Barrett's esophagus \(with video\). *Gastrointest Endosc* 2006;63:847-52.](#)
243. [Souza RF, Shewmake K, Terada LS, et al. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:299-307.](#)
244. [Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996;110:614-21.](#)
245. [Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8.](#)
246. [Spechler SJ, Jain SK, Tendler DA, et al. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1795-1800.](#)
247. [Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004;126:567-75.](#)
248. [Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:927-35.](#)

249. [Spechler SJ](#), Sharma P, Traxler B, et al. Gastric and esophageal pH in patients with Barrett's esophagus treated with three esomeprazole dosages: a randomized, double-blind, crossover trial. [Am J Gastroenterol 2006;101:1964-71.](#)
250. [Spechler SJ](#), Sharma P, Souza RF, American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. [Gastroenterology 2011;140:1084-91.](#)
251. [Spechler SJ](#). Barrett's esophagus: Clinical issues. [Gastrointest Endosc Clin N Am 2011;21:1-7.](#)
252. [Srinivasan R](#), Tutuian R, Schoenfeld P, et al. Profile of GERD in the adult population of a northeast urban community. [J Clin Gastroenterol 2004;38:651-7.](#)
253. [Stein HJ](#), Feith M, Mueller J, et al. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. [Ann Surg 2000;232:733-42.](#)
254. [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.](#)
255. [Takubo K](#), Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. [Hum Pathol 2009;40:65-74.](#)
256. [Thomas T](#), Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. [Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1465-77.](#)
257. [Thompson OM](#), Beresford SA, Kirk EA, et al. Vegetable and fruit intakes and risk of Barrett's esophagus in men and women. [Am J Clin Nutr 2009;89:890-6.](#)
258. [Tran T](#), Spechler SJ, Richardson P, et al. Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease: a Veterans Affairs cohort study. [Am J Gastroenterol 2005;100:1002-8.](#)
259. [Tseng EE](#), Wu TT, Yeo CJ, et al. Barrett's esophagus with high grade dysplasia: surgical results and long-term outcome—an update. [J Gastrointest Surg 2003;7:164-70.](#)
260. [Umansky M](#), Yasui W, Hallak A, et al. Proton pump inhibitors reduce cell cycle abnormalities in Barrett's esophagus. [Oncogene 2001;20:7987-91.](#)
261. [Van Lanschot JJB](#), Hulscher JBF, Buskens CJ, et al. Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. [Cancer 2001;91:1574-8.](#)
262. [Van Sandick JW](#), van Lanschot JJ, Kuiken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. [Gut 1998;43:216-22.](#)
263. [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.](#)
264. [Van Vilsteren FG](#), Pouw RE, Herrero LA, et al. Learning to perform endoscopic resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program. [Endoscopy 2012;44:4-12.](#)
265. [Vieth M](#), Stolte M, Pathology of early upper GI cancers. [Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19: 857-69.](#)
266. [Voltaggio L](#), Montgomery EA, Lam-Himlin D. A clinical and histopathologic focus on Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia. [Arch Pathol Lab Med. 2011;10:1249-60.](#)
267. [Wang KK](#), Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. [Am J Gastroenterol 2008;103:788-97.](#)
268. [Wang VS](#), Hornick JL, Sepulveda JA, et al. Low prevalence of submucosal invasive carcinoma at esophagectomy for highgrade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a 20-year experience. [Gastrointest Endosc 2009;69:777-83.](#)
269. [Wani S](#), Sampliner RE, Weston AP, et al. Lack of predictors of normalization of oesophageal acid exposure in Barrett's oesophagus. [Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:627-33.](#)
270. [Wani S](#), Mathur SC, Curvers WL, et al. Greater interobserver agreement by endoscopic mucosal resection than biopsy samples in Barrett's dysplasia. [Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:783-8.](#)
271. [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.](#)
272. [Wani S](#), Abrams J, Edmundowicz SA, et al. Endoscopic mucosal resection results in change of histologic diagnosis in Barrett's esophagus patients with visible and flat neoplasia: a multicenter cohort study. [Dig Dis Sci.2013;58:1703-9.](#)

273. Waxman I, Raju GS, Critchlow J, et al. High frequency probe ultrasonography has limited accuracy for detecting invasive adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high grade dysplasia or intramucosal carcinoma: a case series. [Am J Gastroenterol 2006;101:1773-9.](#)
274. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. [Gastrointest Endosc 1996;44:91-5.](#)
275. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, et al. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. [Am J Gastroenterol 2000;95:1888-93.](#)
276. Weston AP, Sharma P. Neodymium:yttrium-aluminum garnet contact laser ablation of Barrett's high grade dysplasia and early adenocarcinoma. [Am J Gastroenterol 2002;97:2998-3006.](#)
277. Wolfsen HC, Hemminger LL, DeVault KR. Recurrent Barrett's esophagus and adenocarcinoma after esophagectomy. [BMC Gastroenterol 2004;4:18.](#)
278. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's Esophagus. [Gastroenterology 2008;135:24-31.](#)
279. Wong T, Tian J, Nagar AB. Barrett's surveillance identifies patients with early esophageal adenocarcinoma. [Am J Med. 2010;123:462-7.](#)
280. Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. [Gastroenterology 2001;121:1286-93.](#)
281. 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.](#)

Bijlage 1 KNELPUNTEN

- Dient screening van personen of juist risicopatiënten op Barrett-oesofagus in de bevolking of huisartspraktijk plaats te vinden? Voor wie is een gastroscopie voor screening op Barrett-oesofagus gerechtvaardigd? Wat te doen als bij gastroscopie bij toeval Barrett-oesofagus wordt vastgesteld?
- Wat is de definitie van een Barrett-oesofagus? Welke endoscopische bevindingen rechtvaardigen biopsie? Wat is het beleid als er geen intestinale metaplasie in de biopten wordt gevonden?.
- Wat is de rol van de histologische beoordeling en revisie van biopten en EMR preparaten? Wanneer is herbeoordeling door een tweede patholoog of expertpanel met expertise in de histologische beoordeling van Barrett-oesofagus belangrijk? Hoe dienen biopten uit Barrett-oesofagus te worden afgenomen? Hoe dienen biopten en EMR preparaten te worden beoordeeld en te worden gerapporteerd?
- Hoe dient surveillance van Barrett-oesofagus te worden uitgevoerd? Op welke wijze en met welke termijnen dient surveillance van Barrett-oesofagus te worden verricht?
- Hoe dient de behandeling van hooggradige dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus te worden verricht en hoe dienen deze patiënten te worden vervolgd? Dient deze behandeling plaats te vinden in centra die voldoen aan een aantal kwaliteits- en kwantiteitscriteria?
- Wat is de rol van maagzuur-remmende maatregelen bij Barrett-oesofagus: medicamenteus of chirurgisch? Is het belangrijk om het effect van zuurremmende maatregelen te controleren en is er een verschil tussen patiënten die al dan niet een endoscopisch zijn behandeld? Is er een plaats voor chemopreventieve maatregelen en indien ja, op welke manier?

Bijlage 2 UITGANGSVRAGEN

1. Voor wie is screening/ case finding voor Barrett-oesofagus in de bevolking/ huisartsenpraktijk gerechtvaardigd?
2. Wanneer is er sprake van Barrett-oesofagus (definitie)?
3. Hoe dient weefselmateriaal verkregen uit patiënten met Barrett-oesofagus te worden beoordeeld?
4. Wanneer rechtvaardigt de diagnose Barrett-oesofagus surveillance, en hoe dient dat te geschieden?
5. Hoe dienen dysplasie en vroegcarcinoom in Barrett-oesofagus te worden vervolgd?
6. Wat is de rol van anti-reflux therapie bij patiënten met Barrett-oesofagus?

Bijlage 3 SAMENSTELLING WERKGROEP

Alle leden van de werkgroep, met uitzondering van Dr. A. van der Gaast, zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.

Bijlage 4 LEDEN VAN DE WERKGROEP

Prof. dr. P.D. Siersema, MDL-arts, RadboudUMC Nijmegen (voorzitter)
Prof. dr. J.J.G.H.M. Bergman, MDL-arts, AMC Amsterdam (voorzitter)
Dr. M.I. van Berge Henegouwen, chirurg, AMC Amsterdam
Dr. A. van der Gaast, internist-oncoloog, Erasmus MC Rotterdam
Dr. W. Hameeteman, MDL-arts, MUMC
Prof. dr. R. van Hillegersberg, chirurg, UMC Utrecht
Prof. dr. F. J. W. ten Kate, patholoog, UMC Utrecht
Dr. S. Meijer, patholoog, AMC Amsterdam
Prof. dr. M.E. Numans, huisarts, LUMC Leiden
Prof. dr. J.W.O. Offerhaus, patholoog, UMC Utrecht
Dr. B.E. Schenk, MDL-arts, Isala Klinieken, Zwolle
M. Visser, patholoog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam
Prof. dr. B.L.A.M. Weusten, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Dr. B.P.L. Wijnhoven, chirurg, Erasmus MC Rotterdam

Bijlage 5 BETROKKEN VERENIGINGEN

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Mandaterende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Bijlage 6 **AUTORISERENDE VERENIGINGEN**

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)*

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

*Alhoewel de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde heeft aangegeven akkoord te zijn met de inhoud van deze richtlijn, heeft zij aangegeven dat zij principiële bezwaren heeft tegen vermelding van volumennormen in richtlijnen (zoals ook Hoofdstuk 5 – **Centralisatie**)

Bijlage 7 WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING

Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven.

Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Literatuursearches en evidence tabellen

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studie

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipole, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Conclusie Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies	
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden

besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

Bijlage 8 ACTUALISATIE

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal vijf jaar na vaststelling) wordt vanuit de NVMDL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Indien nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

Bijlage 9 HOUDERSCHAP RICHTLIJN

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Bijlage 10 VERANTWOORDING

Het IKNL heeft zich bereid verklaard om de Richtlijn Barrett-oesofagus, een richtlijn die de optimale diagnostiek en behandeling van patiënten met de premaligne aandoening Barrett-oesofagus samenvat, onder haar beheer te laten vallen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen, ook voor de Richtlijn Barrett-oesofagus, is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en gereviseerde richtlijnen.

Het AGREE instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

Bijlage 11 JURIDISCHE BETEKENIS

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Bijlage 12 IMPLEMENTATIE

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt de richtlijn gepubliceerd op de [Richtlijndatabase](#) en [Oncoline](#). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale werkgroepen en netwerken.

In principe worden tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.

BIJLAGE 13

Systematic reviews

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcome	Results secondary outcome
Thomas 2007 ¹	<ul style="list-style-type: none"> SR + MA Funding/Col: no Col declared Search date: 2004 Databases: Medline (OVID + PubMed), Embase Study designs: all N included studies: 6, involving 1218 patients 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Patients with BE on endoscopy with or without intestinal metaplasia on histology Documented follow-up data either in person-years duration or mean follow-up Histologically proven esophageal cancer on surveillance 	Not applicable	<ul style="list-style-type: none"> RR of esophageal adenocarcinoma in SSBE compared to conventional BE: 0.55, 95%CI 0.19-1.5, p=0.25 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with cancer had longer (p< segments) those who cancer

Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcome	Results secondary outcome																	
Conio 2003	<ul style="list-style-type: none"> Prospective case series Funding/Col: not reported Setting: 8 Italian departments of gastroenterology Sample size: N=166 Duration: enrollment between 11/1987 and 12/1997 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Histologically proven BE (detectable upward displacement of the squamo-columnar junction at endoscopy, with intestinal metaplasia on biopsy) No previous diagnosis of BE No HGD at the time of the baseline endoscopy A priori patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Male 81.3% Median age 59.9 years (range 20-88) N dysplasia and/or SSBE: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td rowspan="4" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">LGD</td> <td colspan="3">SSBE</td> </tr> <tr> <td></td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>5</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>54</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td></td> <td>59</td> <td>107</td> <td>166</td> </tr> </table>	LGD	SSBE				+	-	+	5	11	-	54	96		59	107	166	Surveillance for patients judged potentially fit for major surgery: <ul style="list-style-type: none"> follow-up endoscopy with multiple biopsies every 2y endoscopy for symptoms LGD: endoscopy at 6 and 12m, and then yearly 	<ul style="list-style-type: none"> 5 males developed adenocarcinoma Of these, 1 patient had a baseline BE segment of 3 cm without LGD Another patient had a baseline BE segment of 2 cm with LGD The 3 other patients had clear LSBE, 2 without and 1 with LGD 	
LGD	SSBE																					
		+		-																		
	+	5		11																		
	-	54	96																			
	59	107	166																			
Gatenby 2007	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective cohort study Funding/Col: no Col declared Setting: 6 centres, UK Sample size: N=490 (incidence analysis) from a total of 781 patients Duration: unclear 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Macroscopic CLE segment Histological confirmation of CLE on biopsy Documented measurement of segment length For incidence analysis: at least 1 year of follow-up Group comparability: <ul style="list-style-type: none"> ≤3 cm N=263, 3-6 cm N=287, 6-9 cm N=118, >9 cm N=113 Male: 32% vs. 38% vs. 15% vs. 16% Age: 60y vs. 60y vs. 64y vs. 68y 	Not applicable	<ul style="list-style-type: none"> Incident adenocarcinoma development: <ul style="list-style-type: none"> ≤ 3 cm: 0.59/100 patient-years 3-6 cm: 0.099/100 patient-years 6-9 cm: 0.98/100 patient-years >9 cm: 2.0/100 patient-years No overall difference in incident adenocarcinoma between different diagnostic histology groups 	<ul style="list-style-type: none"> M... sh... di... le... (p... hi... as... de... in... ac... 																	
Alcedo 2009	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective cohort study Funding/Col: grant C03/02 from the Instituto de Salud Carlos III 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Diagnosis of BE (presence of specialized columnar epithelium with mucin-containing goblet cells in the esophagus) 	Surveillance according to algorithm of ACG (not further specified): <ul style="list-style-type: none"> at least 1 surveillance endoscopy: N=183 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of esophageal adenocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> SSBE: 0.26%/year (1/390 patient-years) LSBE: 0.57%/year (1/176 patient-years) 																		

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcome	Res othe																						
	<ul style="list-style-type: none"> Setting: University Hospital, Zaragoza, Spain Sample size: N=386 Duration: 1/1976-12/2001 	<ul style="list-style-type: none"> Group comparability (LSBE vs. SSBE): <ul style="list-style-type: none"> Male: 56 vs. 44% (NS) Mean age: 56.3 vs. 59.2y, p<0.0001 <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">SSBE</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Dysplasia</td> <td></td> <td>+</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>15</td> <td>23</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>153</td> <td>195</td> <td>348</td> </tr> <tr> <td></td> <td>168</td> <td>218</td> <td>386</td> <td></td> </tr> </table>		SSBE			Dysplasia		+	-		+	15	23	38	-	153	195	348		168	218	386		<ul style="list-style-type: none"> only clinical follow-up: N=208 no follow-up: N=17 	(PS: data not further specified according to presence of dysplasia)	
	SSBE																										
Dysplasia		+	-																								
	+	15	23	38																							
	-	153	195	348																							
	168	218	386																								
Wong 2010	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective case-control study Funding/Col: no Col declared Setting: single centre, US Sample size: N=248 with BE and N=46 with new-onset EAC Duration: 1999-2005 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Patients with BE who were prospectively followed in a surveillance program (N=248) Patients with new-onset EAC outside surveillance program 	Not applicable	<ul style="list-style-type: none"> During the surveillance period of 987 patient-years, 5 (0.5% patient-year) patients developed EAC The length of Barrett's segment > 3 cm was found to be associated with development of dysplasia (OR 1.2; 95%CI 1.07-1.34; p=0.004) 	<ul style="list-style-type: none"> C su pa st su (p 																						
Manabe 2011	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective case series Funding/Col: not reported Setting: single centre, Japan Sample size: N=500 Duration: 1/2001-7/2008 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> Patients with SS-CLE: columnar epithelium extending continuously from the stomach into the esophagus for <3.0 cm within at least one segment, without obtaining histological confirmation of the presence of intestinal metaplasia No history of gastrectomy, malignant disease or collagen disease <i>A priori</i> patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 64y 65% males 	Not applicable	<ul style="list-style-type: none"> No patient progressed to adenocarcinoma 																							