

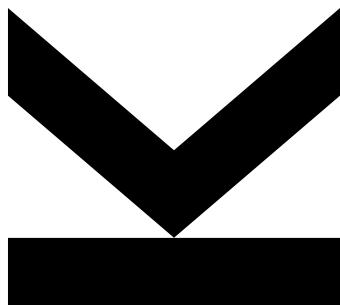
Eingereicht von
Gabriel Sitte, BSc

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ.- Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

Eingereicht am:
10/2022

RADIOFREQUENZABLATION BEI PATIENTEN MIT BARRETT- ÖSOPHAGUS AM ORDENSKLINIKUM LINZ



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Zusammenfassung	6
3. Abstract	7
4. Barrett-Ösophagus	8
4.1. Historisches - Ulzerationen umgeben von Zylinderepithel – Entstehung des Namens „Barrett-Ösophagus“	8
4.2. Definition	8
4.3. Endoskopische Erscheinung	9
4.4. Unterteilung der Zylinderepithel-Metaplasie	10
4.5. Epidemiologie und Risikofaktoren	10
4.5.1. Epidemiologische Trends	12
4.6. Diagnose	12
4.6.1. Befundbeschreibung bei BE	13
4.7. Ätiologie und Pathogenese	14
4.7.1. Transdifferenzierung	15
4.7.2. Transcommitment	15
4.7.3. Molekulare Mechanismen hinter der Metaplasie	16
4.8. Komplikation und Progression	16
4.9. Symptome, Screening, Überwachung	17
4.9.1. Screening	18
4.9.2. Überwachung bei BE	19
4.10. Therapie	20
4.10.1. RFA	20
4.10.1.1. Das Verfahren	20
4.10.1.2. Indikation der RFA	21
4.10.1.3. Effizienz und Komplikationen der RFA	22
4.10.1.4. Vergleich anderer ablativer Verfahren (PDT, APC, Kryotherapie)	23
4.10.1.5. Limitationen der RFA	24
4.10.2. Endoskopische Resektion mit EMR und ESD	25
5. Zielsetzung der Masterarbeit	27
6. Ergebnisse und Methodik	27

6.1. Erhebung.....	27
6.2. Stichproben-Beschreibung	27
6.3. CE-IM aller RFA Patienten	28
6.4. Heilungsrate bei non-visible Dysplasie durch mono-RFA	29
6.5. Komplikationen.....	29
6.6. Lernkurve der RFA	30
7. Diskussion	32
7.1. Therapierefraktärer Barrett-Ösophagus und Zukunftsausblick	34
8. Abbildungsverzeichnis	36
9. Literatur	37

1. Abkürzungsverzeichnis

ACG – American College of Gastroenterology

AGA – American Gastroenterological Association

BE – Barrett-Ösophagus

BSG – British Society of Gastroenterology

CE-IM – complete eradication of intestinal metaplasia

CE-D – complete eradication of dysplasia

CI – Konfidenzintervall

EAC – ösophageales Adenokarzinom

ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy

GEJ – gastro-ösophagealer Grenzübergang

GERD – Gastro-ösophageale Reflux-Krankheit

GIT – Gastro-Intestinal-Trakt

HGD – High-Grade Dysplasia

IM – intestinale Metaplasie

LGD – Low-Grade Dysplasie

NDBE – Non-Dysplastic Barrett's Esophagus

OCT – optische Kohärenztomographie

ÖGGH – Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

RFA – Radiofrequenzablation

SD – Standard Deviation

SEM – Standard Error of the Mean

VLE – volumetrische Laser Endomikroskopie

2. Zusammenfassung

Hintergrund:

Der Barrett-Ösophagus ist definiert als eine prämaligne Speiseröhren-Schleimhautveränderung, welche mit dem Adenokarzinom des Ösophagus assoziiert ist (1).

Das Voranschreiten der dysplastischen Veränderungen findet schrittweise statt und kann bei frühzeitigem Eingreifen mittels endoskopischer Verfahren unterbunden werden (2).

Hierbei hat sich die Radiofrequenzablation (RFA) besonders bei leichtgradigen Dysplasien, sowie als Nachbehandlung von verbleibenden Rest-Barrett-Anteilen nach endoskopischer Resektion von höhergradigen Dysplasien sowie intramukosalen Neoplasien, als gute Möglichkeit erwiesen (3, 4).

Methodik:

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie. Die Daten basieren auf der Auswertung von Patienten-Daten, welche im Zeitraum von September 2008 bis Dezember 2018 am Ordensklinikum Linz einer Radiofrequenzablation zur Behandlung eines Barrett-Ösophagus zugeführt wurden. Die Kollektivgröße beträgt 100 Patienten und 217 Eingriffe.

Es sind sowohl mono-RFA Behandlungen als auch Kombinationsbehandlungen (endoskopische Resektion + RFA) in die Studie mit einbezogen. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse:

Unter allen RFA-Indikationen, mit oder ohne vorangegangener endoskopischer Resektion, konnte in 81% der Fälle eine komplette Eradikation der intestinalen Metaplasie (CE-IM) mithilfe der RFA, innerhalb von im Median 2 Sitzungen, erzielt werden. Bei 33 Patienten wurde eine mono-RFA zur Behandlung einer non-visible LGD (62% der Fälle) oder einer non-visible HGD (38%) angewandt. Von den 33 Patienten konnten 32 (97%) nach der ersten Sitzung eine komplette Eradikation der Dysplasie (CE-D) erreichen.

In 2 von 217 Radiofrequenzablotionen (0.9%) konnte eine Blutung beobachtet werden. Bei keinem Eingriff kam es zu einer Perforation. Bei 6 von 100 Patienten (6%) bildete sich postinterventionell eine Stenose, wobei dies in allen Fällen nach der ersten RFA-Sitzung auftrat. IM-Rezidive konnten in 7% der Patienten nach durchschnittlich 13 Monaten und Dysplasie-Rezidive in 5% der Patienten nach 7 Monaten beobachtet werden.

Im Sinne einer Lernkurve zeigte sich nach etwa 30-40 behandelten Patienten eine Abflachung der mittleren benötigten RFA-Anzahl bis zur Erreichung einer CE-IM und eine Annäherung an den beobachteten 10-Jahres Durchschnitt.

Schlussfolgerung:

Die Radiofrequenzablation erweist sich als sichere und effektive Behandlungsmethode für den Barrett-Ösophagus. Das Ordensklinikum Linz kann bei der Behandlung von Barrett-Patienten mithilfe der RFA eine Heilungs- und Komplikationsrate vorweisen, welche dem internationalen Standard entspricht. Nach 30-40 erfolgten Behandlungssitzungen scheint sich die Lernkurve abzuflachen und ein Plateau zu erreichen.

3. Abstract

Introduction:

Barrett's esophagus is a premalignant mucosal condition of the lower esophagus associated with the development of adenocarcinoma in the esophagus. The stepwise dysplastic changes can be prevented if identified early and treated with an endoscopic intervention such as radiofrequency ablation (RFA).

The aim of this study is to evaluate efficacy and safety of the RFA at the Ordensklinikum Linz and identify a learning curve of this intervention.

Methods:

This study is designed in a monocentric, retrospective manner and includes data of 217 RFA interventions in 100 patients treated from September 2008 to December 2018 at the Ordensklinikum Linz. The data are analysed in a descriptive manner.

Results:

Out of all RFA indications, independent of previous endoscopic resection, 81% of cases achieved complete eradication of intestinal metaplasia (CE-IM) within two sessions median. Of all patients 33 were treated with mono-RFA for non-visible LGD (62%) or non-visible HGD (38%). Of these, 32 (97%) achieved complete eradication of dysplasia (CE-D) after one session. Bleeding was observed in 2 of 217 cases (0,9%). No perforations have been observed. In 6% of the patients an postinterventional stricture occurred after RFA. Recurrence of intestinal metaplasia could be seen in 7% of patients after an average time of 13 months and dysplasia recurrence in 5% after a mean of 7 months.

The learning curve was measured using the number of interventions necessary to achieve CE-IM. A flattening of this curve could be observed after 30-40 treated patients.

Conclusion:

Radiofrequency ablation is a safe and effective treatment for patients with Barrett's esophagus. The outcome and safety profile of the RFA-intervention at the Ordensklinikum Linz meets international standards.

After 30 to 40 patients treated the outcome seems to approach a plateau.

4. Barrett-Ösophagus

4.1. Historisches - Ulzerationen umgeben von Zylinderepithel – Entstehung des Namens „Barrett-Ösophagus“

Bereits im Jahre 1900 wurden erste Beschreibungen zu Ulzerationen, umgeben von *Zylinderepithel*, in tubulären Anteilen des Vorderdarms beschrieben (5).

Ob der Lokalisation der Ulzerationen im Gastrointestinal-Trakt (GIT) befand man sich zu dieser Zeit noch in einer umstrittenen Lage. Es herrschte Uneinigkeit ob sich diese noch in röhrenförmigen Anteilen des *Magens* oder bereits in der *Speiseröhre* befanden. Da die Speiseröhre üblicherweise mit unverhorntem Plattenepithel, der Magen dagegen mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet ist, schlussfolgerte der australisch-britische Chirurg Norman Rupert Barrett 1950, dass eine Lokalisation im Magen am wahrscheinlichsten das Vorkommen des Zylinderepithels rund um die Ulzerationen begründen sollte. Er erklärte sich dies durch nach oral über das Zwerchfell verlagerten Magen oder kongenital verkürztem Ösophagus (1).

Im Jahr 1953 stellten Allison und Johnstone schließlich fest, dass die zuvor als Magen angenommenen Abschnitte, durchaus innen von „magentypischem“ Zylinderepithel ausgekleidet waren, äußerlich jedoch in Hinsicht des nicht vorhandenen peritonealen Überzugs, der Muskelschichten, sowie typischer ösophagealer muköser Drüsen, der Speiseröhre entsprachen. Sie schlussfolgerten, dass es sich um Ösophagus handeln müsste, und bezeichneten jene Abschnitte als „mit muköser Magenschleimhaut ausgekleideten Ösophagus“ (6).

Im Jahre 1957 war auch Norman Barrett davon überzeugt und bezeichnete die Entität als „mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Ösophagus“ (7). Folgend dieser Aussage wurde beschriebene Pathologie oft im gleichen Zuge mit seinem Namen assoziiert und als „Barrett-Ösophagus“ bezeichnet (5).

4.2. Definition

Der Barrett-Ösophagus ist eine potentiell prämalige Veränderung der Speiseröhre oberhalb des gastro-ösophagealen Übergangs (GEJ), welche durch eine Umwandlung von Plattenepithel in Zylinderepithel gekennzeichnet ist und meist erst mit Nachweis einer intestinalen Metaplasie diagnostiziert wird (8).

Ausgelöst wird der Umwandlungsprozess vor allem durch chronischen gastroösophagealen Reflux (GERD). Besteht die Metaplasie über längere Zeit, steigt das Risiko der Progression in ein ösophageales Adenokarzinom (EAC), wodurch der frühzeitigen Erkennung und Therapie ein großer Stellenwert zukommt (9).

4.3. Endoskopische Erscheinung

Beim gesunden Patienten ist in der Weißlicht-Endoskopie die Schleimhaut des Ösophagus *blass weißlich glänzend* und die des Magens rot. Der endoskopische Normalbefund ist gegeben, wenn die Ösophagus-Schleimhaut am proximalen Beginn der rötlichen Magenfalten (GEJ) ihr Ende nimmt (10). Sind oberhalb des GEJ, innerhalb der Speiseröhren-Schleimhaut *lachsfarbene, rötliche Areale* vorhanden, welche sich zungen-, segment-, oder inselartig darstellen (Abbildung 1), ist dies ein Zeichen für das Vorhandensein von endoskopisch sichtbarem Zylinderepithel-Ösophagus (11).

Bei Unsicherheit der Identifikation können computergestützte chromoendoskopische Belichtungssysteme, wie das Narrow Band Imaging (NBI, Olympus®) verwendet werden (12). Hierbei dringt das verwendete blaue Licht (400-430nm) aufgrund der kurzen Wellenlänge nur bis zu oberflächlichen Schichten der Mukosa und stellt aufgrund der Absorption des Lichtes durch Hämoglobin, welches die maximale Licht-Absorption bei 415nm besitzt, die kapilläre Versorgung der Mukosa dar. Gleichzeitig wird grünes Licht (525-555nm) verwendet, welches aufgrund größerer Wellenlänge tiefer in die Mukosa eindringt und so den Kontrast zwischen den beiden Schichten zur besseren Strukturerkennung erhöht (13, 14). Bei entsprechender Schulung des Endoskopikers können so, aufgrund vaskulärer und mukosaler Muster, Rückschlüsse auf histologische Veränderungen im Rahmen eines BE getroffen werden (15). Ähnlich funktionieren Systeme wie FICE (Flexible spectral Imaging Color Enhancement, Fujifilm®) oder i-scan (Pentax®), welche ebenfalls eine makroskopische Bildverbesserung für den Endoskopiker anstreben (16).

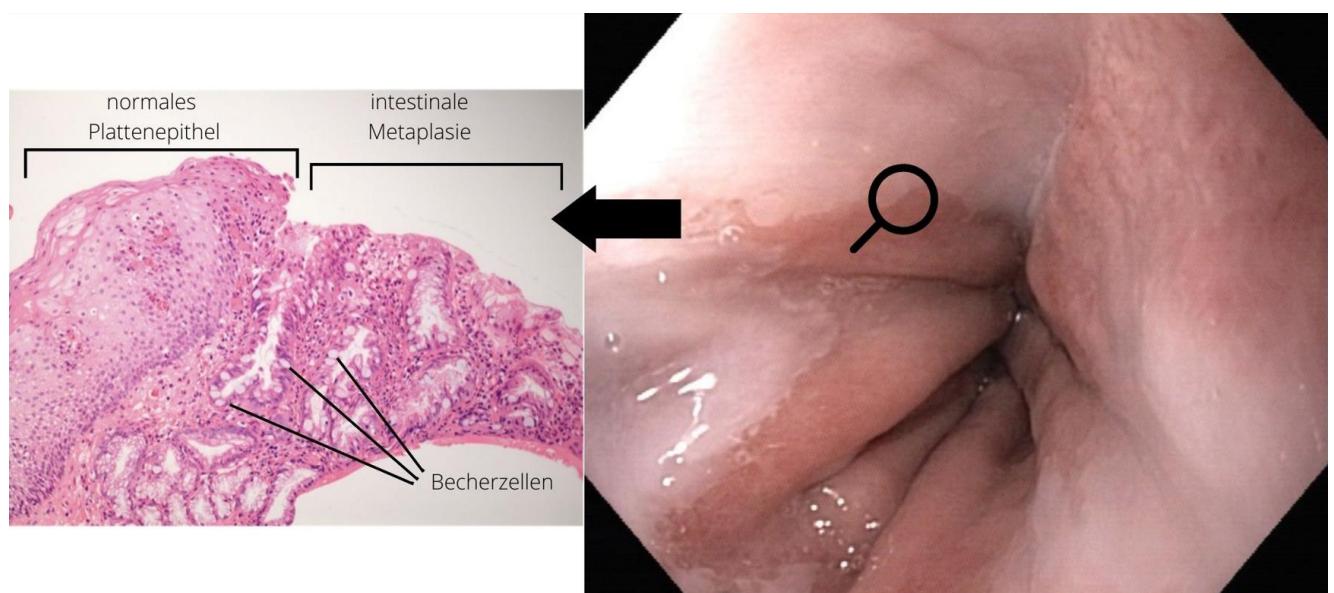


Abbildung 1 - Barrett-Ösophagus
rechts ist die makroskopische Aufnahme des BE unter Weißlicht-Endoskopie gezeigt; das rötliche Areal entspricht dem Ausmaß des BE - die Lupe kennzeichnet symbolisch die Biopsie-Entnahmestelle im Ösophagus, im Bild links ist die histologische Vergrößerung der Biopsie dargestellt - hier ist der Übergang von normalem Plattenepithel des Ösophagus in eine intestinale Metaplasie mit Becherzellen dargestellt, was dem Korrelat eines BE entspricht; (Bildquelle: Ordensklinikum Linz)

4.4. Unterteilung der Zylinderepithel-Metaplasie

Man kann histologisch 3 Typen von ZM (=Zylinderepithel-Metaplasie) im Rahmen des Barrett-Ösophagus unterscheiden (17):

- Intestinaler Typ
- Gastraler Fundus-Typ
- Kardia-Typ

Vom intestinalen Typ (auch spezialisierte intestinale Metaplasie = SIM, oder kurz intestinale Metaplasie = IM) spricht man, wenn in der Zylinderepithel-Metaplasie histologisch prominente *Becherzellen* nachweisbar sind, wie dies üblicherweise im Darmtrakt (lat. Intestinum) der Fall ist (8).

Der gastrale Fundus-Typ zeichnet sich durch Vorhandensein von Hauptzellen, Parietalzellen und mukösen Drüsen aus. Beim Kardia-Typ können fast ausschließlich muköse Drüsen gefunden werden.

Morphologisch können der Fundus- und der Kardia-Typ nur schwer von normalem Zylinderepithel des Magens unterschieden werden (18).

Während die IM ein gut erforschter Risikofaktor für die Entwicklung eines Adenokarzinoms ist und histopathologisch verlässlich erkannt werden kann, weist die Studienlage bezüglich des Malignitäts-Risiko bei den beiden anderen Zylinderepithel-Metaplasien auf ein wahrscheinlich niedrigeres Risiko hin und ist noch nicht vollständig geklärt (18, 19).

Aufgrund dieser Faktoren wird dem Nachweis einer intestinalen Metaplasie von vielen Gesellschaften ein hoher Stellenwert zuteil.

4.5. Epidemiologie und Risikofaktoren

Bei der Bestimmung der *weltweiten* Prävalenz sind die regional unterschiedlichen Definitionen, differierende Studiendesigns und fehlende Daten gewisser Nationen zu berücksichtigen.

Folgt man dem 2020 durchgeführten Systematic Review von Marques de Sá et al, in dem 103 Studien herangezogen wurden, so kann man unter Berücksichtigung der Definition (b), welche auch der ESGE und ÖGGH Leitlinie entspricht, von einer Häufigkeit von etwa 0.82-0.96% in der weltweiten Allgemeinbevölkerung ausgehen (20).

Hierbei wurden nur histologisch gesicherte Diagnosen berücksichtigt.

Globale Prävalenz des Barrett-Ösophagus in der Allgemeinbevölkerung				
Definition	Länge	Histologie	Häufigkeit	Bereinigt*
(a)	Jede Länge	IM	0.96%	0.70%
(b)	$\geq 1\text{cm}$	IM	0.96%	0.82%
(c)	Jede Länge	ZM	3.89%	-

Tabelle 1

IM = intestinale Metaplasie

ZM = Zylinderepithel-Metaplasie

Daten aus dem Systematic Review von Marques de Sá 2020 (20)

*nach Ausschluss der Studien mit hohem Risiko für Bias

Es scheint einen deutlichen West-Ost Gradienten im Vorkommen des BE zu geben, so wird unter geographischer Berücksichtigung der westlichen Länder und *histologischem* Nachweis einer IM eine BE-Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung mit im Schnitt 2,3% (CI 95% 1.94-2.65) angegeben, wohingegen östliche Regionen mit 0,59% (CI 95% 0.45-0.73) deutlich niedrigere Werte aufweisen (20).

Die Hauprisikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus sind GERD, gefolgt von höherem Alter (>50 Jahre), männlichem Geschlecht, Fettleibigkeit und einer positiven Familienanamnese bezüglich BE oder EAC (21).

Bei *GERD-Patienten* ist unter Berücksichtigung der Definition (b) (siehe Tabelle 1) die globale Prävalenz eines durch histologischen Nachweis verifizierten Barrett-Ösophagus mit etwa 6,72-7,2% (95% CI 3.61-9.83) deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung anzunehmen (20, 22). Würde nur endoskopischen Verdachtskriterien gefolgt werden, läge die Prävalenz bei GERD sogar bei etwa 12,0% (95% CI 5.5-20.3) (22).

Das *mittlere Alter* der Erstdiagnose in verschiedenen Studien ist heterogen und liegt zwischen 45,1 bis 59,7 Jahren, stark abhängig von prädisponierenden Risikofaktoren und geographischer Region. In westlichen Studienpopulationen fand man die Prävalenz des BE, bei über 50-jährigen, mit etwa 6,1% (95% CI 4.6%-8.1%), somit wesentlich häufiger als in der jüngeren Bevölkerung (21).

Auch das *männliche Geschlecht* stellt einen bedeutenden Einfluss dar. Die Wahrscheinlichkeit als Mann einen BE zu entwickeln liegt mindestens doppelt so hoch wie bei Frauen (23).

Der geographische Unterschied wird auch hier ersichtlich, da in den westlichen Studien bei Männern eine Prävalenz von etwa 6,8% (95% CI 5.3%-8.6%) und bei östlichen Studien von 0,9% (95% CI 4%-2%) geschätzt wurde. Ab Adipositas Grad 2 (Body-Mass-Index > 35) fand man auch ohne andere Risikofaktoren eine Häufung von BE mit 1.9% (95% CI 1.2%-3%) (21). Assoziiert mit Adipositas, konnte man auch bei Nachweis von hiatalen Hernien eine Wahrscheinlichkeits-Zunahme nachweisen (24).

Eine andere Studie weist darauf hin, dass der Bauchumfang dem BMI als Risiko-Prädiktor überlegen sein könnte (25).

Bei 8.84% (95% CI 5.54%-13.82%) der Patienten wurde bei *positiver Familienanamnese* auf BE eine familiäre Häufung gesehen, bei positiver Familienanamnese auf EAC in 4.37% (95% CI 2.15%-8.69%). Führte man ein diagnostisches Screening bei *erstgradig* Verwandten von BE-Patienten durch, fand man sogar bei 12-44% eine entsprechende Manifestation. (26)

Trinken Patienten mit Reflux-Symptomatik zusätzlich regelmäßig *Alkohol*, konnte ein moderater Anstieg der Inzidenz gemessen werden. Andere Risikofaktoren wie die Einnahme von nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (NSAR) oder Aspirin, sowie Rauchen konnten bei *GERD-Patienten* mit keiner statistisch signifikanten Risiko-Erhöhung für das Auftreten von BE assoziiert werden (24), während Rauchen bei bereits vorhandenem BE-Patienten jedoch einen wesentlichen Faktor der Progression zu einem EAC darzustellen scheint (27).

Sind multiple Risikofaktoren bei einem Patienten vorhanden, erhöht sich die BE-Wahrscheinlichkeit deutlich.

Bereits bei GERD und einem zusätzlichen Risikofaktor zeigt sich ein Auftreten mit etwa 12.2% (95% CI 10.2%-14.6%) (21).

Als protektiv scheint sich hingegen die Infektion mit *Helicobacter pylori* auszuwirken, wobei die virulentesten Formen des Bakteriums in den bis dato durchgeführten Studien den meisten Schutz boten. Zurückzuführen dürfte dies auf die verminderte Säureproduktion im Rahmen der daraus resultierenden chronischen Gastritis oder eine häufigere Protonenpumpenhemmer (PPI) Einnahme sein (28, 29).

4.5.1. Epidemiologische Trends

EAC ist einer der am schnellsten an Prävalenz zunehmenden Tumore in *westlichen* Ländern (30). Nachdem der BE als Vorläufer-Läsion eines Großteils der EACs gilt, scheint die aktuelle Literatur auch eine Prävalenz-Erhöhung des BE nachweisen zu können. Es wurde vermutet, dass dies durch einen Detection-Bias aufgrund der steigenden Anzahl an endoskopischen Eingriffen verfälscht sein könnte. Nachdem sich der BE klinisch, wenn überhaupt, meist nur durch Reflux-Symptomatik, präsentiert und oft asymptomatisch bleibt, kann bei Anstieg der Endoskopiezahlen ein gleichzeitiger Anstieg der BE-Zahlen, unabhängig von der tatsächlichen Inzidenz, erwartet werden.

Bei hinlänglicher Prüfung konnte jedoch auch unter Berücksichtigung steigender Endoskopie-Zahlen ein tatsächlicher, relativ konstanter, Anstieg der BE-Inzidenz in Europa festgestellt werden (31, 32). Eine Erklärung hierfür könnte der speziell in westlichen Ländern steigende BMI der Bevölkerung sein (33, 34).

4.6. Diagnose

Es existiert keine international kongruente Empfehlung bezüglich der Diagnose der Erkrankung und die Ansichten gastrointestinaler Gesellschaften, ab wann ein Barrett-Ösophagus als behandlungsbedürftig einzustufen ist, differieren hinsichtlich der Ausprägungslänge und ob des nötigen histologischen Nachweises und Dysplasiegrades (35).

Generell gilt jedoch, dass für die Diagnose eines BE eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit makroskopischer Auffälligkeit und histologischem Korrelat erforderlich ist.

Während die ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), die ÖGGH (Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie) sowie das ACG (American College of Gastroenterology) für die Diagnose eines *behandlungsbedürftigen BE* eine IM, welche oberhalb der GEJ liegt und mindestens einen Zentimeter lang ist, verlangen, ist die AGA (American Gastroenterological Association) und die DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) der Meinung, dass unabhängig der endoskopischen Größenordnung, jede histologisch bestätigte IM in der Speiseröhre als Barrett-Ösophagus diagnostiziert und behandelt werden sollte. Die BSG (British Society of Gastroenterology) hingegen empfiehlt jede Zylinderepithel-Metaplasie im distalen Ösophagus, egal ob der Präsenz einer IM, die über einen Zentimeter lang ist, als Barrett-Ösophagus anzusehen und zu behandeln (36–41).

Unterschiede der Diagnose-Empfehlungen verschiedener gastroenterologischer Gesellschaften			
Gesellschaft	Erscheinungsjahr	Mindestlänge	Histologischer Nachweis
ÖGGH (Österreich)	2019	$\geq 1\text{cm}^*$	Intestinale Metaplasie
ESGE (Europa)	2017	$\geq 1\text{cm}^*$	Intestinale Metaplasie
ACG (Amerika)	2016	$\geq 1\text{cm}$	Intestinale Metaplasie
DGVS (Deutschland)	2014	Jede Länge	Intestinale Metaplasie
BSG (Großbritannien)	2014	$\geq 1\text{cm}$	Zylinderepithel-Metaplasie
AGA (Amerika)	2011	Jede Länge	Intestinale Metaplasie

Tabelle 2
 Daten aus den aktuellen Leitlinien der jeweiligen Gesellschaft (36–41)

*ESGE und ÖGGH erkennen BE $< 1\text{cm}$ Ausprägung an, halten ihn dann jedoch weder kontroll- noch behandlungsbedürftig

Ist ein makroskopisches Korrelat $> 1\text{cm}$ in der hochauflösenden ÖGD vorhanden, sollte folgend der ESGE und ÖGGH, von allen makroskopisch sichtbaren Läsionen eine gezielte Biopsie entnommen werden, sowie im gesamten weiteren Barrett-Ausbreitungsgebiet zufällige 4-Quadranten-Biopsien (4QB) alle 2 Zentimeter Höhe, beginnend vom oberen Ende der Magenfalten entsprechend dem Seattle-Protokoll, entnommen werden (42, 43). Stellt sich das Areal $< 1\text{cm}$ in der Gesamtlänge dar, sollten keine Zufallsbiopsien entnommen und gezielte Biopsien nur bei visueller Abnormalität getätigt werden (36, 39).

Die ÖGGH weist hierbei noch darauf hin, dass alle makroskopischen Veränderungen der Schleimhaut, unabhängig der Größe, genau inspiziert und im Zweifelsfall immer eine Gewebsprobe entnommen werden sollte (36).

Sollte in der Histologie jegliche dysplastische BE-Form (Low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, oder auch „indefinite for dysplasia“) erkannt werden sollte ein Referenzpathologe, mit Expertenwissen im Bereich des GI-Traktes, für die Zweitbegutachtung hinzugezogen werden, um das Ergebnis zu verifizieren oder zu negativieren (36, 39). In Studien zeigte sich hierbei eine deutliche Qualitätsverbesserung der Diagnose, welche in Folge wegweisend für die weitere Behandlung des Patienten ist (44, 45).

4.6.1. Befundbeschreibung bei BE

Endoskopiebefunde im Rahmen des Krankheitsbildes BE sollten in Europa gewisse Informationen enthalten. Hierzu zählen die Ausmaßbeschreibung mithilfe der *Prag-Klassifikation*, die Beschreibung sichtbarer Veränderungen mit genauer Größen- und Höhenlokalisierung, entsprechend der *Paris-Klassifikation*, sowie bei Refluxösophagitis eine Einteilung nach der *Los-Angeles-Klassifikation*. Entsprechende Biopsien müssen mit der Entnahmestelle in Zentimeter ab Zahnreihe und dem Uhrzeigersinn der Lokalisation beschrieben werden (36, 39).

Die Prag-Klassifikation beschreibt die Barrett-Läsion mithilfe der Variablen C (Circumference – zirkumferentielle Ausdehnung des BE) und M (maximal extent – längster durchgehender Barrett-Abschnitt) in Zentimeter oberhalb des gastroösophagealen Übergangs (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Somit hätte ein Barrett mit der Prag-Klassifikation C2M5 eine zirkumferentielle Höhe von 2 cm über der GEJ und eine maximale Höhe von 5 Zentimetern, bezogen auf die längste Barrett-Zunge. Mithilfe dieser Beschreibung ist eine standardisierte klinisch relevante Ausmaßbeschreibung möglich, wobei die Übereinstimmungsgenauigkeit mit maximal 2 Zentimeter Differenz unter verschiedenen Endoskopikern mit 95-97% geschätzt wird (46, 47).

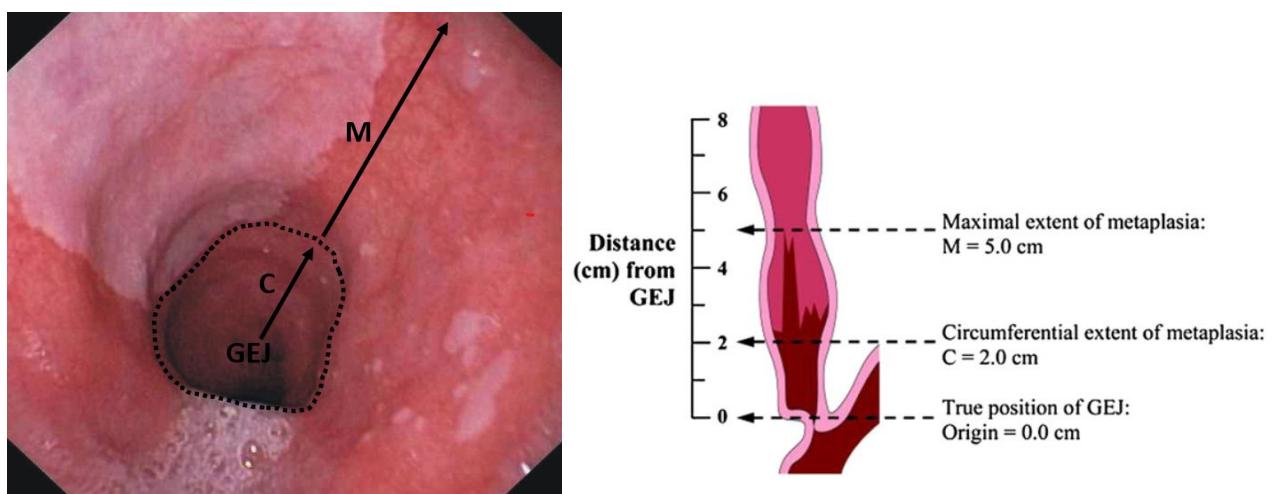


Abbildung 2 – Prag-Klassifikation

Auf der linken Abbildung ist eine endoskopische Aufnahme eines BE mit beispielhaft eingezeichneter Prag-Klassifikation dargestellt (GEJ = gastroösophagealer Übergang, C = zirkumferentielle Ausdehnung des BE, M = maximale Ausdehnung des BE) – die gestrichelte Linie stellt die orale Begrenzung der zirkumferentiellen Ausdehnung des Barrett dar. (Bildquelle: Ordensklinikum Linz)

Auf der rechten Abbildung ist eine schematische Grafik der Prag-Klassifikation aus *Gastroenterology* (2006) gezeigt (32).

4.7. Ätiologie und Pathogenese

Barrett-Ösophagus entsteht durch den Ersatz von Plattenepithel der Speiseröhre durch metaplastisches Zylinderepithel mit verschiedenen histologischen Merkmalen (siehe 4.4. Unterteilung der Zylinderepithel-Metaplasie). Als Auslöser des Prozesses wird nach aktueller Evidenz der gaströsophageale Reflux (GERD) angesehen, bei welchem durch chronische Reizung des Ösophagus die Metaplasie eingeleitet wird (8).

Nicht vollständig geklärt ist jedoch der pathogenetische Prozess in welchem GERD-geschädigtes Plattenepithel durch Zylinderepithel ersetzt wird. Es werden mehrere „Cells of origin“ beziehungsweise Ursprungszellen, aus denen sich das metaplastische Zylinderepithel entwickelt, diskutiert. Potentielle Mechanismen der Pathogenese des BE sind *Transdifferenzierung* und *Transcommitment* (48, 49).

4.7.1. Transdifferenzierung

Bei der Hypothese der Transdifferenzierung im Rahmen des BE, geht man von einer Umwandlung vollständig differenzierten Plattenepithels in vollständig differenziertes Zylinderepithel aus (49).

Als *Ursprungszelle* gilt hier also direkt das vorher „normale“ Plattenepithel.

Ausgehend aus der Erkenntnis mehrerer Studien, dass reife körpereigene Zellen die Fähigkeit besitzen zu unreifen Vorläuferzellen zu de-differenzieren (50, 51), vermutet man, dass ausgelöst von der chronischen Schleimhautschädigung durch GERD eine solche Re-Programmierung des Plattenepithels stattfinden könnte. In einem zweiten Schritt könnte sich dann die entstandene Vorläuferzelle in eine an die Umgebungsbedingungen besser angepasste Form, im Falle des BE in Zylinderepithel aufgrund des saureren pH-Wertes, differenzieren (48). Der Mechanismus der De-Differenzierung und anschließender regenerativer Re-Differenzierung oder Transdifferenzierung in anderes Gewebe wird auch als Paligenose bezeichnet, in welcher der Proteinkomplex mTORC1 eine wesentliche Rolle spielt (52). Durch wiederholte Zyklen von Schädigung und Reparatur durch Paligenose könnten sich, durch replikativen Stress, Mutationen entwickeln, welche in weiterer Folge die Re-Differenzierung blockieren und zu klonaler Expansion und Karzinogenese führen. Man spricht hierbei auch vom „cyclical hit model of tumorigenesis“ (53).

Probleme der Transdifferenzierungs-Hypothese bei BE bestehen in der Beobachtung, dass nach medikamentöser oder chirurgischer Beendigung der chronischen Säure-Schädigung im Rahmen des GERD die Barrett-Metaplasie weiter persistieren kann.

Eine bessere Erklärung dieses Aspektes liefert hierbei die Transcommitment-Hypothese (48).

4.7.2. Transcommitment

Im Gegensatz zur Transdifferenzierung wird hier als Ursprungszelle der Pathogenese eine *unreife Vorläuferzelle* angenommen, welche das Potential in sich trägt verschiedene Entwicklungsstufen zu durchlaufen und durch vermutlich Reflux-induzierte Re-Programmierung ein abnormales Differenzierungs-Muster entwickelt (54).

Dies könnte das Auftreten der verschiedenen Zelltypen bei BE sowie die Persistenz bei GERD-kontrollierten Patienten erklären. Die Frage, welche Vorläuferzelle denn nun genau als Anfangspunkt der pathogenetischen Kette angesehen werden sollte, ist nicht abschließend geklärt. Mehrere potentielle Ursprungszellen kommen in Frage, darunter Basalzellen des Plattenepithels, ösophageale submuköse Drüsen-Zellen, oder aus dem proximalen Anteil des Magens (Kardia-Bereich) stammende Vorläuferzellen, welche in den Ösophagus einwandern, um Reflux-geschädigtes Plattenepithel zu reparieren, sowie auch eingewanderte spezialisierte Zellen des GEJ, oder durch den Blutkreislauf in den Ösophagus transportierte Vorläuferzellen des Knochenmarks. Es ist zu beachten, dass alle genannten Vorläuferzellen aus Magen, Ösophagus und Knochenmark, erst nach Re-Programmierung durch einen schädigenden Faktor

wie GERD, die Fähigkeit erlangen die charakteristische intestinale Metaplasie des BE zu verursachen.

Möglicherweise könnten auch mehrere Vorläuferzelltypen an der Entstehung beteiligt sein (48).

4.7.3. Molekulare Mechanismen hinter der Metaplasie

In Ratten mit ulzerativer Reflux-Ösophagitis konnte in dem um das Ulcus liegenden Plattenepithel eine Down-Regulation von SOX2 (ein Marker basaler Vorläuferzellen des Plattenepithels im Ösophagus) und eine Hochregulation von SOX9 (ein Marker basaler Vorläuferzellen von Intestinum, Leber, Pankreas und Magen-Corpus) beobachtet werden, was einen Hinweis darauf gibt, dass Reflux-Ösophagitis in der Lage ist, die Vorläuferzellen des ösophagealen Plattenepithels zur Expression Zylinderepithel-typischer Gene zu drängen (55). Die untersuchten Zellen behielten jedoch die ursprüngliche Morphologie und konnten somit nicht als metaplastisch bezeichnet werden. In-vitro konnte zudem bei Telomerase-immortalisierten humanen ösophagealen Plattenepithel-Zellen nach Stimulation mit sauren Lösungen oder Gallensalzen eine Down-Regulation der Transkriptionsfaktoren *p63* und *SOX2*, welche wesentlich an der Plattenepithel-Differenzierung beteiligt sind (56, 57), sowie eine Hochregulation von Zylinderepithel- und intestinalen Transkriptionsfaktoren wie *SOX9*, *CDX2* und *FOXA2*, festgestellt werden (57, 58).

Auch die Aktivierung von Signalwegen wie *Hedgehog* und *BMP4* konnten beobachtet werden (59). Bei längerer Exposition oben genannter Noxen konnten in-vitro auch Zylinderepithel-charakteristische Umgestaltungen der Zellen festgestellt werden, jedoch ohne die für die intestinale Metaplasie typischen Becherzellen (57).

4.8. Komplikation und Progression

Barrett-Ösophagus ist als prämaligine Läsion des ösophagealen Adenokarzinoms bekannt, welches in symptomatischen Stadien eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 15-20% aufweist (60).

Das jährliche Risiko der Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms (EAC) bei Patienten mit der Diagnose Non-dysplastic Barrett Ösophagus (NDBE) wird mit etwa 0,1-0,3% pro Jahr angenommen (35, 61). Die nicht-dysplastische Form der Metaplasie kann sich zu dysplastischen Zwischenstufen weiterentwickeln, welche ein höheres Progressionsrisiko zum Karzinom aufweisen. Zu diesen zählen die low-grade dysplasia (LGD) mit etwa 5-10% EAC Entwicklungs-Risiko pro Jahr und die high-grade dysplasia (HGD) mit über 20% pro Jahr. Während sich bei der LGD noch eine hohe Rückbildungstendenz zeigt, ist diese bei der HGD nurmehr als mäßig bis gering einzuschätzen (61, 62).

Es konnte eine Zunahme der Mutationsbelastung über die verschiedenen „Entwicklungsstadien“ hinweg beobachtet werden (Abbildung 3).

Die zeitliche Entwicklung innerhalb der Stufen sollte nicht linear betrachtet werden und kann bei verschiedenen Patienten mit stark variabler Geschwindigkeit ablaufen, so scheint es nach

aktuellen Daten auch Hinweise auf verschiedene schnell ablaufende Pfade der Mutationsanreicherung vom NDBE bis hin zum EAC zu geben, was eine Erklärung für die individuell stark differierende Entstehungsdauer darstellen würde (63, 64).

Auch wenn BE aktuell als einzige bekannte Vorstufe des EAC gilt, ist bei mindestens der Hälfte der EAC-Patienten zum Diagnosezeitpunkt kein BE mehr nachweisbar und knapp 90% der Patienten hatten vor Diagnosestellung noch nie eine Endoskopie und somit auch keine Kenntnis über eventuell vorangegangenen BE (65–67).

Unter anderem deshalb wird derzeit noch debattiert, ob alle EAC aus BE hervorgehen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Vorläuferläsion des BE zu diesem Zeitpunkt bereits gänzlich von Tumor eingenommen worden ist und aufgrund der Asymptomatik in den meisten Fällen eine frühzeitige Erkennung verhindert wird, jedoch könnte es auch noch andere bis dato unbekannte Entstehungswege geben (68).

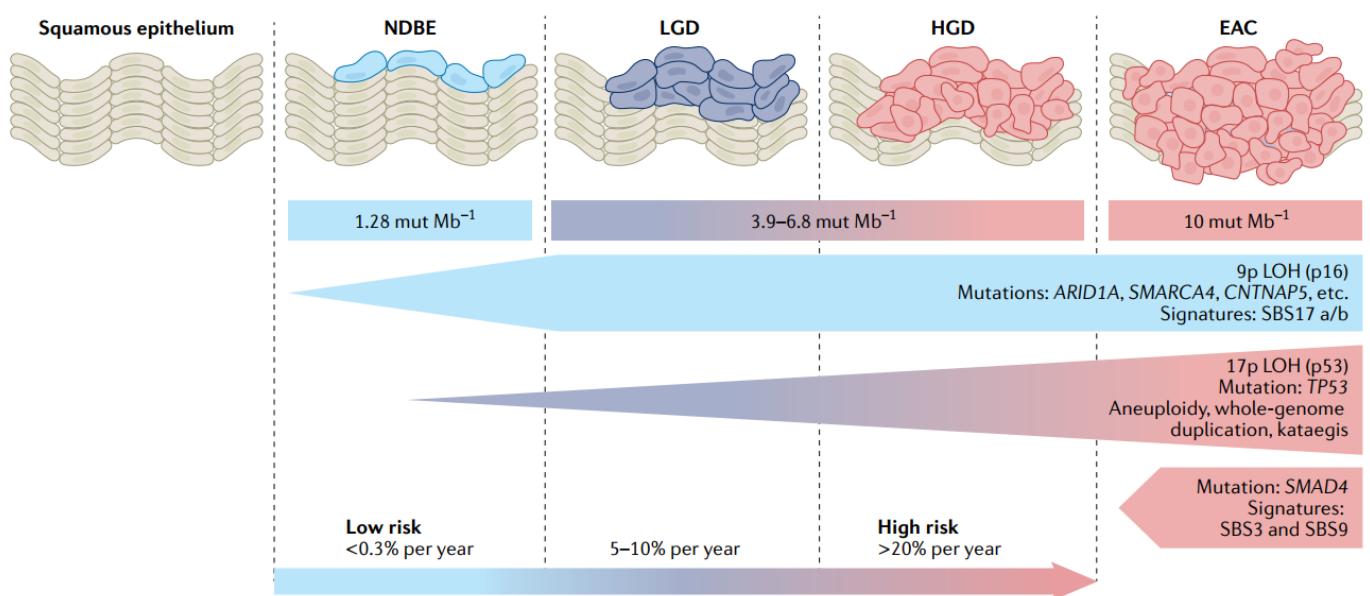


Abbildung 3 – Entstehung und Progression des Barrett-Ösophagus aus normalen Plattenepithel bis zum EAC
Grafik aus *Nature Reviews* (2021) (39)

4.9. Symptome, Screening, Überwachung

Obwohl der Barrett-Ösophagus per se kaum Symptome auslöst und oft klinisch stumm bleibt, führt die zugrundeliegende Pathologie des gastroösophagealen Reflux zu charakteristischen Beschwerden, welche mit dem BE assoziiert sind. Dazu gehören vor allem Regurgitationen, also das Aufstoßen von Speisebrei und Magensaft, sowie Sodbrennen mit retrosternalem Brustschmerz. Hierbei ist vor allem auch die Häufigkeit des Auftretens prognostisch (69). Wenn schon GERD als großer Risikofaktor für die Entstehung von BE und EAC gilt, weisen etwa 40-50% der Patienten keine chronischen Reflux-Symptome auf, was die Wichtigkeit von asymptomatischem Reflux sowie anderer Risikofaktoren unterstreicht. Tatsächlich scheint die Prävalenz in Personengruppen ohne chronischer, regelmäßiger Symptomatik annähernd vergleichbar hoch als in jenen mit spürbarem Reflux (70).

4.9.1. Screening

Eine frühzeitige Erkennung und Überwachung des BE, selbst wenn dieser in einem EAC münden sollte, senkt die Mortalität und verringert das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose (67).

Aktuell stellt sich als alleinige, von den meisten Gesellschaften empfohlene und anerkannte Screening-Methode, die Endoskopie und Biopsie des oberen GI-Traktes dar (64).

Welcher Populations-Anteil im Rahmen eines Screening-Programms überwacht werden sollte variiert. Der Großteil der aktuellen Leitlinien empfiehlt kein generelles Screening aller GERD-Patienten ohne Vorhandensein spezieller Risikofaktoren (36–40).

Tabelle 3 dient als Übersicht über aktuelle internationale Screening-Empfehlungen wichtiger gastroenterologischer Gesellschaften.

Wird ein Patient folgend den europäischen oder österreichischen Leitlinien in das Screening-Programm eingeschlossen, erfolgt eine hochauflösende Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) inklusive gegebenenfalls einer Biopsie entsprechend den Kriterien in Punkt 4.6.

Diagnose (36, 39).

Empfohlene Einschlusskriterien für das Screening auf Barrett-Ösophagus je nach gastroenterologischer Gesellschaft		
Gesellschaft	Publikation	Screening-Population
ESGE (Europa)	2017	<i>GERD-Symptomatik > 5 Jahre und multiple Risikofaktoren</i> (Alter > 50 Jahre, männliches Geschlecht, weiße Ethnizität, Übergewicht, erstgradiger Verwandter mit BE oder EAC)
ÖGGH (Österreich)	2019	<i>GERD-Symptomatik > 5 Jahre + 3 Risikofaktoren</i> (Männer > 50 Jahre, weiße Ethnizität, Übergewicht) oder bei erstgradig Verwandten mit BE oder EAC auch bei weniger Risikofaktoren
DGVS (Deutschland)	2014	Bei <i>mehrjährig bestehenden Refluxbeschwerden</i> sollte eine Endoskopie zur Aufdeckung eines BE erfolgen
ACG (Amerika)	2016	<i>Männer mit GERD-Symptomatik > 5 Jahre und/oder wöchentlichen gastroösophagealen Reflux (Sodbrennen oder Aufstoßen von Säure)</i> und mindestens 2 Risikofaktoren (Alter > 50 Jahre, kaukasische Ethnizität, zentrale Adipositas (Bauchumfang > 102cm oder Hüft-Bauch-Umfang > 0,9), aktuelle oder vergangene Raucheranamnese und bestätigte BE oder EAC Diagnose bei erstgradig Verwandten)
AGA (Amerika)	2011	Patienten mit <i>multiplen Risikofaktoren</i> assoziiert mit EAC (Alter > 50 Jahre, männliches Geschlecht, weiße Rasse, chronischer GERD, Hiatushernie, erhöhter BMI, erhöhte intraabdominale Fettverteilung)
BSG (Großbritannien)	2014	Patienten mit <i>chronischer GERD-Symptomatik + min. 3 Risikofaktoren</i> (Alter > 50 Jahre, weiße Rasse, männliches Geschlecht, Fettleibigkeit) oder bei positiver Anamnese erstgradig Verwandter mit BE oder EAC auch bei weniger Risikofaktoren

Tabelle 3 – Daten aus den entsprechenden Leitlinien (36–40)

4.9.2. Überwachung bei BE

Ist die histologische Diagnose eines BE gestellt, hängt das weitere Management entsprechend ESGE und ÖGGH vom Ausmaß des BE und dem Grad der Dysplasie ab. Das Ausmaß des BE kann als bewährter Risikofaktor für die maligne Progression herangezogen werden (71).

Bei *nicht-dysplastischem BE (NDBE)* mit einer maximalen Ausdehnung (M-Wert der Prag-Klassifikation) des NDBE unter einem Zentimeter wird derzeit keine endoskopische Überwachung empfohlen. Misst der NDBE $> 1\text{ cm}$ jedoch weniger als 3 cm wird eine ÖGD alle 5 Jahre empfohlen. Befindet sich die Länge im Bereich zwischen 3 bis 10 cm so sollte alle 3 Jahre endoskopiert werden und allen Patienten mit NDBE über 10 cm wird empfohlen, die weitere Behandlung und Überwachung in BE-Zentren durchzuführen zu lassen. Als BE-Zentren gelten hierbei Krankenhäuser, in welchen pro Endoskopiker im Jahr mindestens 10 neue Patienten endoskopisch mit HGD oder Frühkarzinom eines EAC behandelt werden. Hat ein Patient mit NDBE über dem 75. Lebensjahr keine Anzeichen einer dysplastischen Entwicklung gezeigt, so kann ab diesem Zeitpunkt die weitere Überwachung beendet werden (36, 39).

Wird nach der histologischen Begutachtung der Biopsien durch zwei Pathologen die Diagnose „*inddefinite for dysplasia*“ gestellt, sollte eine Einleitung oder Optimierung der PPI-Therapie über einen 3-6 monatigen Zeitraum mit anschließender endoskopischen Kontrolle erfolgen. Wird in der Kontrolle keine Dysplasie festgestellt, sollte die weitere Überwachung wie bei einem NDBE erfolgen.

Ist eine *low-grade Dysplasie (LGD)* festgestellt worden, so wird empfohlen, die Überwachung in einem BE-Zentrum nach 6 und 18 Monaten durchzuführen. Erst wenn sich hierbei ein weiteres Mal eine Dysplasie zeigt, ist eine ablative Therapie indiziert (siehe 4.10. Therapie). Werden zu beiden Zeitpunkten keine Dysplasien festgestellt, sollte das Standard-Überwachungs-Schema wie bei NDBE fortgeführt werden. (36, 39)

Der Grund, dass die Behandlung eines LGD erst nach zweimaliger histologischer Bestätigung erfolgen sollte ist, dass bei etwa 30% der Patienten mit einmaliger Diagnose diese in den folgenden Endoskopien nicht reproduzierbar ist (45). Eine einmalige LGD-Feststellung rechtfertigt somit nicht die Therapie, wohingegen eine mehrmalige Diagnose zu mindestens zwei Zeitpunkten an verschiedenen Entnahmestellen ein verlässlicher Risikofaktor für die Progression zu einer HGD und EAC ist (44).

Eine Ausnahme stellen hierbei *endoskopisch sichtbare* Läsionen/Abnormalitäten dar.

Diese sollten bereits nach einmaliger Diagnose unabhängig vom Dysplasiegrad immer mit endoskopischen Resektionsmethoden entfernt werden, um ein histopathologisches Staging durchzuführen zu können (39).

Sollte eine *high-grade Dysplasie* ohne sichtbare Läsionen erkannt werden, wird eine Wiederholung der Diagnose in einem BE-Zentrum angestrebt. Bei positivem Befund wird eine entsprechende Therapie eingeleitet, bei negativem Ergebnis sollte in 3 Monaten eine Überwachung in jeweiligem Zentrum durchgeführt werden (36, 39).

4.10. Therapie

Aktuell sind mehrere Therapiemöglichkeiten bei BE verfügbar, deren Verwendung je nach vorhandenem Dysplasiegrad und Ausmaß abgewägt werden sollte. Die wichtigsten endoskopischen Therapieansätze sind *Ablationsverfahren* und *endoskopische Resektionsmethoden*. Bei den ablativen Verfahren ist für diese Arbeit die *Radiofrequenzablation* (RFA) von größter Bedeutung, weshalb diese tiefergehend beschrieben und mit anderen Ablationsmethoden (Argonplasmakoagulation, Kryoablation) verglichen werden sollte. Bei der endoskopischen Resektion (ER) gelten die *endoskopische Mukosaresektion* (EMR) und die *endoskopische Submukosadissektion* (ESD) als relevanteste Vertreter, welche üblicherweise vor einer RFA des Rest-Barrett bei sichtbaren Dysplasien der Barrett-Schleimhaut oder Frühkarzinomen des Ösophagus angewendet werden.

4.10.1. RFA

4.10.1.1. Das Verfahren

Bei der RFA wird elektromagnetischer Strom zur thermalen Ablation der Mukosa eingesetzt. Das weltweit derzeit am häufigsten eingesetzte Ablationssystem für BE (72), ist das HALO Barrx™-System von Medtronic® (73), welches auch zur Behandlung der Patienten in der vorliegenden Masterarbeit verwendet wurde. Es wird ein zirkumferentielles (HALO 360) und ein fokales (HALO 60, HALO 90, TTS) System zur Behandlung angeboten. Das zirkumferentielle System besteht aus bipolaren Elektrodenringen, welche um einen aufblasbaren Ballon angeordnet sind (Abbildung 4).

Wird der Ballon an gewünschter Stelle aufgeblasen, werden die Elektroden an das Epithel des Ösophagus gepresst und auf Druck eines Fußpedals wird Strom abgegeben.

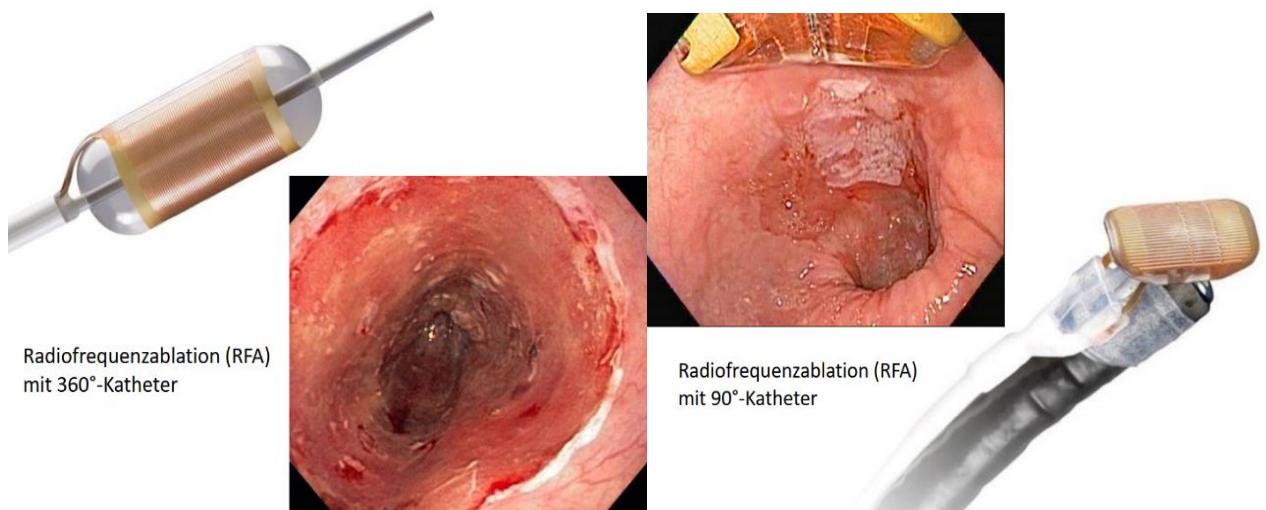


Abbildung 4 – Radiofrequenzablations-Systeme
 links ist das Barrx™-System von Medtronic® (60) mit zirkumferentiellem HALO360-Aufsatz (links) und rechts der fokale HALO-Aufsatz zu sehen. (Bildquelle: Ordensklinikum Linz)

Das ältere HALO 360-System verwendete Ablationskatheter mit verschiedenen Größen um eine Anpassung an den individuellen Durchmesser des Patienten-Ösophagus zu ermöglichen. Die richtige Größe musste zuvor mit einem Sizing-Katheter bestimmt werden. Das neuere System verwendet den HALO 360-Express Ballon, bei welchem eine automatische Anpassung an den entsprechenden Durchmesser erfolgt. Die Effizienz beider Systeme konnte in Studien als vergleichbar eingestuft werden, wobei die Rate an symptomatischen Strukturen in vorläufigen Ergebnissen einer aktuell laufenden Studie in Großbritannien und Irland beim Express-System marginal erhöht zu sein schien (75, 76). Sollte nur fokal behandelt werden stehen das HALO 90-, HALO 60- und TTS-System zur Verfügung. Die ersten beiden Systeme befinden sich auf Aufsetzkappen welche vorne am Endoskop aufgesteckt werden können. Das TTS (trough the scope) Device kann direkt über den Arbeitskanal des Endoskops eingeführt werden. Die Eindringtiefe der Energieabgabe mit $10-12\text{J}/\text{cm}^2$, beträgt etwa $500-1000\mu\text{m}$, wodurch eine kontrollierte Zerstörung des Zylinderepithels, der Lamina propria und Anteilen der Lamina muscularis mucosae mit Schonung der tieferliegenden Tunica submucosa, erfolgt (77). Dadurch sollte ein Vernarben der Submukosa unterbunden werden und bei eventueller Serie an erfolglosen RFA-Behandlungen eine anschließende, komplikationslose endoskopische Resektion („escape-ER“) der Barrett-Schleimhaut möglich sein (78, 79).

Beim HALO 360-System hat sich in Dosimetrie-Studien das „one-clean-one“ Prinzip als Standard-Verfahren etabliert, bei dem in der gleichen Sitzung insgesamt zwei Ablationen mit $12\text{J}/\text{cm}^2$ durchgeführt werden, zwischen welchen eine Reinigung des behandelten Areals durch Abschaben mit einer Aufsetzkappe stattfindet (80). Ein vereinfachtes Verfahrens-Protokoll mit ebenfalls $2 \times 12\text{J}/\text{cm}^2$, welches die Reinigung zwischen den beiden Ablationen auslässt, hat in einer Studie dieselbe Effektivität, jedoch einen höheren Prozentsatz an Strukturen erzielt (81). Bei den fokalen Systemen HALO 90 und HALO 60 wird als Standard-Protokoll das „double-clean-double“ verwendet, mit insgesamt 4 Ablationen zu je $15\text{ J}/\text{cm}^2$, wobei zwischen jeweils zwei Ablationen ein Reinigungsverfahren stattfindet (77). Auch hier gibt es ein vereinfachtes Verfahren mit $3 \times 15\text{J}/\text{cm}^2$, welches jedoch eine höhere Stenoserate aufzuweisen scheint (82). Reduziert man hingegen die Anzahl der Joule und appliziert $3 \times 12\text{J}/\text{cm}^2$ ohne Reinigungsprozess, konnte man keinerlei Nachteile feststellen (83).

Nach erfolgter Ablation wird der Patient üblicherweise für ein Jahr auf die zweimal tägliche Einnahme eines Protonen-Pumpen-Inhibitors (PPI) eingestellt. Der Vorteil der Einnahme wird von mehreren Studien gestützt (84). Auch die Gabe von nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAR) und Aspirin konnten teilweise mit einem geringeren Progressionsrisiko zu einem EAC assoziiert werden, aufgrund kontroverser Studienlage und relevanter Nebenwirkungen, sollten diese nach ablativer Therapie jedoch nicht verwendet werden (38, 85).

4.10.1.2. Indikation der RFA

Aktuell besitzt die RFA unter Ablations-Verfahren für BE das beste Effizienz und Sicherheitsprofil, wodurch es von vielen Gesellschaften als Ablations-Technik der Wahl zur Behandlung empfohlen wird (86).

Folgend ESGE und ÖGGH wird die RFA bei BE grob für 3 Hauptverwendungszwecke eingesetzt (36, 39):

- Ablation von *NDBE*-Resten nach endoskopischen Resektionsmethoden
- Ablation von makroskopisch nicht-sichtbarer, jedoch histologisch bestätigter *LGD*
- Ablation von makroskopisch nicht-sichtbarer, jedoch histologisch bestätigter *HGD*

Die Ablation von *NDBE*-Resten mit RFA nach endoskopischen Resektionsmethoden bei sichtbarem *HGD* oder *BE*-assoziierten Frühkarzinomen kann insbesondere bei größeren Segmenten, das Rezidiv-Risiko signifikant senken und wird derzeit als gut untersuchter Therapie-Standard angesehen (>250.000 Patienten weltweit behandelt) (64, 87, 88).

Bei Therapie von *LGD* mit RFA konnte im Vergleich zu einer endoskopischen Überwachungsstrategie eine Reduktion des Progressions-Risikos zu *HGD* um etwa 25% und zu *EAC* um 7.4% in einem 3-Jahres Zeitraum festgestellt werden (45, 89).

Enthält das Barrett-Segment eine histologisch bestätigte, jedoch nicht makroskopisch sichtbare high-grade Dysplasie, so sollte nach derzeitigen Empfehlungen eine RFA zur Behandlung erfolgen. Ist wie bereits erwähnt eine endoskopisch auffällige Läsion sichtbar, sollte diese immer mit geeigneten Resektionsmethoden und nicht mit der RFA erstbehandelt werden (36, 39).

Als zusätzliche Indikationsmöglichkeiten der RFA, die nach Absprache beziehungsweise Wunsch des Patienten angedacht werden können, zählen die Ablation von wiederauftretendem *NDBE* bei individuellen Hoch-Risiko-Patienten (Dysplasie, (Früh-)Karzinom des Ösophagus in der (Familien)-Anamnese) oder jungem Alter und besonderer Länge des Barrett.

4.10.1.3. Effizienz und Komplikationen der RFA

Die RFA ist ein gut untersuchtes Verfahren zur Behandlung von *BE* und zeichnet sich generell durch hohe Effizienz und ein gutes Sicherheitsprofil aus (90, 91).

Bei der Behandlung von *HGD* und *intramukosalen EAC* erweist sich eine Kombination aus EMR und anschließender RFA, der alleinigen RFA Behandlung mit einer Risikodifferenz von 0.35 (0.15 – 0.56) als deutlich überlegen, mit höherer Rate an Remissionen und keinem signifikanten Unterschied an Komplikationen (72).

Die Heilungsrate bei *HGD* und intramukosalem *EAC* mit der Kombinationsbehandlung kann 12 Monate nach der Behandlung mit etwa 80-83% angenommen werden (72, 92).

In einem systematischen Review von 2018 konnte bei *LGD-BE* durch die RFA Behandlung eine komplett Eradikation der *LGD*-Dysplasie (CE-D) in 96,7% und eine komplett Eradikation der *IM* (CE-IM) in 88,2% der 404 Patienten nach einer medianen Beobachtungszeit von 26 Monaten, beobachtet werden. Im Vergleich zu den 215 Patienten die eine Überwachungsstrategie des *LGD-BE* erhielten, konnte durch die RFA die Progressionsrate zu *HGD* und *EAC* signifikant (OR 0.07, 95% CI 0.02 - 0.22) reduziert werden (3).

Betrachtet man RFAs aller Indikationen, ergibt sich eine durchschnittliche initiale Eradikation der Dysplasien von etwa 91% (95% CI, 87%–95%) und der *IM* von 78% (95% CI, 70%–86%) (4).

Die Rezidiv-Raten nach RFA-Behandlung sind abhängig von den Ausgangs-Histologien (mit höherer Wahrscheinlichkeit bei höher-malignen Histologien) und die Studien sind größerer Heterogenität unterlegen (90). Nach Erreichen von *CE-IM* fand man in 5.8 - 33% ein *IM*-Rezidiv und in etwa 2 – 5.2% ein Dysplasie-Rezidiv nach einer medianen Beobachtungszeit von 20,5

Monaten (4, 93–96). Der Großteil der rekurrenten BE Fälle scheint in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung aufzutreten. In einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit war die Häufigkeit eines Rezidivs im ersten Jahr höher als in den darauffolgenden vier Jahren zusammen, was darauf schließen lässt, dass die Überwachung speziell zu Beginn von großer Relevanz ist (94). Die häufigste direkte Komplikation der RFA stellen Stenosen dar, welche in etwa 5 - 5,6% der Patienten auftreten (4, 97). Blutungen und Perforationen sind selten und mit einer Häufigkeit von etwa 1% und 0,6% einzuschätzen (97).

Als harmlose, aber ebenfalls häufig auftretende Komplikationen sind außerdem postoperative retrosternale Schmerzen und Dysphagie zu nennen, welche üblicherweise von selbst sistieren (98).

4.10.1.4. Vergleich anderer ablativer Verfahren (PDT, APC, Kryotherapie)

Bei der Photodynamischen Therapie (PDT) wird dem Patienten ein photosensibles Medikament oral oder intravenös verabreicht, welches sich vor allem in dysplastischem und tumorösem Gewebe anreichert. Nach Applikation wird das betroffene Barrett-Areal mit einem Laser endoskopisch bestrahlt und die photosensible Substanz aktiviert, wodurch freie Radikale entstehen, welche hauptsächlich oben genanntes Gewebe zerstören und gesunde Zellen erhalten sollten (99). Probleme hierbei sind, dass die ideale Lichtdosis Patienten-abhängig schwankt, bei zu viel Licht Gewebsnekrosen außerhalb des therapiebedürftigen Gewebes entstehen, welche zu Strikturen führen können und bei zu wenig Licht eine inkomplette Eradikation stattfindet (100). Deshalb und aufgrund geringerer Raten an kompletter Eradikation, Stenosen und Rezidiven, höherem Zeitaufwands und Kosten, sowie der Möglichkeit einer kutanen Photosensibilität, gilt die PDT heutzutage der Argon-Plasma-Koagulation (APC) sowie der RFA unterlegen und spielt kaum mehr eine Rolle (101–103).

Die APC gilt als gut untersuchtes Ablationsverfahren bei der Behandlung des BE, bei welcher über einen ionisierten Argon-Gasstrahl Strom an der gewünschten Stelle im Ösophagus eine gezielte Denaturierung der Gewebsproteine verursacht werden kann (104). Bei NDBE erzielte die APC eine komplette Ablation in 77-81% endoskopisch und in 65% histologisch, während Komplikationen bei etwa 9,8% der Patienten auftraten (105, 106). Trotz dieser dem RFA-Verfahren etwas unterlegenen Ergebnisse, hat die APC aufgrund breiter Verfügbarkeit und den niedrigen Kosten, vor allem bei kleinen nicht-neoplastischen residualen Arealen nach endoskopischer Resektion oder nach RFA einen Stellenwert (107, 108).

Für Fälle in denen mithilfe der RFA keine komplette Eradikation der Dysplasie bzw. der intestinalen Metaplasie erreicht werden kann, gibt es neben der APC auch die Möglichkeit der Kryotherapie, welche in einer Metaanalyse mit 148 Fällen in knapp 75% der verbleibenden Dysplasien und 50% der IM-Patienten eine komplette Eradikation, bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, erzielen konnte (109). Auch im direkten Vergleich mit der RFA kann die Kryotherapie gut abschneiden und könnte in Zukunft möglicherweise größere Relevanz erlangen (64, 110).

4.10.1.5. Limitationen der RFA

Der große Nachteil bei der RFA, beziehungsweise bei allen Ablationsverfahren ist, dass, anders als bei endoskopischen Resektionsmethoden in welchen die suspekten Areale reseziert werden und histopathologisch untersucht werden können, solches hier nicht möglich ist.

Es gibt somit nicht die Möglichkeit eine histologische Bestätigung aus dem behandelten Areal zu erhalten, womit man sich völlig auf die endoskopische und biopsische Diagnose verlassen muss. Der Grund weshalb bei jeglicher *makroskopischer* Abnormalität und Nachweis einer Dysplasie ein endoskopisches Resektionsverfahren zur Behandlung empfohlen wird (36, 39) liegt unter anderem darin, dass die Biopsie selbst bei der Diagnose eines LGD, nur am Rande eines eigentlichen (früh-)malignen Prozesses entnommen worden sein könnte. Diese Gefahr kann mithilfe eines histopathologischen Stagings der resezierten Probe deutlich vermindert werden (77).

Des Weiteren benötigen die meisten Patienten mehrere RFA-Sitzungen um eine CE-IM zu erreichen. Ist dies der Fall, wird die zweite Behandlung meist 8 Wochen nach der Ersten durchgeführt. Bei Notwendigkeit mehrere RFAs, können diese Zeitintervalle, sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte des Patienten, kumulieren (111).

Im Schnitt werden zwei bis drei RFAs benötigt, um zum gewünschten Erfolg zu kommen (4). Es gibt zudem einen gewissen Prozentsatz an Patienten, deren BE refraktär auf die RFA zu sein scheint und keine CE-IM erreicht werden kann (112). Dabei wird die Schwelle, ab der man von Refraktärheit spricht, in den Studien unterschiedlich gesetzt. So befand man in einer Studie etwa 20% der Patienten bei Nichterreichen einer CE-IM nach drei RFAs bereits als refraktär (113), während der cut-off in Anderen erst ab mindestens vier Eingriffen erfolgte (114).

Es scheint Risikofaktoren für die Refraktärheit des Eingriffes zu geben, so waren in einer Studie rund 80% der Betroffenen männlich, hatten eine Hiatushernie und wiesen einen großflächigen BE mit medianer Länge von acht Zentimeter auf (114).

Um dem Misserfolg der RFA entgegenzuwirken, empfiehlt sich die Reflux-Therapie in erster Linie medikamentös mit PPI, oder je nach Patient auch mittels laparoskopischer oder chirurgischer Intervention, zu optimieren. Größere BE-Residuen nach RFA können mit Kryotherapie, kleinere Areale mit Kryotherapie oder Hybrid-APC am effektivsten behandelt werden (115).

Ein weiteres Problem stellt die sogenannte „buried metaplasia“ dar, bei welcher man metaplastische Areale unterhalb des normalen Plattenepithel findet (112).

Wird metaplastische Schleimhaut im Prozess nur teilweise abliert, kann es zu einem Überwachsen dieser mit dem Neo-Plattenepithel kommen. Dadurch bleibt eine mit Plattenepithel bedeckte Metaplasie zurück, welche endoskopisch unauffällig erscheint und sich potentiell maligne entwickeln kann (111). In Biopsien bei der Überwachung von RFA-Patienten, konnte man IM und sogar dysplastisches Epithel unterhalb von normalem Plattenepithel nachweisen. Es existieren auch einzelne Fallberichte, in denen sich BE mit HGD oder EAC entwickelt hatte (116, 117), was insgesamt jedoch sehr selten ist und bis dato in nur etwa 20 Fällen weltweit berichtet wurde (118). In einem systematischen Review ergab sich bei der Untersuchung von 1004 Patienten *nach RFA* eine gesamte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer IM unterhalb von Neo-Epithel von etwa 0,9% (119). Aktuell gibt es kein Überwachungsprotokoll für „buried

metaplasia“ nach RFA, jedoch konnten bereits endoskopische Merkmale für das Vorliegen identifiziert werden, welche in einer retrospektiven Studie in knapp 79% auch histologisch bestätigt werden konnten (120).

Die Gefahr ausgehend von der „buried metaplasia“ wird allerdings insgesamt, aufgrund der fehlenden direkten Exposition mit Säure-Reflux, niedriger als bei oberflächlichem BE gewertet (121) und die endgültige Relevanz ist noch nicht geklärt (112).

4.10.2. Endoskopische Resektion mit EMR und ESD

Endoskopische Resektionsmethoden (ER) sind indiziert, wenn *endoskopisch mukosale Abnormalitäten* sichtbar sind, welche mit dem histologischem Nachweis einer Dysplasie (LGD oder HGD) oder eines intramukosalen Frühkarzinoms des Ösophagus, einhergehen (36, 39). Diese sichtbaren Veränderungen sind mit einem erhöhten Progressionsrisiko vergesellschaftet (90).

Wird festgestellt, dass die Infiltration des Frühkarzinoms bereits bis in die tiefere Submukosa (500µm) fortgeschritten ist, stellt die ER, aufgrund des erhöhten Risikos lymphatischer Streuung, keine adäquate Behandlungsmöglichkeit mehr dar (122).

Die ER kann als gleichzeitig therapeutisches und diagnostisches Verfahren bei BE angesehen werden, da die histopathologische Untersuchung des Resektions-Präparates oft erst das gesamte Ausmaß der Pathologie aufzeigen kann (90).

Bei der *EMR* versucht man im ersten Schritt die Zielläsion für eine Schlingenresektion vorzubereiten. Hierbei können zwei Haupt-Techniken („lift and cut“ oder „ligate and cut“) verwendet werden, welche sich beide als gleichwertig in Effektivität und Sicherheit gezeigt haben. Bei der „lift and cut“ Methode wird ein Agens (meist eine NaCl-Lösung) in die Submukosa injiziert um diese von der Muscularis propria anzuheben. Dies erlaubt dem Endoskopiker anschließend, den so erzeugten Pseudopolypen mit einer transparenten Kappe unter Applikation von Unterdruck anzusaugen und die Basis mit einer Schlinge zu kappen (123). Etwas weniger zeitintensiv ist die „ligate and cut“ Technik, bei der die Läsion nach optionaler Markierung der Ränder mit APC und Unterspritzung wie oben, direkt mit einer modifizierten Kappe, beladen mit bis zu sechs Gummibändern, angesaugt und eine Gummibandligatur an den gewünschten Stellen gesetzt wird. Danach kann entsprechend mittels Schlinge reseziert werden (124).

Eine Limitation der EMR ist, dass die Kappengröße das maximal am Stück resezierbare Areal auf etwa zwei Zentimeter beschränkt. Bei größeren BE-Segmenten wurde die Anwendung mehrerer überlappender Resektionen im Sinne der stufenweisen EMR (SEMR) untersucht.

Die SEMR ist verglichen mit der Kombination aus fokaler EMR und anschließender RFA ähnlich effektiv in der kompletten Eradikation der IM (CE-IM), jedoch mit einem etwa dreifach so hohen Struktur-Risiko nach dem Eingriff verbunden, wodurch die fokale EMR mit RFA gegenüber der SEMR zu bevorzugen ist (125).

Bei der technisch anspruchsvolleren *ESD* können beliebig große Areale en-bloc entfernt werden. Hierbei wird üblicherweise die entsprechende Fläche randständig mit APC unter Sicherheitsabstand von 3-5mm markiert und anschließend submukosal zur Anhebung

unterspritzt. Mit einem speziellen stromführenden ESD-Messer, welches durch den Arbeitskanal des Endoskops eingeführt werden kann, wird anschließend unter laufender Nachinjektion in der submukosalen Schicht vorsichtig präpariert, bis das markierte Areal abfällt. Die Schwierigkeit besteht darin, in der richtigen Schicht zu bleiben, da bei zu oberflächlicher Sektion kein suffizienter Erfolg und bei zu tiefer Sektion eine Perforation droht, weshalb dieses Verfahren nur von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt werden sollte (123).

Das ESD-Verfahren ist zeitintensiver, benötigt mehr Training und ist mit einer höheren Komplikationsrate, vor allem einem erhöhtem Perforationsrisiko, verbunden. Wird die ESD jedoch von Endoskopikern mit großer Expertise durchgeführt, bietet sie in speziellen Indikationen Vorteile (durch Entfernung eines Frühkarzinoms in einem Stück ist histopathologisch eine sichere Aussage zur Resektion im Gesunden möglich) und ist eventuell in der Lage eine höhere Heilungsrate bei EACs zu erzielen (90, 126).

5. Zielsetzung der Masterarbeit

Ziel der Studie ist es, mithilfe einer zehn Jahre umfassenden retrospektiven Datenanalyse im Zeitraum von 02.09.2008 bis 14.12.2018 die Heilungsrate der IM (CE-IM) und der Dysplasie (CE-D) bei Radiofrequenzablation in Patienten mit Barrett-Ösophagus zu ermitteln. Aufgrund der relativen Novität des RFA-Verfahrens wird eine Lernkurve angefertigt, welche Rückschlüsse auf die handwerkliche Komplexität und Dauer der Erlernbarkeit des Eingriffes zulassen sollte. Mithilfe einer deskriptiven Statistik wird ein Profil relevanter Kurz- und Langzeitkomplikationen (Blutung, Perforation, Stenose, Rezidiv) erstellt und als sekundäres Ziel ein Beitrag zur Qualitätssicherung am Ordensklinikum Linz geleistet, sowie der (inter-)nationale Vergleich ermöglicht.

6. Ergebnisse und Methodik

6.1. Erhebung

Die Daten wurden aus dem krankenhausinternen SAP® System des Ordensklinikum Linz entnommen und mit SPSS® Statistics einer deskriptiven Analyse unterzogen. Die Patienten wurden für die Auswertung mit einer Patientenreferenznummer versehen um die Anonymität zu gewährleisten. Die originale Patientenliste wurde ausschließlich in schriftlicher Form am Ordensklinikum Linz aufbewahrt.

6.2. Stichproben-Beschreibung

Insgesamt ergaben sich 217 konsekutiv erfasste Interventionen bei 100 Patienten, wobei 37 Eingriffe (17,1%) an 18 Frauen und 180 (82,9%) an 82 Männern durchgeführt wurden. Das mittlere Alter betrug 60,9 Jahre (SD 10,8), wobei der jüngste Patient mit 25 Jahren und der Älteste mit 85 Jahren behandelt wurde. Die Prag-Klassifikation reichte von minimal C0

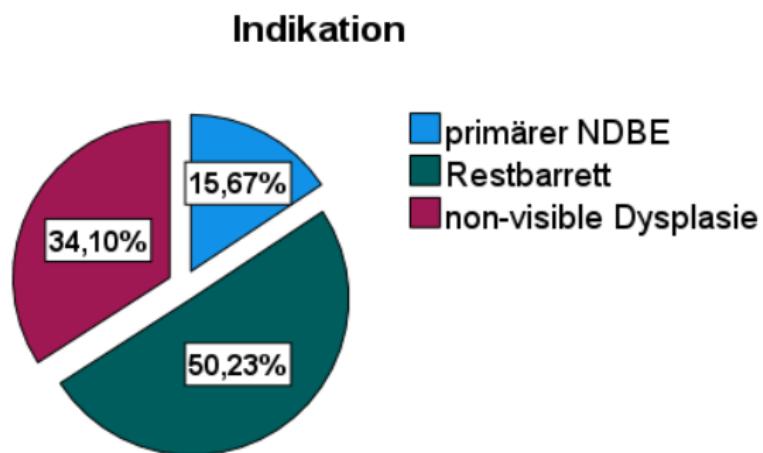


Abbildung 5 – Indikationsverteilung der RFA-Sitzungen

M1 bis maximal C20M21 bei einer medianen Prag-Klassifikation von C2M5. Die initiale Histologie vor endoskopischer Behandlung (inklusive der RFA nach EMR/ESD) war in 41 Fällen (18,9%) ein NDBE, in 59 Fällen (27,2%) eine LGD, in 68 Fällen (31,3%) eine HGD, in 46 Fällen

(21,2%) ein pT1a und in 3 Fällen (1,4%) ein pT1b (Abbildung 6). Wobei die Indikation der RFA in 34,1% der Interventionen zur direkten Behandlung einer non-visible Dysplasie, in 50,2% zur Rest-Barrett Entfernung und in 15,7% der Fälle zur primären NDBE-Entfernung, gegeben war (Abbildung 5).

In den 217 Interventionen wurde 114-mal mit dem HALO 360-, 101-mal mit dem HALO 90- und

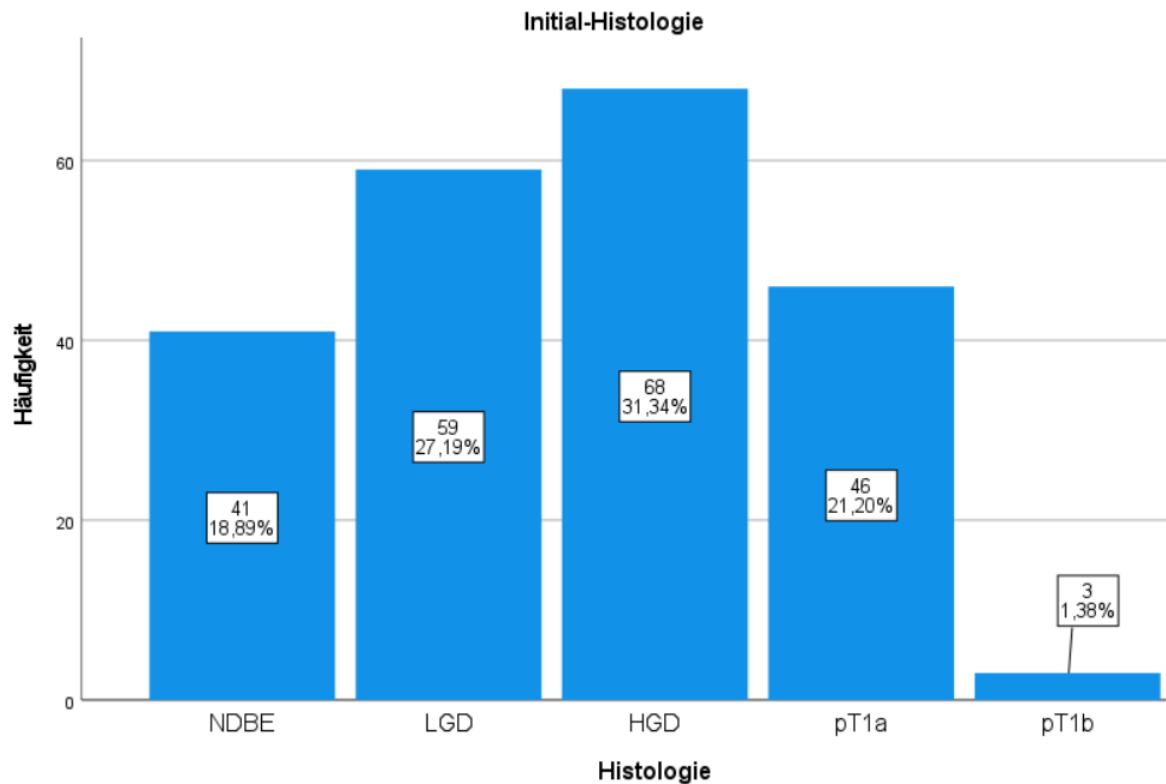


Abbildung 6 – Initial-Histologie vor jeglicher Intervention (RFA oder eventueller EMR/ESD) aller 217 erfassten Interventionen

nur zweimal mit dem HALO 60-BarrxTM-Katheter abliert. Bei 63 Interventionen (29%) wurde vor der RFA eine EMR durchgeführt und bei 45 Behandlungen (20,7%) erfolgte zuvor eine ESD. In 149 Fällen wurden die verwendeten Joule bei der Ablation dokumentiert, wobei in 79,9% der Radiofrequenzablationen 12 Joule und in 20,1% 10 Joule zur Anwendung kamen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der 100 Patienten betrug 28,9 Monate (SEM 3,0).

6.3. CE-IM aller RFA Patienten

Es wurden alle Patienten, deren Behandlungserfolg oder Misserfolg am Ordensklinikum Linz Elisabethinen im Erfassungszeitraum fertig dokumentiert wurde, inkludiert. Wenn weitere RFAs außerhalb des erfassten Zeitraums extern oder intern geplant waren, wurde dies als unvollständige Dokumentation gewertet und betreffende Patienten exkludiert. Die Behandlung wurde - angelehnt an die europäischen und österreichischen Leitlinien - als CE-IM anerkannt, wenn makroskopisch nur mehr ein Barrett-Areal kleiner gleich C0M1 gesehen werden konnte (36, 39).

Unter entsprechenden Kriterien konnten 90 Patienten beurteilt werden und es errechnete sich

eine Heilungsrate der IM (**CE-IM**) von 81% unter allen RFA-Indikationen. Im Median wurde dies innerhalb 2 RFA-Sessions erreicht, bei einem Mittelwert von 2.1 Eingriffen und einem SEM von 0.14 (CI-95% 1.81-2.19) (Abbildung 7).

Die maximale Interventionsanzahl bis zum Erfolg war mit sechs Radiofrequenzablationen gegeben. in einem Fall konnte jedoch, aufgrund eines etwa zwei Jahre nach initialer CE-IM aufgetretenen Rezidivs, eine insgesamte Ablationsanzahl von zwölf Eingriffen bei einem Patienten innerhalb eines Zeitraums von vier Jahren, beobachtet werden.

6.4. Heilungsrate bei non-visible Dysplasie durch mono-RFA

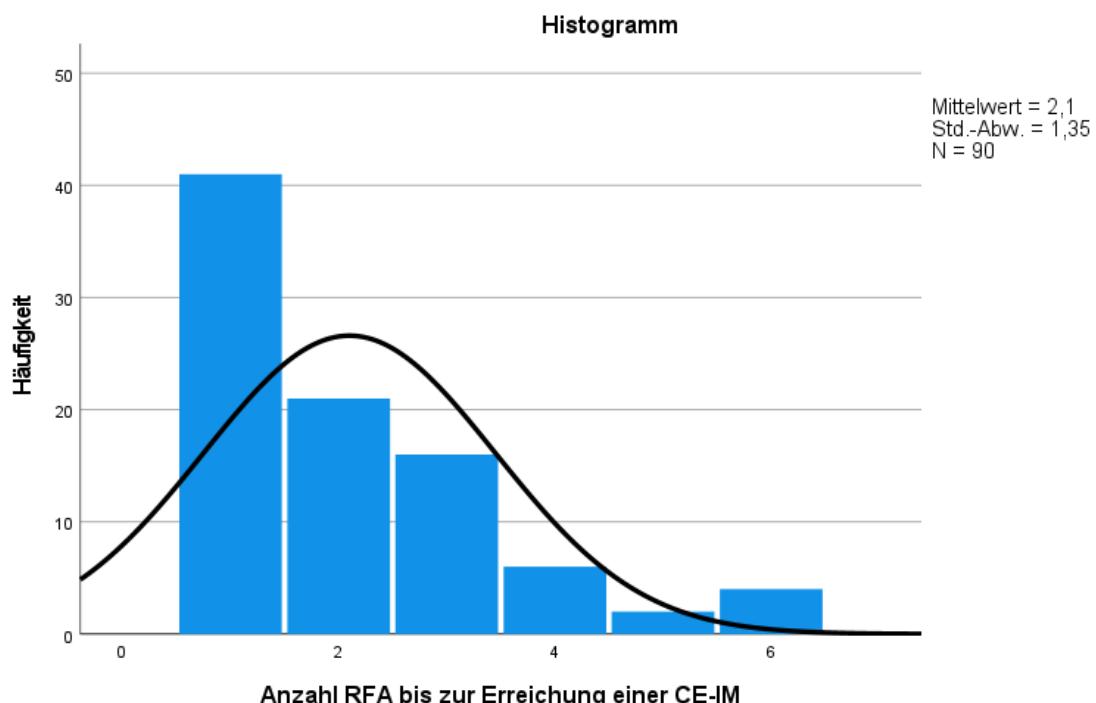


Abbildung 7 – Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl an RFA-Sitzungen bis zur CE-IM bei allen fertig dokumentierten Patienten im Beobachtungsraum unter Einbezug aller Indikationen

Unter allen Patienten befanden sich 34 Personen mit der Indikation einer mono-RFA zur Eradikation einer Dysplasie. In 62% der Fälle handelte es sich hierbei um eine non-visible LGD und in 38% um eine non-visible HGD. Ein Patient musste aufgrund der Erfolgskontrolle außerhalb des Stichproben-Zeitraums exkludiert werden. Es erreichten 32 von 33 Patienten (**97%**) eine **initiale CE-D**. In dem erfolglosen Fall bildete sich nach der ersten RFA eine post-interventionelle Stenose, wodurch die Behandlung abgebrochen werden musste. Von den 33 Dysplasie-Patienten konnten zum Ende der Follow-up Periode 26 Patienten (**79%**) eine **CE-IM** nach im **Median 2 RFA-Sitzungen** (Mittelwert 2.27; SEM 0.28; CI-95% 1.68-2.32) erreichen.

6.5. Komplikationen

Short-term Adverse Events:

Die häufigste Komplikation der RFA stellte die postinterventionelle Ösophagus-Stenose dar, welche bei 6 von 100 (6%) der Patienten beobachtet wurde. In allen Fällen trat diese nach der

ersten RFA auf und konnte mittels Bougierungen behoben werden. In 4 von 6 Fällen war der RFA eine endoskopische Resektion vorangegangen, hierbei zwei Mal eine EMR und zwei Mal eine ESD. In allen 6 Fällen wurde mit dem HALO360-Katheter abliert. Die mediane Prag-Klassifikation war C3M5.

Unter allen 217 Radiofrequenzablationen wurde in 2 Fällen (0.9%) von einer beim Einführen des Geräts ausgelösten Blutung berichtet, wobei diese von selbstlimitierender Natur waren und keiner endoskopischen Blutstillung bedurften. Es kam in keinen Fällen zu einer Perforation des Ösophagus.

Long-Term Adverse Events:

Nach erfolgreicher CE-IM konnte in 7% der Patienten das Rezidiv einer IM (im Mittel nach 13 Monaten) und in 5% der Fälle das Rezidiv einer Dysplasie (im Mittel nach 7 Monaten) im Studienzeitraum beobachtet werden. Der Initial-Histologie bei den Dysplasie-Rezidiv-Patienten waren vor Behandlung in drei Fällen ein pT1a-Karzinom und eine EMR vorausgegangen und in jeweils einem Fall ein pT1b-Karzinom, das mittels initialer ESD behandelt wurde, sowie eine non-visible HGD.

6.6. Lernkurve der RFA

Zur Ermittlung der benötigten Lernzeit für optimale Ergebnisqualität wurde die mittlere Anzahl der Radiofrequenzablationen bis zur Erreichung einer CE-IM in den ersten fünf Jahren herangezogen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 ersichtlich.

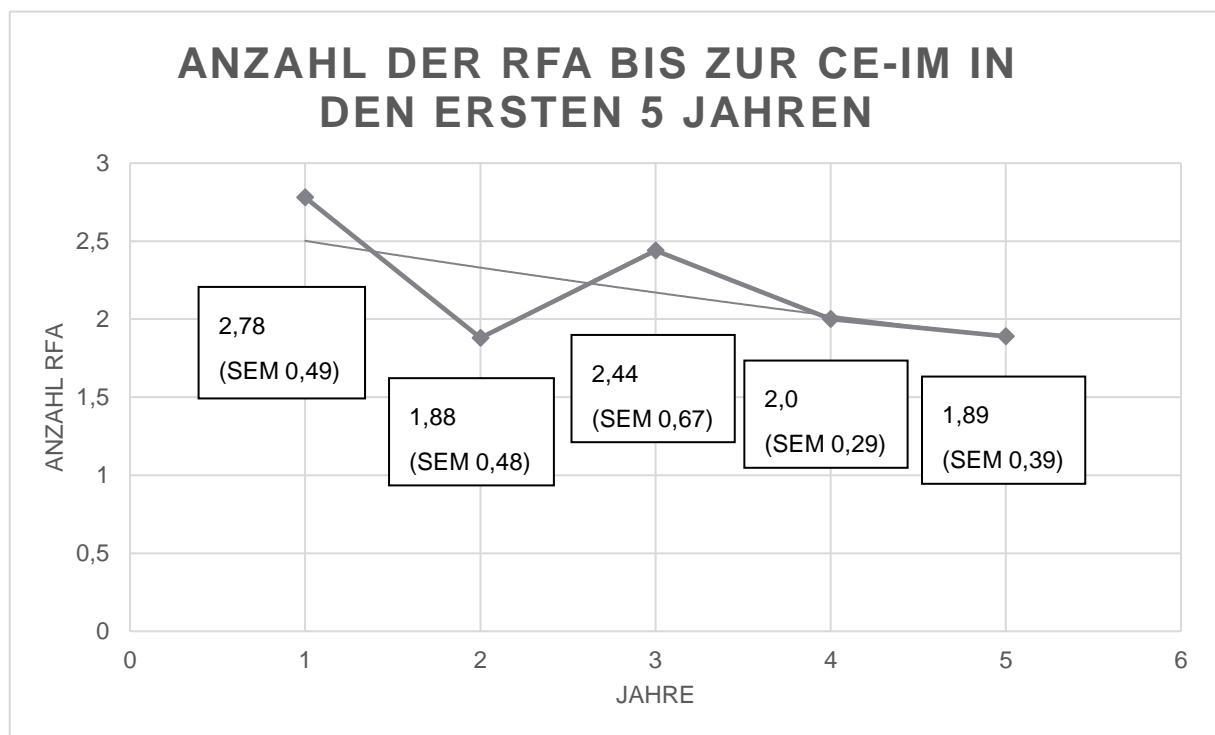


Abbildung 8 – benötigte RFAs pro Patienten für CE-IM
Die dicke Linie kennzeichnet den Mittelwert für das jeweilige Beobachtungsjahr, während die schwächere Linie den gleitenden Durchschnitt darstellt

Jahr	Mittelwert der RFAs	Patientenanzahl / RFA-Anzahl
1	2,78 (SEM 0,49)	9 / 25
2	1,88 (SEM 0,48)	8 / 15
3	2,44 (SEM 0,67)	9 / 22
4	2,00 (SEM 0,29)	10 / 20
5	1,89 (SEM 0,39)	9 / 17

Der Durchschnitt an RFAs bei allen 90 Patienten die eine CE-IM erreichten, im gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, beträgt 2.1 (SEM 0,14). Somit kann grob abgeleitet die Erreichung dieses Mittelwertes nach etwa 30-40 behandelten Patienten beobachtet werden. Dies deckt sich mit einer 2015 durchgeföhrten multizentrischen Beobachtungsstudie, welche eine Verflachung der Lernkurve ab etwa 30 behandelten Patienten ermittelte (127).

7. Diskussion

Das Hauptaugenmerk dieser Studie liegt auf der Ermittlung des Outcomes, der Komplikationen und des Rezidiv-Risikos nach RFA bei BE-Patienten. Der Erfolg der Ablations-Therapie ist von mehreren Faktoren abhängig. Während die RFA selbst wohl den größten Anteil hat, spielt auch die postinterventionelle Einnahme der PPI-Medikation eine Rolle (128). Die Dosierung erfolgt in doppelter Standard-Dosis für ein Jahr, dann in einfacher Standarddosis lebenslang. Der Beitrag am Erfolg der Behandlung ist von der individuellen Compliance der Patienten abhängig und kann in dieser retrospektiven Studie nicht erfasst werden.

Auch die anatomisch-pathologischen Gegebenheiten des Ösophagus können bei der RFA-Behandlung eine Rolle spielen. So wurde in einigen, wenigen Fällen der vorliegenden Studie berichtet, dass aufgrund schlechter Erreichbarkeit mit dem HALO 360 System keine suffiziente Ablation erreicht werden konnte. Wie groß der Anteil jener Patienten ist, bei welchen durch anatomische Schwierigkeiten keine erfolgreiche Behandlung mittels RFA, speziell mit dem HALO 360 Katheter, erfolgen konnte, kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden.

Im Studienzeitraum waren zwei verschiedene 360° RFA-Systeme vom gleichen Hersteller (Medtronics®) im Einsatz. Wurde anfangs mit den RFA Kathetern behandelt, bei welchen der Ösophagus-Durchmesser erst mit einem Sizing-Ballon abgemessen werden musste, so wurde später der RFA-Express Ballon verwendet, welcher keine vorherige Abmessung erfordert und selbstanpassend ist. Der Vorteil des Express-Ballons besteht in der Einsparung eines Arbeitsschrittes und dem daraus resultierenden Zeitgewinn. Obwohl Studien existieren, dass beide Systeme bezüglich des Outcomes annähernd gleichwertig zu sein scheinen (75, 76), kann eine Beeinflussung durch die Umstellung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Eine adäquate Nachverfolgung der Patienten war aufgrund des retrospektiven Charakters nicht immer gegeben, sei es durch Fortsetzung der Nachbeobachtung im niedergelassenen Bereich oder diversen weiteren Gründen.

Bei einem Frauen-Anteil der Stichprobe von lediglich 18%, liegt die Überlegung nahe, ob das vorliegende Ergebnis der Studie auch für das weibliche Patientinnen als aussagekräftig gelten kann. Einigen Studien zufolge dürfte das Geschlecht jedoch kaum Einfluss auf das Behandlungsergebnis der RFA von BE haben, obwohl bei Frauen teilweise eine etwas höhere Rate an post-interventionellen Strikturen beobachtet werden konnte (129–131). Die Datenlage ist in diesem Zusammenhang jedoch begrenzt.

Interessante Co-Faktoren des Outcomes der RFA, welche in dieser Studie nicht aussagekräftig berücksichtigt werden konnten, sind das initiale histologische Grading bei der Erst-Diagnose des BE, sowie vorangegangene EMR- und ESD-Sitzungen und welchen Einfluss sie auf das Langzeit-Rezidiv-Risiko haben. In einer Studie aus dem Jahr 2018 verglich man das RFA-Outcome bei Patienten mit differierenden histologischen Erstbefunden (LGD, HGD, IMC), welche nach stadiengerechter Therapie (RFA, EMR, ESD oder Kombination) entweder einer mono-RFA oder einer endoskopischen Resektion mit anschließender RFA zur BE-Residuen-

Entfernung zugeführt wurden. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang der RFA-Ergebnisqualität mit dem histologischen Erstbefund festgestellt werden (132). Eine große Beobachtungsstudie mit 1634 Patienten gibt einen Hinweis darauf, dass vor allem höheres Alter bei Behandlungsbeginn, nicht-kaukasische Ethnizität und längere BE-Segmente als Risikofaktoren für eine nicht erfolgreiche RFA sind (129).

Die Anzahl an Eingriffen und Patienten im Erfassungszeitraum ergibt insgesamt eine repräsentative Stichprobe für die Darstellung des Outcomes und der Komplikationen der RFA und ermöglicht einen guten internationalen Vergleich.

Die Erfolgsrate der CE-D und CE-IM bei BE-Patienten, welche mit RFA (mit oder ohne vorangehender endoskopischer Resektion) behandelt werden, schwankt in der internationalen Literatur im Bereich von 91-96% für eine CE-D und 73-91% für eine CE-IM (3, 4, 125, 133).

Die Rate der post-interventionellen Struktur-Bildung, der häufigsten Komplikation der RFA, liegt im Bereich von 5-10% (4, 97, 125).

Dies ist im guten Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in welcher 97% der Dysplasie-Patienten (non-visible LGD und HGD) eine CE-D und 81% aller Studien-Patienten eine CE-IM erreichten, sowie in etwa 6% eine Stenosierung beobachtet wurde. Im Rahmen der Qualitätsprüfung des Ordensklinikums Linz spricht dies für ein Behandlungs-Niveau, welches dem internationalen Standard entspricht.

Die Rate von 81% an CE-IM berücksichtigt die Definition einer CE-IM erst ab einer Prag-Klassifikation kleiner als C0M1, wodurch ein BE-Areal mit C0M1 noch keiner CE-IM entspricht.

Limitationen der vorliegenden Studie sind vor allem dem retrospektiven Charakter geschuldet. Eventuelle Confounder-Variablen können mit dem vorliegenden retrospektivem Studien-Design nicht erfasst werden und wären auch nicht verlässlich darstellbar. Die Daten waren zum Erhebungszeitraum nicht primär für diese Studie erhoben worden.

Die, untersucher-abhängige Inhomogenität der Daten-Erhebung über einen Zeitraum von zehn Jahren, macht eine Beschränkung auf die essentiellsten Aspekte der Behandlung erforderlich.

7.1. Therapierefraktärer Barrett-Ösophagus und Zukunftsausblick

Weshalb gewisse Patienten therapierefraktär für die RFA scheinen beziehungsweise nach sehr kurzer Zeit Rezidive erleiden, ist nicht vollständig geklärt.

Einen Erklärungsansatz stellen mutagen veränderte Residuen dar, welche der Ablations-Behandlung entgehen (134).

Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe (~ 0,5mm) der RFA kann es bei dickeren BE-Arealen zu verbleibenden neoplastischen Zellen kommen (135). In tiefer gelegenen ösophagealen Drüsenzellen können so Mutationen an den Genen CDKN2A und TP53 verbleiben, welche eine neoplastische Reorganisation begünstigen und so das Rezidiv-Risiko erhöhen könnten (136). Bei inkompletter Ablation konnten passend hierzu auch erhöhte p53 und auch Ki-67 Werte im Patienten-Serum festgestellt werden (137).

Eine Überlegung, um das beschriebene Problem und damit assoziierte, insuffiziente Ablationen zu vermeiden, ist, vor der RFA eine Messung der Dicke des BE-Areals durchzuführen. Hierzu eignet sich beispielsweise die *volumetrische Laser Endomikroskopie* (VLE) (138, 139). Wendet man bei der VLE Kontrast-erhöhende Berechnungsalgorithmen an, kann die Tiefen-Bestimmung des BE mit noch höherer Genauigkeit stattfinden (139). In einer aktuellen Studie von 2021 konnte bei der Auswertung von 61 Patienten eine Korrelation der BE-Dicke mit dem Behandlungserfolg der RFA festgestellt werden (135).

Es ist denkbar, dass mit dieser Methode in Zukunft eine bessere Vorhersage des Ablationserfolgs und in weiterer Folge eine Therapie- und Überwachungs-Steuerung (Ablations-Energie und Überwachungs-Intervalle je nach BE-Dicke) möglich sein könnte.

Wesentlich für die weitere Therapie der Patienten ist die Qualität der Biopsien, welche im Rahmen der Endoskopien entnommen werden. Bei der Identifikation der „richtigen“, also am höchsten pathologischen, Biopsie-Entnahmestelle könnte wiederum die VLE, sowie die optische Kohärenztomographie (OCT) in Zukunft eine Rolle spielen. Die OCT konnte in einem systematischen Review von 2019 bei der Identifizierung einer HGD/EAC-Läsion eine Sensitivität und Spezifität von 89% und 91% und bei der Identifizierung einer intestinalen Metaplasie von 92% und 81% erzielen (140).

Ein Ansatz, um den Behandlungserfolg der RFA, insbesondere bei HGD, besser vorhersagen zu können, ist die Ermittlung der DNA-content abnormality (DCA) in der BE-Schleimhaut mittels DNA-Flow-Zytometrie. Hierbei werden Biopsien aus dem betroffenen Areal nach histologischer Begutachtung wieder deparaffiniert und die Zellen mithilfe der Flow-Zytometrie nach ihrem DNA-Gehalt klassifiziert. In gesundem Gewebe befinden sich die meisten Zellen in der G0/G1 Phase des Zellzyklus und weisen einen *diploiden* Chromosomensatz auf. Sind Dysplasien im Rahmen eines BE vorhanden erhöht sich der Gehalt an *aneuploiden* und in der G2-Phase, also in Teilung befindlichen, *tetraploiden* Zellen. In einer 2021 durchgeföhrten Studie mit 45 Patienten zeigte sich ein vierfach erhöhtes Risiko des Rezidivs bei erhöhtem DCA. Des Weiteren zeigten Patienten mit erhöhtem DCA bei LGD-Histologie ein etwa siebenfach erhöhtes Risiko der HGD/EAC Entwicklung (134).

Die entstehenden DNA-Content Histogramme könnten somit in Zukunft eine zusätzliche Einschätzung des Rezidiv-Risikos bei BE-Patienten ermöglichen, sowie die Entscheidung der Überwachungsstrategie beeinflussen.

Trotz dieser vielversprechenden Ansätze, ist die Frage der klinischen Relevanz und Praktikabilität solcher Vorgehensweisen, sowie der finanzielle Mehraufwand in Erwägung zu ziehen und muss sicherlich noch in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Barrett-Ösophagus.....	9
Abbildung 2 – Prag-Klassifikation	14
Abbildung 3 – Entstehung und Progression des Barrett-Ösophagus aus normalen Plattenepithel bis zum EAC Grafik aus <i>Nature Reviews</i> (2021) (39).....	17
Abbildung 4 – Radiofrequenzablations-Systeme.....	20
Abbildung 5 – Indikationsverteilung der RFA-Sitzungen.....	27
Abbildung 6 – Initial-Histologie vor jeglicher Intervention (RFA oder eventueller EMR/ESD) aller 217 erfassten Interventionen.....	28
Abbildung 7 – Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl an RFA-Sitzungen bis zur CE-IM bei allen fertig dokumentierten Patienten im Beobachtungsraum unter Einbezug aller Indikationen	29
Abbildung 8 – benötigte RFAs pro Patienten für CE-IM Die dicke Linie kennzeichnet den Mittelwert für das jeweilige Beobachtungsjahr, während die schwächere Linie den gleitenden Durchschnitt darstellt	30

9. Literatur

1. BARRETT NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950; 38(150):175–82. doi: 10.1002/bjs.18003815005.
2. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, Harnke B, Bergman JJ, Wolfsen H. Disease Progression in Barrett's Low-Grade Dysplasia With Radiofrequency Ablation Compared With Surveillance: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(6):849–65. doi: 10.1038/ajg.2017.70.
3. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, Foliaki A, Chan DSY. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2018; 50(10):953–60. doi: 10.1055/a-0588-5151.
4. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(10):1245–55. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.039.
5. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231(3):303–21. doi: 10.1097/00000658-200003000-00003.
6. ALLISON PR, JOHNSTONE AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8(2):87–101. doi: 10.1136/thx.8.2.87.
7. BARRETT NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41(6):881–94.
8. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014; 371(9):836–45. doi: 10.1056/NEJMra1314704.
9. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013; 310(6):627–36. doi: 10.1001/jama.2013.226450.
10. Lenglinger J, Izay B, Eisler M, Wrba F, Zacherl J, Prager G et al. Barrett's esophagus: Size of the problem and diagnostic value of a novel histopathology classification. *Eur Surg* 2009; 41(1):26–39. doi: 10.1007/s10353-009-0446-0.
11. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 138(3):854–69. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.002.
12. Barbeiro S, Libânia D, Castro R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Narrow-Band Imaging: Clinical Application in Gastrointestinal Endoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2018; 26(1):40–53. doi: 10.1159/000487470.

13. East JE, Vleugels JL, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy* 2016; 48(11):1029–45. doi: 10.1055/s-0042-118087.
14. Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, Bhat YM, Chauhan SS, Gottlieb KT, Hwang JH et al. Electronic chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(2):249–61. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.020.
15. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62(1):15–21. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300962.
16. Li H, Hou X, Lin R, Fan M, Pang S, Jiang L et al. Advanced endoscopic methods in gastrointestinal diseases: a systematic review. *Quant Imaging Med Surg* 2019; 9(5):905–20. doi: 10.21037/qims.2019.05.16.
17. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295(9):476–80. doi: 10.1056/NEJM197608262950904.
18. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3):e18-52; quiz e13. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.
19. Spechler SJ. Cardiac Metaplasia: Follow, Treat, or Ignore? *Dig Dis Sci* 2018; 63(8):2052–8. doi: 10.1007/s10620-018-5063-y.
20. Marques de Sá I, Marcos P, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(9):1086–105. doi: 10.1177/2050640620939376.
21. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, Ahemd Y, Sultan S, Bain P et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019; 90(5):707-717.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.030.
22. Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2021; 70(3):456–63. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
23. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11):1050–61. doi: 10.1093/aje/kwi325.

24. Eusebi LH, Telese A, Cirotta GG, Haidry R, Zagari RM, Bazzoli F et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for Barrett's oesophagus in individuals with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53(9):968–76. doi: 10.1111/apt.16321.
25. Baik D, Sheng J, Schlaffer K, Friedenberg FK, Smith MS, Ehrlich AC. Abdominal diameter index is a stronger predictor of prevalent Barrett's esophagus than BMI or waist-to-hip ratio. *Dis Esophagus* 2017; 30(9):1–6. doi: 10.1093/dote/dox056.
26. Peters Y, van Grinsven E, Siersema PD. Systematic review with meta-analysis: the effects of family history on the risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54(7):868–79. doi: 10.1111/apt.16558.
27. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, Visrodia K, Wang KK, Katzka DA et al. Factors Associated With Progression of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7):1046-1055.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.044.
28. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(8):1148–55. doi: 10.1038/s41395-018-0070-3.
29. Erőss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter* 2018; 23(4):e12504. doi: 10.1111/hel.12504.
30. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(8):1247–55. doi: 10.1038/ajg.2017.155.
31. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, Sopeña F, Ortego J, Sainz R et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009; 22(3):239–48. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00908.x.
32. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, Katzka DA, Schleck CD, Zinsmeister AR et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(8):1447–55; quiz 1456. doi: 10.1038/ajg.2011.130.
33. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133(1):34-41; quiz 311. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.046.

34. Qumseya B, Gendy S, Wallace A, Yang D, Estores D, Ayzengart A et al. Prevalence of Barrett's esophagus in obese patients undergoing pre-bariatric surgery evaluation: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2020; 52(7):537–47. doi: 10.1055/a-1145-3500.
35. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, Chatila AT, Singh S, Bilal M et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon* 2020; 66(1):100850. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003.
36. Andreas Püspök. ÖGGH Empfehlungen Barrettösophagus Diagnose & Behandlungsalgorithmus: für die Arbeitsgruppe Endoskopie der ÖGGH, Stand 04/2019.
37. Fitzgerald RC, Di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63(1):7–42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
38. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(1):30-50; quiz 51. doi: 10.1038/ajg.2015.322.
39. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau J-M, Esteban J-M et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49(2):191–8. doi: 10.1055/s-0042-122140.
40. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3):1084–91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030.
41. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehlke S et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):AWMF Register Nr. 021-013. *Z Gastroenterol* 2014; 52(11):1299–346. doi: 10.1055/s-0034-1385202.
42. Triggs JR, Falk GW. Best Practices in Surveillance for Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021; 31(1):59–75. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.003.
43. Nachiappan A, Ragunath K, Card T, Kaye P. Diagnosing dysplasia in Barrett's oesophagus still requires Seattle protocol biopsy in the era of modern video endoscopy: results from a tertiary centre Barrett's dysplasia database. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55(1):9–13. doi: 10.1080/00365521.2019.1706762.
44. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Kate FJW ten, Meijer GA, Seldenrijk CA et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after

- histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015; 64(5):700–6. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307278.
45. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(12):1209–17. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
 46. Anand O, Wani S, Sharma P. When and how to grade Barrett's columnar metaplasia: the Prague system. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(4):661–9. doi: 10.1016/j.bpg.2008.02.001.
 47. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131(5):1392–9. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.032.
 48. Que J, Garman KS, Souza RF, Spechler SJ. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2019; 157(2):349-364.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.072.
 49. Wang DH. The Esophageal Squamous Epithelial Cell-Still a Reasonable Candidate for the Barrett's Esophagus Cell of Origin? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4(1):157–60. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.015.
 50. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131(5):861–72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
 51. Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(2):79–89. doi: 10.1038/nrm3043.
 52. Willet SG, Lewis MA, Miao Z-F, Liu D, Radyk MD, Cunningham RL et al. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenesis. *EMBO J* 2018; 37(7). doi: 10.15252/embj.201798311.
 53. Sáenz JB, Mills JC. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(5):257–73. doi: 10.1038/nrgastro.2018.5.
 54. Wang DH, Souza RF. Transcommitment: Paving the Way to Barrett's Metaplasia. *Adv Exp Med Biol* 2016; 908:183–212. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_10.

55. Agoston AT, Pham TH, Odze RD, Wang DH, Das KM, Spechler SJ et al. Columnar-Lined Esophagus Develops via Wound Repair in a Surgical Model of Reflux Esophagitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6(4):389–404. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.06.007.
56. Asanuma K, Huo X, Agoston A, Zhang X, Yu C, Cheng E et al. In oesophageal squamous cells, nitric oxide causes S-nitrosylation of Akt and blocks SOX2 (sex determining region Y-box 2) expression. *Gut* 2016; 65(9):1416–26. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309272.
57. Minacapelli CD, Bajpai M, Geng X, Cheng CL, Chouthai AA, Souza R et al. Barrett's metaplasia develops from cellular reprogramming of esophageal squamous epithelium due to gastroesophageal reflux. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(6):G615-G622. doi: 10.1152/ajpgi.00268.2016.
58. Wang DH, Tiwari A, Kim ME, Clemons NJ, Regmi NL, Hodges WA et al. Hedgehog signaling regulates FOXA2 in esophageal embryogenesis and Barrett's metaplasia. *J Clin Invest* 2014; 124(9):3767–80. doi: 10.1172/JCI66603.
59. Wang DH, Clemons NJ, Miyashita T, Dupuy AJ, Zhang W, Szczepny A et al. Aberrant epithelial-mesenchymal Hedgehog signaling characterizes Barrett's metaplasia. *Gastroenterology* 2010; 138(5):1810–22. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.048.
60. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127(1):310–30. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.010.
61. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365(15):1375–83. doi: 10.1056/NEJMoa1103042.
62. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17048. doi: 10.1038/nrdp.2017.48.
63. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2016; 151(5):822–35. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.040.
64. Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, Chak A, Blum A, Souza RF et al. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):35. doi: 10.1038/s41572-019-0086-z.
65. Sawas T, Killcoyne S, Iyer PG, Wang KK, Smyrk TC, Kisiel JB et al. Identification of Prognostic Phenotypes of Esophageal Adenocarcinoma in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2018; 155(6):1720-1728.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.036.

66. Bhat SK, McManus DT, Coleman HG, Johnston BT, Cardwell CR, McMenamin U et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Gut* 2015; 64(1):20–5. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305506.
67. Verbeek RE, Leenders M, Kate FJW ten, van Hillegersberg R, Vleggaar FP, van Baal JWPM et al. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(8):1215–22. doi: 10.1038/ajg.2014.156.
68. Killcoyne S, Fitzgerald RC. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(11):731–41. doi: 10.1038/s41568-021-00400-x.
69. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8):1729, 1730-7; quiz 1738. doi: 10.1038/ajg.2010.194.
70. Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, Loeb DS, Krishna M, Hemminger LL et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1):12–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00379.x.
71. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016; 65(2):196–201. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309220.
72. Matos MV de, da Ponte-Neto AM, Moura DTH de, Maahs ED, Chaves DM, Baba ER et al. Treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma using radiofrequency ablation or endoscopic mucosal resection + radiofrequency ablation: Meta-analysis and systematic review. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11(3):239–48. doi: 10.4253/wjge.v11.i3.239.
73. Medtronic. Gastrointestinal Radiofrequency Ablation Systems: Medtronic; 2022 [Stand: 03.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/gastrointestinal-rf-ablation.html>.
74. McGoran JJ, Ragunath K. Endoscopic management of Barrett's esophagus: Western perspective of current status and future prospects. *Dig Endosc* 2021; 33(5):720–9. doi: 10.1111/den.13812.
75. Magee CG, Graham D, Gordon C, Dunn J, Penman I, Willert R et al. Radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus related neoplasia with the 360 Express catheter: initial experience from the United Kingdom and Ireland-preliminary results. *Surg Endosc* 2022; 36(1):598–606. doi: 10.1007/s00464-021-08325-0.

76. Belghazi K, Pouw RE, Sondermeijer C, Meijer SL, Schoon EJ, Koch AD et al. A single-step sizing and radiofrequency ablation catheter for circumferential ablation of Barrett's esophagus: Results of a pilot study. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(7):990–9. doi: 10.1177/2050640618768919.
77. Terheggen G, Schumacher B, Neuhaus H. Radiofrequenzablation mit dem HALO-System in der Behandlung des Barrett-Ösophagus. *Z Gastroenterol* 2012; 50(6):601–10. doi: 10.1055/s-0031-1299465.
78. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CMT, Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD et al. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and focal ablation using the HALO system. *Endoscopy* 2008; 40(5):370–9. doi: 10.1055/s-2007-995589.
79. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CMT, Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD et al. Stepwise circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: results of the first prospective series of 11 patients. *Endoscopy* 2008; 40(5):359–69. doi: 10.1055/s-2007-995567.
80. van Vilsteren FGI, Phoa KN, Alvarez Herrero L, Pouw RE, Sondermeijer CMT, van Lijnschoten I et al. Circumferential balloon-based radiofrequency ablation of Barrett's esophagus with dysplasia can be simplified, yet efficacy maintained, by omitting the cleaning phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(5):491-98.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.005.
81. Tan WK, Ragunath K, White JR, Santiago J, Fernandez-Sordo JO, Pana M et al. Standard versus simplified radiofrequency ablation protocol for Barrett's esophagus: comparative analysis of the whole treatment pathway. *Endosc Int Open* 2020; 8(2):E189-E195. doi: 10.1055/a-1005-6331.
82. Künzli HT, Schölvinck DW, Phoa KN, Schoon EJ, Houben MH, Bergman JJGHM et al. Simplified protocol for focal radiofrequency ablation using the HALO90 device: short-term efficacy and safety in patients with dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2015; 47(7):592–7. doi: 10.1055/s-0034-1391436.
83. Pouw RE, Künzli HT, Bisschops R, Sondermeijer CM, Koch AD, Didden P et al. Simplified versus standard regimen for focal radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's oesophagus: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3(8):566–74. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30157-2.
84. Jankowski JAZ, Caestecker J de, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *The Lancet* 2018; 392(10145):400–8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6.

85. Reed CC, Shaheen NJ. Management of Barrett Esophagus Following Radiofrequency Ablation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15(7):377–86.
86. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A, Abrams JA et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology* 2015; 149(3):567-76.e3; quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.013.
87. Godat S, Marx M, Caillol F, Robert M, Autret A, Bories E et al. Benefit of radiofrequency ablation after widespread endoscopic resection of neoplastic Barrett's esophagus in daily practice. *Ann Gastroenterol* 2022; 35(1):34–41. doi: 10.20524/aog.2021.0685.
88. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014; 46(1):6–12. doi: 10.1055/s-0033-1358813.
89. Klair JS, Zafar Y, Nagra N, Murali AR, Jayaraj M, Singh D et al. Outcomes of Radiofrequency Ablation versus Endoscopic Surveillance for Barrett's Esophagus with Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis* 2021; 39(6):561–8. doi: 10.1159/000514786.
90. Ventre S, Shahid H. Endoscopic therapies for Barrett's esophagus. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6:62. doi: 10.21037/tgh.2020.02.04.
91. Semlitsch T, Jeitler K, Schoefl R, Horvath K, Pignitter N, Harnoncourt F et al. A systematic review of the evidence for radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2010; 24(12):2935–43. doi: 10.1007/s00464-010-1087-x.
92. Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, Barr H, Stokes C, Haidry R et al. Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE). *Gastrointest Endosc* 2019; 89(4):680–9. doi: 10.1016/j.gie.2018.07.031.
93. Fujii-Lau LL, Cinnor B, Shaheen N, Gaddam S, Komanduri S, Muthusamy VR et al. Recurrence of intestinal metaplasia and early neoplasia after endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2017; 5(6):E430-E449. doi: 10.1055/s-0043-106578.
94. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, Li N, Lightdale CJ, Wolfsen HC et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. *Gastroenterology* 2017; 153(3):681-688.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.044.

95. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, Gorospe EC, Abrams JA, Falk GW et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* 2013; 145(1):79-86.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.008.
96. Vaccaro BJ, Gonzalez S, Poneros JM, Stevens PD, Capiak KM, Lightdale CJ et al. Detection of intestinal metaplasia after successful eradication of Barrett's Esophagus with radiofrequency ablation. *Dig Dis Sci* 2011; 56(7):1996–2000. doi: 10.1007/s10620-011-1680-4.
97. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, Qumseya A, Bain P, Sharma P et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(8):1086-1095.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.001.
98. Luigiano C, Iabichino G, Eusebi LH, Arena M, Consolo P, Morace C et al. Outcomes of Radiofrequency Ablation for Dysplastic Barrett's Esophagus: A Comprehensive Review. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016:4249510. doi: 10.1155/2016/4249510.
99. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
100. Qumseya BJ, David W, Wolfsen HC. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. *Clin Endosc* 2013; 46(1):30–7. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.30.
101. Kelty CJ, Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MWR. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12):1289–96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02277.x.
102. Ragunath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(7):750–8. doi: 10.1080/00365520510015737.
103. Wang KK, Lutzke L, Borkenhagen L, Westra W, Song MWK, Prasad G et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role? *Endoscopy* 2008; 40(12):1021–5. doi: 10.1055/s-0028-1103405.
104. Kolb JM, Shah S, Chahine A, Chang K, Samarasena JB. Hybrid argon plasma coagulation for Barrett's esophagus. *VideoGIE* 2021; 6(8):339–41. doi: 10.1016/j.vgie.2021.04.002.

105. Dulai GS, Jensen DM, Cortina G, Fontana L, Ippoliti A. Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2):232–40. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02576-3.
106. Manner H, May A, Miehlke S, Dertinger S, Wigginghaus B, Schimming W 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(8):1762–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00709.x.
107. Waxman I, Konda VJA. Mucosal ablation of Barrett esophagus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(7):393–401. doi: 10.1038/nrgastro.2009.90.
108. Dumot JA, Greenwald BD. Argon plasma coagulation, bipolar cautery, and cryotherapy: ABC's of ablative techniques. *Endoscopy* 2008; 40(12):1026–32. doi: 10.1055/s-0028-1103414.
109. Visrodia K, Zakko L, Singh S, Leggett CL, Iyer PG, Wang KK. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(6):1396-1404.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.02.021.
110. Thota PN, Arora Z, Dumot JA, Falk G, Benjamin T, Goldblum J et al. Cryotherapy and Radiofrequency Ablation for Eradication of Barrett's Esophagus with Dysplasia or Intramucosal Cancer. *Dig Dis Sci* 2018; 63(5):1311–9. doi: 10.1007/s10620-018-5009-4.
111. Kallam A, Alsop BR, Sharma P. Limitations of endoscopic ablation in Barrett's esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(4):487–96. doi: 10.1586/17474124.2015.976554.
112. Rouphael C, Anil Kumar M, Sanaka MR, Thota PN. Indications, contraindications and limitations of endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13:1756284820924209. doi: 10.1177/1756284820924209.
113. Komanduri S, Kahrilas PJ, Krishnan K, McGorisk T, Bidari K, Grande D et al. Recurrence of Barrett's Esophagus is Rare Following Endoscopic Eradication Therapy Coupled With Effective Reflux Control. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(4):556–66. doi: 10.1038/ajg.2017.13.
114. Trindade AJ, Inamdar S, Kothari S, Berkowitz J, McKinley M, Kaul V. Feasibility of liquid nitrogen cryotherapy after failed radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Dig Endosc* 2017; 29(6):680–5. doi: 10.1111/den.12869.

115. Raphael KL, Trindade AJ. Management of Barrett's esophagus with dysplasia refractory to radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol* 2020; 26(17):2030–9. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.2030.
116. Titi M, Overhiser A, Ulusarac O, Falk GW, Chak A, Wang K et al. Development of subsquamous high-grade dysplasia and adenocarcinoma after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012; 143(3):564-566.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.051.
117. Zeki SS, Haidry R, Justo-Rodriguez M, Lovat LB, Wright NA, McDonald SA. Squamous cell carcinoma after radiofrequency ablation for Barrett's dysplasia. *World J Gastroenterol* 2014; 20(15):4453–6. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4453.
118. Castela J, Serrano M, Ferro SM de, Pereira DV, Chaves P, Pereira AD. Buried Barrett's Esophagus with High-Grade Dysplasia after Radiofrequency Ablation. *Clin Endosc* 2019; 52(3):269–72. doi: 10.5946/ce.2018.124.
119. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(11):1899-908; quiz 1909. doi: 10.1038/ajg.2011.255.
120. Yang LS, Holt BA, Williams R, Norris R, Tsoi E, Cameron G et al. Endoscopic features of buried Barrett's mucosa. *Gastrointest Endosc* 2021; 94(1):14–21. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.031.
121. Basavappa M, Weinberg A, Huang Q, Mashimo H. Markers suggest reduced malignant potential of subsquamous intestinal metaplasia compared with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2014; 27(3):262–6. doi: 10.1111/dote.12087.
122. Sepesi B, Watson TJ, Zhou D, Polomsky M, Little VR, Jones CE et al. Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens. *J Am Coll Surg* 2010; 210(4):418–27. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.003.
123. Singh T, Sanaka MR, Thota PN. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal cancer: Where do we go from here? *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(9):165–74. doi: 10.4253/wjge.v10.i9.165.
124. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, Krishnadath KK et al. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(4):311–5. doi: 10.1097/MEG.0b013e328080ca90.

125. Desai M, Saligram S, Gupta N, Vennalaganti P, Bansal A, Choudhary A et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85(3):482-495.e4. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.022.
126. Guo H-M, Zhang X-Q, Chen M, Huang S-L, Zou X-P. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18):5540-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5540.
127. Pasricha S, Cotton C, Hathorn KE, Li N, Bulsiewicz WJ, Wolf WA et al. Effects of the Learning Curve on Efficacy of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2015; 149(4):890-6.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.012.
128. Dugalic P, Djuranovic S, Pavlovic-Markovic A, Dugalic V, Tomasevic R, Gluvic Z et al. Proton Pump Inhibitors and Radiofrequency Ablation for Treatment of Barrett's Esophagus. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20(11):975-87. doi: 10.2174/1389557519666191015203636.
129. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, Komanduri S, Muthusamy VR, Rothstein RI et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(11):1840-7.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.034.
130. Pasricha S, Li N, Bulsiewicz WJ, Rothstein RI, Infantolino A, Ertan A et al. Sex and race and/or ethnicity differences in patients undergoing radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: results from the U.S. RFA Registry. *Gastrointest Endosc* 2015; 82(2):276-84. doi: 10.1016/j.gie.2015.01.015.
131. Qumseya B, David W, McCrum M, Dong Y, Raimondo M, Woodward TA et al. Gender differences in remission of esophageal intestinal metaplasia after radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(3):369-74. doi: 10.1038/ajg.2013.454.
132. Tan WK, Rattan A, O'Donovan M, Nuckcheddy T, Alias B, Sujendran V et al. Comparative outcomes of radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with different baseline histology. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(5):662-8. doi: 10.1177/2050640617752183.
133. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 92(3):569-74. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.3756.
134. Bowman CJ, Zhang R, Balitzer D, Wang D, Rabinovitch PS, Kővári BP et al. Persistent or recurrent Barrett's neoplasia after an endoscopic therapy session is associated with DNA content abnormality and can be detected by DNA flow cytometric analysis of paraffin-embedded tissue. *Mod Pathol* 2021; 34(10):1889-900. doi: 10.1038/s41379-021-00832-8.

135. Levink IJM, Tearney GJ, Erler NS, Wolfsen HC, Siersema PD, Wallace MB. Barrett's Epithelial Thickness, Assessed by Volumetric Laser Endomicroscopy, Is Associated With Response to Radiofrequency Ablation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(6):1160-1169.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.023.
136. Leedham SJ, Preston SL, McDonald SAC, Elia G, Bhandari P, Poller D et al. Individual crypt genetic heterogeneity and the origin of metaplastic glandular epithelium in human Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57(8):1041-8. doi: 10.1136/gut.2007.143339.
137. Dvorak K, Ramsey L, Payne CM, Sampliner R, Fass R, Bernstein H et al. Abnormal expression of biomarkers in incompletely ablated Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2006; 244(6):1031-6. doi: 10.1097/01.sla.0000224913.19922.7e.
138. Swager A-F, Boerwinkel DF, Bruin DM de, Faber DJ, van Leeuwen TG, Weusten BL et al. Detection of buried Barrett's glands after radiofrequency ablation with volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(1):80-8. doi: 10.1016/j.gie.2015.05.028.
139. Levink IJM, Wolfsen HC, Siersema PD, Wallace MB, Tearney GJ. Measuring Barrett's Epithelial Thickness with Volumetric Laser Endomicroscopy as a Biomarker to Guide Treatment. *Dig Dis Sci* 2019; 64(6):1579-87. doi: 10.1007/s10620-018-5453-1.
140. Rodriguez MAC, Moura DTH de, Ribeiro IB, Bernardo WM, Morita FHA, Marques SB et al. Volumetric laser endomicroscopy and optical coherence tomography in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019; 7(9):E1078-E1091. doi: 10.1055/a-0965-6487.