

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ. ЧАСТЬ 2

Моргошия Т.Ш.\*, Коханенко Н.Ю., Тер-Ованесов М.Д., Сыроежин Н.А.

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_2\_82

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

**Резюме.** Во второй части работы анализируются технологические достижения в эндоскопической хирургии, которые радикально изменили лечение диспластических и ранних онкологических заболеваний с агрессивного на органосохраняющее эндоскопическое лечение. Показан мультимодальный подход к лечению, сочетающий эндоскопическую резекцию видимых и / или выступающих очагов поражения с абляционными методами для ранних форм поражения слизистой при пищеводе Барретта, с последующим длительным наблюдением, что улучшает результаты лечения данной нозологической формы. Безопасным и эффективным эндоскопическим лечением может быть как получение ткани, как при эндоскопической резекции слизистой оболочки с эндоскопической субмукозной диссекцией, так и абляция ткани, как при фотодинамической терапии, радиочастотной стимуляции и криотерапии. Показано, что на сегодняшний день лечение пациентов с пищеводом Барретта складывается из двух основных моментов: 1. Устранение признаков и проявлений ГЭРБ; 2. Лечение дисплазии высокой степени и снижение риска развития аденокарциномы пищевода. Отмечено, что совместное принятие решений между пациентом и врачом имеет важное значение при рассмотрении вопроса о лечении дисплазии и пищевода Барретта.

**Ключевые слова:** пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома пищевода, эндоскопия, лечение дисплазии, хирургическое лечение.

### Лечение

Целью лечения данной патологии является купирование симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и снижение риска малигнизации [48]. Накопленный опыт меняет концепцию лечения: от консервативного лечения в сторону активной хирургической тактики. Для устранения рефлюкса как этиологического фактора производят антирефлюксные хирургические вмешательства. Эрадикация метаплазированной слизистой осуществляется путем эндоскопической деструкции. Относительно показаний к абляции метаплазированной слизистой на сегодняшний день не существует единого подхода. Однако применяемый в последние годы метод радиочастотной абляции (РЧА) принципиально отличается от других абляционных методик по безопасности [49] (Рис. 4). В связи с этим радикальное лечение становится целесообразным для более обширной группы пациентов, и результаты применения метода требуют дополнительного анализа и изучения.

На сегодняшний день лечение пациентов с ПБ складывается из двух основных моментов: 1. Устранение признаков и проявлений ГЭРБ; 2. Лечение дисплазии

### ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: MODERN VIEWS. PART 2

Morghoshia T.Sh.\*, Kohanenko N.Yu., Ter-Ovanesov M.D., Syroezhin N.A.  
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

**Abstract.** In the second part of the work, technological advances in endoscopic surgery are analyzed, which radically changed the treatment of dysplastic and early oncological diseases from aggressive to organ-preserving endoscopic treatment. A multimodal approach to treatment is shown, combining endoscopic resection of visible and/or protruding lesions with ablative methods for early forms of mucosal lesions in Barrett's esophagus, followed by long-term follow-up, which improves the results of treatment of this nosological form. Safe and effective endoscopic treatment can be both tissue extraction, as with endoscopic resection of the mucous membrane with endoscopic submucosal dissection, and tissue ablation, as with photodynamic therapy, radiofrequency stimulation and cryotherapy. It is shown that today the treatment of patients with Barrett's esophagus consists of two main points: 1. Elimination of signs and manifestations of GERD; 2. Treatment of high-grade dysplasia and reduction of the risk of esophageal adenocarcinoma. It is noted that joint decision-making between the patient and the doctor is important when considering the treatment of dysplasia and Barrett's esophagus.

**Keywords:** Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma, endoscopy, dysplasia treatment, surgical treatment.

высокой степени и снижение риска развития аденокарциномы пищевода.

В мировой литературе общепринятыми подходами в лечении ПБ являются: изменение образа жизни и специфические антирефлюксные мероприятия — прекращение курения, злоупотребления крепким алкоголем, исключение перекусов перед сном, переедания, исключение продуктов, которые могут раздражать слизистую оболочку пищевода (жиры, шоколад, кофе, напитки типа кока-кола,

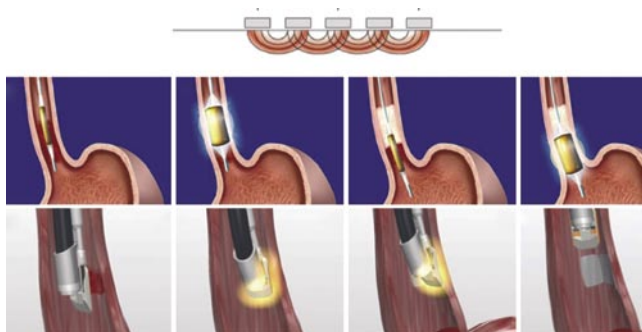


Рис. 4. РЧА при пищеводе Барретта.

\* e-mail: temom1972@mail.ru

лук, чеснок, алкоголь и др.), а у пациентов с выраженным ожирением — снижение массы тела. Головной конец кровати следует поднимать на 15–20 см.

Основные задачи при лечении ПБ:

- лечение эрозивного эзофагита;
- коррекция стриктур пищевода при их наличии;
- профилактика осложнений;
- раннее выявление и лечение дисплазии пищевода.

Последнее положение разделяет пациентов на подгруппы без признаков и с признаками дисплазии, что определяет тактику диагностики, скрининга и возможного лечения, спектр которого широк и состоит из медикаментозной антисекреторной коррекции, выполнения малоинвазивных лапароскопических антирефлюксных хирургических вмешательств, субтотальных резекций пищевода.

Важно подчеркнуть, что в течение последних лет в лечении ГЭРБ доминировали два основных конкурирующих направления:

- выполнение максимального подавления кислотной функции желудка путем применения препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопризол, лосек, лансопризол и др.) в сочетании с  $H_2$ -блокаторами;
- выполнение антирефлюксных хирургических вмешательств. Широкому внедрению последних способствовало бурное развитие миниинвазивных эндовидеохирургических методик выполнения различных видов фундопликаций.

### Медикаментозное лечение

Известно, что после внедрения препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможности консервативной терапии значительно возросли, что позволило уменьшить некоторые ограничения в рационе и образе жизни пациентов с ГЭРБ. Исследования показали, что при сочетании приема препаратов ИПП и несложных физиологических приемов (подъем головного конца кровати на 40–45°, снижение употребления жиров, уменьшение курения и вертикальное положение в течение дня, по крайней мере, 3 часов после еды) значительно уменьшают частоту и объем рефлюкс-эзофагита. Применение именно ингибиторов протонной помпы рекомендуется потому, что с помощью блокаторов  $H_2$ -рецепторов не удается достичь положительного эффекта при ГЭРБ II–IV стадий. Лечение пациентов с ПБ, представляющим одну из наиболее выраженных форм ГЭРБ, требует применения высоких доз блокаторов  $H_2$ -рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин), но даже при этом успех достигался крайне редко. Пациентов, рефрактерных к высоким дозам  $H_2$ -блокаторов, можно успешно лечить ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол). Лечение ингибиторами протонной помпы должно быть длительным и непрерывным. Прерывание лечения приводит к быстрому рецидиву заболевания и развитию осложнений.

На сегодняшний день принято считать, что препараты ИПП являются терапией первой линии при длинном сегменте ПБ без признаков дисплазии [50]. Вместе с тем при коротком ПБ возможно проведение терапии лишь  $H_2$ -блокаторами, т. к. в этих случаях рефлюкс-эзофагит не столь выражен.

Одним из ключевых моментов является сочетание инфекции *H. Pylori* и рефлюкс-эзофагита. На сегодняшний день считается достаточно обоснованной концепция повышенного риска развития атрофического гастрита и рака желудка при наличии *H. Pylori* инфекции [51]. В то же время известно, что наличие этого возбудителя не связано с поражением нормальной слизистой пищевода и развитием атрофии, метаплазии или рака. Согласно данным Kuipers E.J. et al. (1996) [52] у пациентов при наличии обоих факторов при проведении терапии омепразолом значительно возрастает риск развития атрофического гастрита и рака желудка. В то же время без подавления кислотопродукции, но при выполнении фундопликации отмечается положительная динамика в пищеводе без сопутствующих нарушений в слизистой желудка. Автор делает вывод, что при консервативном лечении с применением препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП) необходимо проводить эффективную эрадикацию *H. Pylori*.

При неэффективности медикаментозной терапии, а также выявлении диспластических изменений слизистой оболочки возможно успешное применение хирургических и эндоскопических методов лечения.

### Хирургическое лечение ПБ

Следует подчеркнуть, что хирургическое лечение ПБ в целом соответствует таковому при ГЭРБ до того момента, пока не выявляются тяжелая дисплазия или рак. Выполнение антирефлюксной операции восстанавливает функцию нижнего пищеводного сфинктера и снижает либо полностью исключает заброс желудочного и дуоденального содержимого в пищевод. Выбор метода фундопликации зависит от характера изменений, состояния нижнего пищеводного сфинктера, индекса пищеводного рефлюкса и технических предпочтений различных хирургов, однако наиболее часто выполняется фундопликация по Ниссену (Nissen procedure). При укорочении пищевода возможно выполнение эзофаго-гастропластики по Коллису с фундопликацией по Ниссену-Розетти и Тупе (Рис. 5). Этапы вмешательства: хирургический доступ; мобилизация левой доли печени; обнажение дистального отдела пищевода; скелетизация проксимальной части большой кривизны желудка; смещение дна желудка; сшивание манжетки из дна и подтверждение ширины манжетки указательным и большим пальцами хирурга. По мнению некоторых исследователей, выполнение операции Коллиса-Ниссена патогенетически более оправданно и целесообразно, т.к. несет лучшие результаты во всех случаях [53]. В настоящее время наиболее активно развивается малоинвазивный хирургический подход к выпол-



Рис. 5. Эзофаго-гастропластика по Коллису с фундопликацией по Ниссену-Розетти и Тупе.

нению антирефлюксных манипуляций. Основным преимуществом выполнения таких вмешательств является относительно низкая частота осложнений и летальности (0,1–0,2%), в сочетании с ранней активизацией пациентов, укорочением нахождения в клинике (2–3 суток) и ранним наступлением трудоспособности (10–14 суток). Согласно данным различных авторов, результаты хирургического лечения ПБ несколько превосходят консервативную терапию [54; 55]. Причем хирургическая коррекция лучше контролирует не только количество и кратность эпизодов рефлюкса, но и снижает выраженность эзофагита и даже влияет на метаплазию. Подчеркнем, что особенно эффективна активная хирургическая тактика при наличии осложнений пищевода Барретта в виде развития стриктур и язв пищевода, когда консервативная терапия мало- или неэффективна. Безопасным и эффективным эндоскопическим лечением может быть резекция слизистой оболочки и субмукозная диссекция. Абляция ткани выполняется, как при фотодинамической терапии, так и при радиочастотной стимуляции и криотерапии.

Так, по мнению De Meester и соавторов (1986) [56], фундопликация по Ниссену была эффективна в 91% случаев на протяжении в среднем 10 лет, тогда как при применении ИПП такой результат не описан вообще. Подобный вывод через 10 лет сделал А. Ortiz и соавторы (1996) [57] при сравнении применения омепразола и лапароскопической фундопликации. В другом солидном проспективном исследовании, включавшем Шведский популяционный регистр [58] (всего включено 32 274 пациента), при длительном сроке наблюдения до 32 лет риск развития аденокарциномы в группе консервативного лечения составлял 6,3 (95% интервал достоверности от 4,5 до 8,7), тогда как в хирургической группе (n = 6406), он был выше — 14,1 (95% интервал достоверности от 8,0 до 22,8). Следует отметить, что согласно данным McDonald и соавторов (1996) [59] (клиника Мэйо) при длительном наблюдении за больными с ПБ после выполнения фундопликации аденокарцинома развивалась в срок до 39 месяцев, тогда

как после этого срока такого осложнения не отмечено. Автор делает вывод, что хирургическое лечение носит протективный характер и эффективно лишь в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов без признаков дисплазии, тогда как в группе с наличием дисплазии уже может быть occultный или скрытый рак.

На сегодняшний день общепризнанным является положение, что дисплазия не является маркером наличия аденокарциномы пищевода, однако сама может трансформироваться в нее с течением времени. Вместе с тем, около 30–40% пациентов с тяжелой дисплазией, к сожалению, уже имеют преинвазивную или инвазивную карциному на момент постановки диагноза [60]. Поэтому некоторые исследователи настаивают на проведении широкой мультилокусной биопсии не только с морфологическим, но и с цитометрическим и генетическим исследованием биоматериала. Данные этих исследований имеют крайне высокое прогностическое значение при выделении случаев наиболее высокого риска последующего развития аденокарциномы. Современная концепция терапии злокачественных новообразований предъявляет серьезные требования не только к онкологической эффективности проводимого лечения, но и к улучшению функциональных результатов, обуславливающих качество жизни пациентов [61]. Несмотря на данные дополнительных исследований, большинство клиницистов рассматривают тяжелую дисплазию как показание для радикального хирургического лечения в объеме субтотальной резекции пищевода. При выполнении резекции пищевода необходимо учитывать, что даже в случаях наличия скрытой опухоли, не обнаруженной при ФЭГДС, морфологически может быть выявлена местнораспространенная аденокарцинома, прорастающая стенку пищевода с метастазами в лимфатические узлы. Эти факторы должны определять то, что вмешательства, выполняемые по поводу тяжелой дисплазии, должны производиться с учетом онкологических принципов оперирования:

- вмешательства выполняются трансторакально,
- осуществляется субтотальная резекция пищевода,
- выполняется адекватный объем лимфодиссекции (с учетом локализации в n/3 пищевода достаточным является расширенная двухзональная лимфодиссекция 2F en blok).

Таким образом, для полного удаления, то есть эрадикации, всего метаплазированного эпителия пищевода Баррета в настоящее время широко применяются различные методики эндоскопической абляции. Эрадикация всего метаплазированного эпителия необходима в случаях высокого риска развития аденокарциномы пищевода. Это случаи с дисплазией высокой степени или внутрислизистым раком без эндоскопически видимых патологических участков, верифицированных по результатам рандомизированной четырехквadrантной биопсии. Выбор методики абляции для эндоскопического лечения

возможен только после тщательного исследования зоны метаплазии в условиях специализированного экспертного центра с помощью современных эндоскопических методик, таких как увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, и подтверждения отсутствия видимых патологических участков. К тому же, после проведения эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) с патологическим участком у 20% пациентов развиваются метахронные образования в сегменте метаплазии в последующие 2 года [62]. А как показывают исследования, при ЭРС по поводу раннего рака в 80% случаев у этих пациентов уже имеется дисплазия средней или высокой степени в других участках метаплазированного эпителия [63]. Поэтому эндоскопическая абляция сегмента метаплазии показана пациентам после эндоскопической резекции раннего рака пищевода Барретта, поскольку это позволяет значительно снизить риск развития метахронного рака в других участках метаплазированного эпителия [64].

При выявлении тяжелой дисплазии слизистой и наличии генетически обусловленного риска развития аденокарциномы методом выбора в лечении является субтотальная резекция пищевода. Исключение составляют пожилые пациенты с выраженной сопутствующей патологией при противопоказаниях к хирургическому лечению [65]. В таких случаях оптимальным является выполнение консервативной абляции пораженных участков, в первую очередь путем проведения фотодинамической терапии (ФДТ). Подобная тактика должна стандартизировать терапевтические подходы, улучшить качество жизни, а главное отдаленные результаты лечения данной патологии.

В настоящее время криотерапия выглядит многообещающей, с хорошим профилем эффективности и безопасности. Однако необходимы более крупные исследования и долгосрочные данные о переносимости лечения.

На сегодняшний день и в тактике хирургического лечения ранних форм рака пищевода происходит кардинальное изменение подходов, что определяется широким внедрением малоинвазивных вариантов оперативных вмешательств в хирургическую практику. Стратегически такой подход определяется, с одной стороны, достаточно пессимистическими результатами хирургического лечения рака пищевода, за исключением ранних форм, транслирующихся в показатели 5-л.в. на уровне 15–25% [66–68], а с другой стороны — в высоких показателях послеоперационных осложнений и летальности. В настоящее время показатели послеоперационных осложнений после открытых операций находятся на уровне 45–65% с высокой частотой несостоятельности пищеводных анастомозов (на уровне 6,5–11,5%) и высокими показателями послеоперационной летальности (от 8–23%) [69–71]. Эти данные, в свою очередь, активно используются сторонниками консервативной терапии РП, настаивающими на возможности применения локальных методов

— радиочастотной абляции или фотодинамической терапии в лечении ранних форм РП.

Среди малоинвазивных методов лечения могут применяться как гибридные, так и полностью малоинвазивные вмешательства с выполнением как операций с внутригрудными анастомозами (типа Ivor Lewis), так и с трех-зональными вмешательствами с анастомозом на шее (McKeown-Nakayama) [72–74]. Для ранних, неинвазивных форм рака пищевода, с низким потенциалом лимфогенного метастазирования, такие операции оправданы с позиций низкой травматичности, ранней активизации пациентов с проведением программы ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) и сопоставимости отдаленных результатов [75–77]. Однако уже начиная с уровня инвазии подслизистого слоя вопрос об онкологической адекватности малоинвазивных вмешательств остается открытым, т.к. в условиях крайне высокого метастатического потенциала рака пищевода (при pT1sm частота лимфогенных метастазов может составлять 30–40%) и вариабельности метастазирования их онкологическая радикальность не доказана данными проспективных рандомизированных исследований, что, на сегодняшний день, является обязательным! [77].

Таким образом, эндоскопическая терапия представляется безопасной и эффективной для лечения ПБ с дисплазией. Эрадикация рекомендуется для лечения и профилактики метахронных и синхронных поражений. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долговременной стойкости эндоскопической терапии, выявления и лечения скрытого пищевода Барретта и определения стратегии оперативного лечения у пациентов с недиспластическим ПБ. Лечение данной патологии является динамичным процессом и будет продолжать развиваться по мере того, как мы будем продвигаться вперед в нашем понимании развития дисплазии и рака при ПБ, генетики данного процесса, идентификации молекулярных маркеров или менее дорогостоящих методов скрининга и наблюдения за раком пищевода, дисплазией и разрабатывать более безопасные методы лечения, которые эффективно устранят патологию и необходимость в длительном лечении. Лечение таких пациентов требует междисциплинарного подхода в сотрудничестве с экспертами-эндоскопистами, хирургами, онкологами и патологами. На наш взгляд необходимо четкое понимание биологии ПБ — риска опухолевой прогрессии, соответствующего скрининга и наблюдения. Отбор пациентов, доступность различных современных эндоскопических методов абляции, определения их преимуществ, профиля риска для больных — поможет в перспективе успешному эндоскопическому и/или хирургическому лечению пищевода Барретта.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

## ЛИТЕРАТУРА (ЧАСТЬ 2)/REFERENCES (PART 2)

48. Williamson JML, Almond LM, Shepherd NA, Barr H. Current management of Barrett's oesophagus. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012; 73: 271-277.
49. Brown J, Alsop B, Gupta N, Buckles DC, Olyae MS, Vennalaganti P, et al. Effectiveness of focal vs. balloon radiofrequency ablation devices in the treatment of Barrett's esophagus. *United European Gastroenterology J*. 2015; 4(2): 236-241.
50. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(9): 984-91.
51. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63(8): 1229-37.
52. Kuipers EJ, Lundell L, Klippenberg-Knoll EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or ranitidine. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1018-1022.
53. McEntee GP, Stuart RC, Byrne PJ, et al. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. *Gullet*. 1991; 1: 169-172.
54. Haidry R, Dunn J, Butt M, Burnell MG, Gupta A, Green S, et al. Radiofrequency Ablation and Endoscopic Mucosal Resection for Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology*. 2013; 145(1): 87-95.
55. Clermont M, Falk G. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig. Dis. Sci*. 2018; 63(8): 2122-2128.
56. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease—evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg*. 1986; 204: 9-20.
57. Ortiz A, Dehard M, Parrilla P, et al: Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long-term results of a prospective study. *Br J Surg*. 1996; 83: 276-278.
58. Ye W, Chow WH, Lasergren Yin L, Nyrn O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1286-1293.
59. McDonald ML, Trastek VF, Alien MS, et al Barrett's esophagus: Does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111: 1135-1140.
60. Spechler SJ. Barrett's Esophagus. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346(11): 836-842.
61. Моргошия Т.Ш. Сравнительная оценка хирургических вмешательств при раке дистального отдела желудка // Вестник хирургии. — 2006. — №165(2). — С.20-22. [Morgoshiya TSH. Sravnitel'naya ocenka hirurgicheskikh vmeshatel'stv pri rake distal'nogo otdela zheludka. *Vestnik hirurgii*. 2006; 165; 2: 20-22. (In Russ).]
62. Pech O, Behrens A, May A. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut*. 2008; 57: 1200-1206.
63. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 23-29.
64. Manner H, Rabenstein T, Pech O. Ablation of remaining Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study on argon plasma coagulation versus surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014; 46: 6-12.
65. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С., Дыхно А.Ю., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // Практическая онкология. — 2003. — №4(2). — С.109-119. [Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Stilidi IS, Dyhno AYU, Poddubnyj BK, Kuvshinov YUP. Pishchevod Barretta: ot teoreticheskikh osnov k prakticheskim rekomendaciyam. *Prakticheskaya onkologiya*. 2003; 4(2): 109-119. (In Russ).]
66. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2241-2252.
67. Pennathur A, Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. *Ann Thorac Surg*. 2014; 85: 751-756.
68. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87:1048-1054. Discussion: 1054-1055.
69. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002; 346:1128-1137.
70. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D et al. Benchmarking Complications associated with esophagectomy. *Ann Surg*. 2019; 269: 291-296.
71. Markar S, Gronnier C et al. Patterns of postoperative mortality after esophageal cancer resection according to center volume: results from a large European Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 2615-2623.
72. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003; 238: 486-494. Discussion: 494-495.
73. Luketich JD, Pennathur A, Catalano PJ, et al. Results of a phase II multicenter study of MIE (Eastern Cooperative Oncology Group Study E2202). *J Clin Oncol*. 2012; 27.
74. Nafteux Ph, Depypere L, Veer H, Coosemans W, Letut T. Principles of esophageal cancer surgery, including surgical approaches and optimal node dissection (2- vs 3-field). *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017; 6: 152-158.
75. Maas KW, Cuesta MA, van Brge Henegouwen et al. Quality of life and late complications after minimally invasive compared to open esophagectomy: results of a randomized trial. *World Journ Surg*. 2015; 39: 1986-1993.
76. Low DE, Allum W, De Manzoni G, et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced recovery after surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg*. 2019; 43: 299-330.
77. Klevebro F, Boshier PR, Low DE. Application of standardized hemodynamic protocols within enhanced recovery after surgery programs to improve outcomes associated with anastomotic leak and conduit necrosis in patients undergoing esophagectomy. *Journal of Thoracic Disease* 2019; 11: 692-701.