

Diagnos, behandling, risk och kontroll vid Barretts esofagus

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) karakteriseras av en ökad mängd magsaft som regurgiterar till esofagus och har en frätande effekt på slemhinnan med symtom som halsbränna, sura uppstötningar och lägesberoende/ansträngningsutlöst bröstsmärta. Den tillhörande inflammationen i matstrupens flerskiktade skivepitel (esofagit) kan oftast, men inte alltid, ses makroskopiskt vid gastroskopi, men påvisas mikroskopiskt i form av karakteristiska förändringar [1]. GERD är vanlig hos den vuxna befolkningen i västvärlden, och incidensen tycks öka. Detta innebär att många individer lider av hög symtombörda och nedsatt livskvalitet, vilket kan kopplas till betydande kostnader och socioekonomiska konsekvenser [2-6].

En tydlig och allvarlig manifestation av GERD är uppkomsten av esofageal skada i form av esofagit och körtelomvandlad slemhinna (metaplasi) och/eller peptisk striktur (i dag mycket ovanligt). Den körtelomvandlade slemhinnan, som ursprungligen alltid kallades Barretts esofagus, får stor klinisk betydelse när intestinal metaplasi uppstår. Detta ger förutsättningar för fortsatt cellomvandling (dysplasiutveckling), som i förlängningen kan leda till körtelcancer (adenokarcinom) i esofagus (EAC). EAC är en aggressiv form av cancer vars incidens ökar i vår del av världen [2, 7-9].

Denna artikel beskriver uppkomsten av det metaplastiska körtelepitelet och dess progress till dysplasi och cancer samt ger rekommendationer om hur viktiga signaler om framtida risker kan fångas upp, hanteras och förebyggas.

Definition, diagnos och prevalens

Barretts esofagus ska alltid misstänkas om man vid endoskopi ser körtelslemhinna som sträcker sig minst 1 cm proximalt om den anatomiska gastroesofageala övergången (gastroesophageal junction, GEJ). Diagnostisering kräver multipla biopsier från körtelslemhinnesegmentet för att dels dokumentera och karakterisera det metaplastiska epitelet, dels upptäcka eventuella dysplastiska körtelförändringar. Den körtelomvandlade slemhinnan kan indelas i 3 former: intestinal typ, gastrisk typ och blandform. Karakteristiskt för intestinal typ är förekomsten av bägarceller med mucinnehåll (färgas med hematoxylin-eosin/alcianblått, pH 2,5; se Figur 1).

Förekomst av intestinal metaplasi (specialized intestinal metaplasia) är numera en förutsättning för diagnosen i de flesta länder, inklusive Sverige [11-15]. Riskfaktorer för att utveckla Barretts esofagus hos patienter med GERD är hög ålder, fetma, manlig kön, kaukasisk etnicitet, rökning och familjehistoria av Barretts esofagus och/eller EAC [16, 17].

Prevalensen av Barretts esofagus varierar mellan olika delar av världen och har rapporterats ligga runt 10 procent i västliga och <5 procent i östliga länder [2-5].

Anders Thorell, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus, Karolinska institutet; kirurg- och anestesikliniken, Ersta sjukhus, Stockholm

Olga Bednarska, med dr, överläkare, mag-tarmkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Martin Jeremiasen, med dr, överläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus Lund

Nima Mottacki, överläkare, sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Lars Lundell, professor emeritus, avdelningen för kirurgi och onkologi, Clintec, Karolinska institutet, Stockholm
● lars.lundell@ki.se

På samma sätt finns en nord-sydlig gradient med dominans i norr. Ju striktare kriterier som använts, exempelvis Pragklassifikationen [10] för endoskopisk diagnos (Figur 2) och Seattleprotokollet [18] för histopatologisk diagnos (se nedan), desto lägre prevalenssiffror registreras. Av allt att döma är den verkliga prevalensen fortfarande relativt oklar.

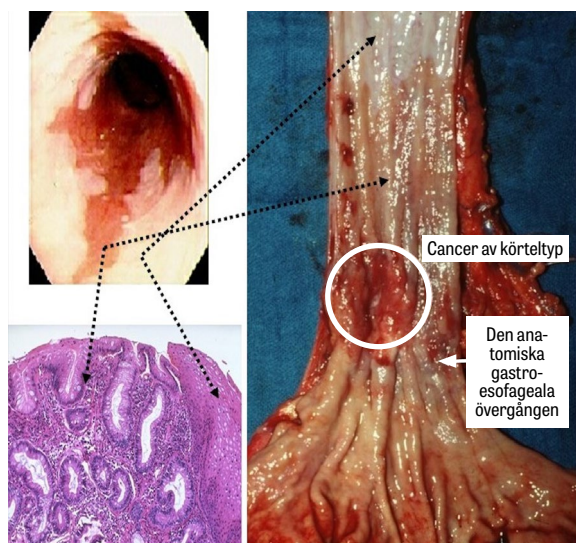
Är det då rimligt att med screening aktivt leta efter Barretts esofagus hos patienter med GERD? Svaret har hittills varit »nej« på grund av ett flertal faktorer, exempelvis graden av obehag och invasivitet hos den traditionella och enda allmänt tillgängliga diagnostiska metoden, gastroskopi. En framtida diagnostisk teknik för screening kan vara Cytosponge [19]. Det är en svampliknande borste innesluten i en gelatinkapsel och fäst i en tråd som sväljs och vecklas ut i magsäcken. Borsten dras upp genom matstrupen, varefter celler tas från borsten och undersöks mikroskopiskt.

Uppkomstmekanismer

Studier av den genetiska uppsättningen hos patienter med GERD tyder på att patienter med Barretts eso-

HUVUDBUDSKAP

- Barretts esofagus innebär metaplastiskt körtelepitel proximalt om den gastroesofageala övergången med samtidig intestinal metaplasi.
- Risken för att få körtelcancer (EAC) vid Barretts esofagus är ca 0,1-0,5 procent/år och relateras till längden av segmentet samt ökar 10 gånger vid förekomsten av lågradig dysplasi.
- Vid upptäckt av Barretts esofagus ska systematisk biopsitagning göras. Patienter med eller utan tydliga symtom på GERD (gastroesofageal refluxsjukdom) behandlas med en adekvat dos protonpumpshämmare (PPI).
- Risken för utveckling av höggradig dysplasi/EAC hos patienter som behandlas med PPI eller genomgått antirefluxoperation är sannolikt minskad.
- Vid Barretts esofagus utan dysplasi rekommenderas följande: vid kort utbredning (1-3 cm) utförs kontrollgastroskopi var 5:e år, vid lång utbredning (>3-10 cm) utförs kontrollgastroskopi var 3:e år och vid utbredning >10 cm remitteras patienten till specialistcentrum för uppföljning. Hänsyn ska alltid tas till individuella faktorer vid val av uppföljningsstrategi.
- Vid lågradig dysplasi ska slemhinnan eradikeras på ett specialistcentrum.
- Alla lesioner inom Barretts esofagus ska resekeras endoskopiskt.
- Endoskopisk behandling är överlägsen konventionell kirurgi [48].

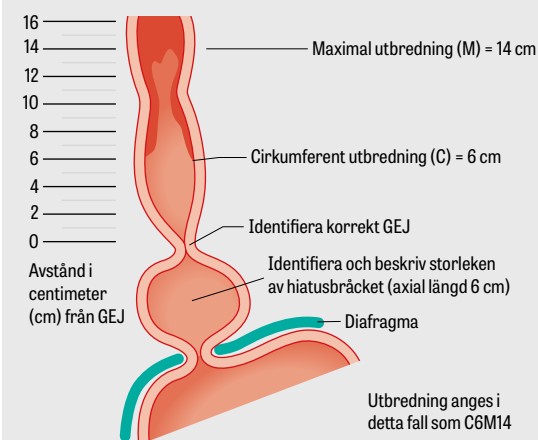


Figur 1. Endoskopisk, makroskopisk och mikroskopisk bild av normalt ljus skivepitel i esofagus. Det laxrosafärgade körtelepiteliet med histologiskt påvisbara ljusa bågceller samt centralt i operationspreparatet en cancer av körteltyp.

fagus har en ärftlig benägenhet för utveckling av intestinal metaplasi [20]. I de allra flesta fall utvecklas körtelmetaplasi som ett svar på kronisk vävnadsskada orsakad av reflux från magsäcken. Förmodligen är den Barrett-omvandlade slemhinnans metaplastiska celler mer resistent mot fortsatt refluxinducerad skada än de nativa skivepitelcellerna och kan ses som ett sätt för organet/slemhinnan att skydda sig [21]. En sådan minskad känslighet kan resultera i att patienter med Barretts esofagus i större utsträckning tolererar pågående patologisk reflux och därför inte söker läkarvård och behandling. Patienter med Barretts esofagus, och framför allt de med en långsegmentvariant (>3 cm), karakteriseras av att de har mer reflux än vad som vanligen ses hos patienter med GERD och att denna reflux är jämnt fördelad över dygnets alla timmar. Andra faktorer, som innehåll av duodenala komponenter (galla och pankreassaft) i refluxvätskan, lägre viltryck i nedre esofagussfinktern, minskad motilitet i matstrupen och större hiatusbräck, bidrar också till sjukdomens svårighetsgrad och ställer krav på behandlingen. Rollen som *Helicobacter pylori* spelar i patogenesen är intressant eftersom det föreligger ett omvänt förhållande mellan prevelansen av Barretts esofagus och *Helicobacter pylori* samt mellan EAC och *Helicobacter pylori* på populationsnivå [22,23]. Det har spekulerats om att den atrofi av ventrikelslemhinnan som infektionen medför minskar refluxen av skadligt material från magsäcken.

Refluxatet består av olika delar magsyra, galla, pepsin, födoämnen och bakterier (mikrobiota). Mekanismerna genom vilka syra leder till slemhinneskada är tämligen väl kända. Gallsyrors betydelse för vävnadsskadan är däremot mer oklar, då deras förmåga att genomtränga cellmembranen kräver protonering [23]. Detta betyder att de blir cytotoxiska först i närvaro av syra. Dessa observationer kan förklara sambandet mellan gallsyrakoncentrationen i refluxatet och svårighetsgraden av refluxsymtomen och tillhörande

FIGUR 2. Beskrivning av den endoskopiska kartläggningen av Barretts esofagus C6M14, enligt Pragklassifikationen



► Observera skillnaden mellan den anatomiska övergången mellan matstrupe och magsäck (gastroesofageala övergången, GEJ) samt avgränsningen mellan hiatusbräcket och den övriga magsäcken. Modifierad figur från Sharma et al [10].

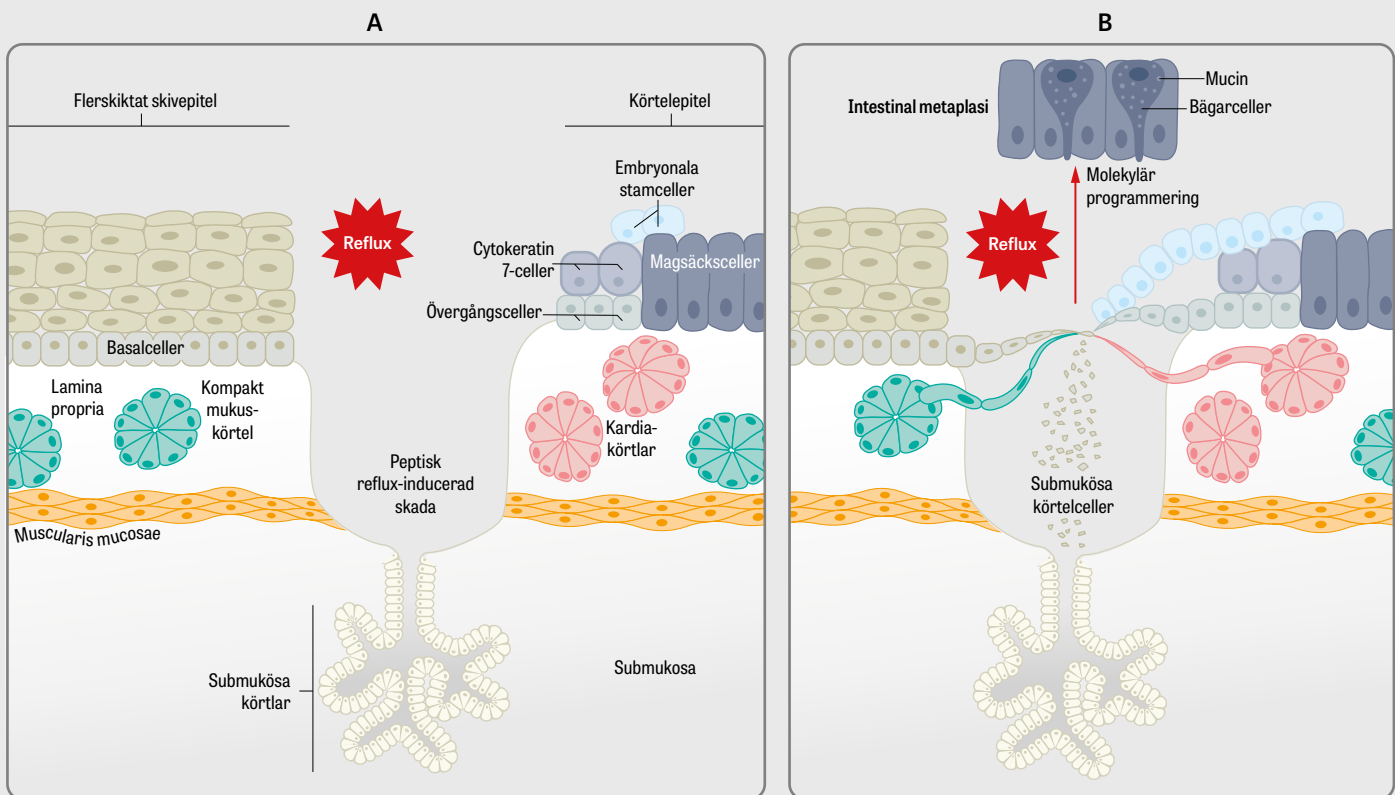
vävnadsskada (esofagit). På samma sätt har det spekulerats om huruvida detta förhållande är förklaringen till den gynnsamma terapeutiska effekten av enbart syrahämning också hos patienter med Barretts esofagus.

Den vävnadsskada i esofagus som ses hos patienter med GERD åtföljs dels av en inflammatorisk reaktion i vävnaden, dels av en proliferativ vävnadsreaktion, som kan tolkas som en form av läkningsprocess. Därvid stimuleras olika populationer av stamceller, vilket sker på både skivepitel- och körtelpitelsidorna av den refluxinducerade skadan (Figur 3A). Körtelcellerna har en konkurrensfördel gentemot skivepitellets motsvarigheter, vilket leder till en utveckling och utbredning av framför allt körtelpitel (Figur 3B). Fortsatt obehandlad reflux kan då orsaka en molekylär omprogrammering av dessa prolifererande stamceller (sannolikt de så kallade kardiakörtlarna), vilket har föreslagits vara ursprunget till intestinal metaplasi [20,22].

Prevention och riskminimering

Det är viktigt att hålla i minnet att kardiovaskulär sjukdom är den absolut största hälsorisen för patienter med Barretts esofagus, inte EAC [24]. Kardiovaskulär prevention är således en prioriterad handläggningsstrategi, men det är viktigt att i den kliniska handläggningen av GERD också väga in möjliga långsiktiga preventiva åtgärder för att motverka uppkomst av Barretts esofagus och på sikt även EAC. Från ett patofysiologiskt perspektiv uppstår frågan hur vanligt det är att Barretts esofagus utvecklas om patologisk reflux inte handläggs på ett optimalt sätt. Vissa kirurgiska ingrepp på esofagus, exempelvis esofagusresektion och rekonstruktion med ventrikeltub, resulterar i en kraftfull reflux till den kvarvarande normala delen av matstrupen. Under en 5-årsperiod utvecklas i ca 50 procent av fallen en körtelmetaplasi med in-

FIGUR 3. Refluxatet stimulerar olika populationer av stamceller på både skivepitel- och körtelepitelsidorna av den refluxinducerade skadan



► Reepitelialisering av sårkratern med epitelial-mesenkymal övergång i intilliggande celler. Någon av dessa stamceller kan reepitelialisera sårkratern genom en sårläkningsprocess. I bilden anges de olika hypotetiska cellpopulationer som kan involveras i den pågående sårläkningsprocessen.

► Intestinal metaplasi utvecklas som ett resultat av refluxinducerad molekylär omprogrammering av stamceller. Skivepitelceller vid sårkanten genomgår i stället en refluxinducerad molekylär omprogrammering i riktning mot en mer fullständig körtelcellsfenotyp. Reflux kan stimulera körtelmetaplastiska stamceller i kompakta »mukuskörtlar«, submukösa esofaguskörtlar, specialiserade cellpopulationer vid Z-linjen eller i kardiaregionen. Modifierad figur efter Que et al [20].

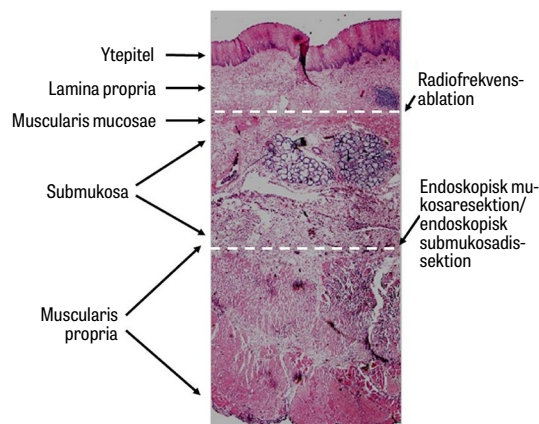
intestinal metaplasi proximalt om en sådan anastomos [25]. Huruvida effektiv syrahämmande behandling förhindrar denna utveckling är ofullständigt studerat. Sleeve-gastrektomi är en operation som utförs på indikationen grav obesitas, och rapporter tyder på att den åtföljs av en årlig incidens av GERD på mellan 5 och 10 procent. Mekanismen är oklar, men sannolikt har operationen en negativ inverkan på His vinkel och ventilfunktionen i gastroesofageala övergången i kombination med att den resterande magsäcken (sleeven) utgör ett högttryckssystem. Prevalensen av Barretts esofagus 5 år efter sleeve-gastrektomi har i vissa rapporter angetts till strax under 10 procent [26, 27]. Dessa observationer ger en tydlig anvisning om sambandet mellan okontrollerad reflux och utveckling av Barretts esofagus.

Hos patienter med GERD som följs under lång tid med strikta vetenskapliga protokollformer och som antingen har en effektiv behandling med moderna protonpumpshämmare (PPI) eller har genomgått en välfungerande antirefluxoperation ser man anmärkningsvärt sällan en uppkomst av metaplastiskt körtelepitel [28-30]. Detta kan tala för en preventiv effekt av refluxbehandling. I den stora tyska Progerd-studien [31], som följde patienter med GERD handlagda inom

allmänmedicinsk öppenvård (inget standardiserat behandlingsprotokoll), noterades en utveckling av Barretts esofagus efter 5 år hos ca 10 procent, framför allt hos dem som ursprungligen hade allvarlig esofagit (grad C eller D på Los Angeles-klassifikationen) vid behandlingens start. I samma studie noterades också ett samband mellan behovet av kontinuerlig medicinerings och sjukdomsutveckling, vilket sannolikt indikerar sambandet mellan svårighetsgraden av GERD och risken att utveckla Barretts esofagus.

Skydd mot dysplasi och cancerutveckling?

Flera större studier, inklusive metaanalyser, har visat en minskad cancerrisk hos patienter med Barretts esofagus som behandlas med PPI [32-36]. Motsvarande observationer görs också i resultaten från den så kallade Aspect-studien [34], som randomiserade 2 557 patienter med långt segment av Barretts esofagus i 4 grupper (låg/hög dos PPI med/utan 300 mg ASA). Resultaten visade att 40 mg esomeprazol × 2 förlänger tiden för utveckling av EAC (tidskvot 1,27; 95 procents konfidensintervall [95KI] 1,01-1,58), vilket talar för att doseringen ska vara standard vid nydiagnostiserad Barretts esofagus. I en nyligen publicerad metaanalys samlades data från 12 studier med totalt 155 769 pa-



Figur 4. Histologisk bild av esofagus mikroanatomiska väggstrukturer och de olika slemhinnedjup till vilka de moderna endoskopiska teknikerna för behandling av metaplastiskt, dysplastiskt och neoplastiskt epitel kan eradikera.

tienter, och resultaten talade för att PPI var associerade med en minskad risk för utveckling av höggradig dysplasi/EAC (oddskvot 0,47; 95KI 0,32-0,71). De flesta populationsbaserade studierna belastas dock med en betydande heterogenitet. Inte oväntat pekar resultat från andra studier och även en metaanalys mot att PPI inte påverkar utvecklingen av höggradig dysplasi/EAC, men även dessa studier har betydande metodologiska problem. Bland problemen kan nämnas att precisionen i diagnostiken varit suboptimal, att man inte tydligt korrigerat för övriga relevanta riskfaktorer, att följsamheten avseende det reella PPI-intaget varit oklar och att de PPI-behandlade patienterna möjligen hade svårare symtom och därmed utgjorde en selekterad grupp.

Tillgängliga data talar för att antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för malign progression inom det metaplastiska intestinala epitelet [37]. Tillsammans med dubbel dos esomeprazol ökade hög dos av ASA skyddet mot utveckling av höggradig dysplasi/EAC jämfört med behandling med enbart dubbel dos PPI (tidskvot 1,38; 95KI 0,98-1,94) eller låg dos PPI + ASA (1,59; 95KI 1,14-2,23) [34].

Information om effekten av antirefluxkirurgi är på samma sätt divergerande [38-40]. Hos patienter med Barretts esofagus som följdes under lång tid efter antirefluxoperation kunde man påvisa en riskreduktion (incidenskvot) på 0,46 (95KI 0,20-1,08) och 0,26 (95KI 0,09-0,79) när analyserna begränsade sig till publikationer före respektive efter år 2000. I dessa studier noterades ingen skillnad i risken för EAC mellan dem som genomgått antirefluxkirurgi och dem som erhöll enbart läkemedelsbehandling. På samma sätt har man i en populationsbaserad studie från England noterat 36 procents riskreduktion för uppkomsten av EAC hos patienter med GERD efter en antirefluxoperation (hazardkvot 0,64; 95KI 0,52-0,78). Hos patienter med Barretts esofagus var motsvarande riskreduktion 0,47 (95KI 0,12-1,90). Nyligen presenterades data från en stor nordisk populationsbaserad studie inkluderande 942 071 patienter med GERD, varav 48 863 genomgått antirefluxoperation och 893 208 patienter behandlats enbart med läkemedel. Under en uppfölj-



Figur 5. Sonder (360 grader respektive 90 grader) för genomförande av radiofrekvensablation av metaplastiskt esofagusepitel.

ningstid på 15 år kunde man inte se någon effekt av antirefluxoperation på risken för EAC [40]. Inte heller kunde man notera någon skillnad mellan dem som erbjudits operation och de patienter med GERD som behandlats enbart med läkemedel.

Från ett patofysiologiskt perspektiv är det intressant att man inte tydligt kan se en mer skyddande effekt av antirefluxoperation (som kontrollerar hela den duodenogastroesofageala refluxen) än av endast PPI-behandling (som enbart kontrollerar syran), mot bakgrund av teoribildningarna kring betydelsen av de duodenala komponenterna i refluxatet för utveckling av både inflammation och dysplasi/neoplasi i distala esofagus (se ovan).

Praktisk handläggning

Det är viktigt för den fortsatta handläggningen av patienter med ett minst 1 cm långt körtelepitelsegment (inklusive eventuell körtelepiteltunga) proximalt om gastroesofageala övergången att den första endoskopi görs på ett korrekt sätt. Den ska ha fokus på identifiering av makroskopiska avvikelser (tumörer) och på påvisandet eller uteslutandet av intestinal metaplasi inom det metaplastiska segmentet. Avgörande är då att en systematisk så kallad förstagångskartläggning utförs. Om den ska vara pålitlig måste en eventuell esofagit först behandlas med PPI (standarddos \times 2) under 8 veckor, eftersom pågående inflammation kan försvåra avgränsningen av körtelsegmentet samt bedömningen av eventuella dysplastiska förändringar. Segmentet beskrivs enligt Pragklassifikationen och anges som CxMx (Figur 2). Varje endoskopi på en patient med misstänkt Barretts esofagus måste utföras mycket noggrant [41]. Ett riktmärke ska vara att varje centimeter av körtelepitelsegmentet inspekteras under minst 1 minut. Det är viktigt att vara medveten om att dysplastiska förändringar har en högre benägenhet att utvecklas i synfältet (med patienten i vänster sidoläge) mellan klockslagen 12 och 03. I enlighet med Seattleprotokollets anvisningar [18] tas kvadrantbiopsier med en »jumbotång« med sugteknik på varannan centimeter av segmentet. I händelse av att låg- eller höggradig dysplasi påvisas ska diagnoser alltid bekräftas av specialiserad GI-patolog (Fakta 1).

Dysplastiskt Barretepitel

Låggradig dysplasi bekräftad av specialiserad GI-patolog och påvisad vid uppföljande gastroskopi 6 månader efter förstagångskartläggningen har visat sig vara förenad med en 10-faldigt ökad risk för utveckling till höggradig dysplasi och EAC [42]. Eradikeringsbehandling av hela den metaplastiska slemhin-

FAKTA 1. Kontrollstrategier efter utförd första-gångskartläggning

- GERD-patient med körtelmetaplasi utan påvisbar intestinal metaplasi behandlas enbart för sin grundsjukdom (GERD).
- Barretts esofagus med intestinal metaplasi utan dysplasi kontrolleras med biopsitagning efter 1 år för att minska risken för felaktigt vävnadsprov. Vid fortsatt avsaknad av dysplasi bestäms uppföljning av patienten utifrån utbredningen av Barrettssegmentet enligt Pragklassifikationen. Vid kort segment (1–3 cm) görs kontrollgastroskopi vart 5:e år, vid långt segment (>3–10 cm) görs kontrollgastroskopi vart 3:e år och vid segment >10 cm remitteras patienten till specialistcentrum för uppföljning.
- Vid Barretts esofagus med bekräftad låggradig dysplasi med eller utan synliga lesioner ska patienten erbjudas ablations- eller annan eradikeringsbehandling.
- Vid Barretts esofagus med bekräftad höggradig dysplasi ska patienten remitteras till specialistcentrum.
- Vid Barretts esofagus med höggradig dysplasi utan synliga lesioner ska patienten kontrolleras efter 3 månader för verifikation.
- Barretts esofagus med verifierad höggradig dysplasi ska bli föremål för ablations- eller annan eradikeringsbehandling.
- Efter ablations- eller annan eradikeringsbehandling kontrolleras patienten med gastroskopi efter 3, 6 och 12 månader, sedan årligen i 5 år.
- Uppföljningens utformning 5 år efter framgångsrik eradikeringsbehandling kräver bättre vetenskapligt underlag än vad som finns i dag, men vart 3:e år bedöms vara rimligt.
- Patienter med synliga lesioner oavsett dysplasigrad ska resektionsbehandlas.
- Vid Barretts esofagus med bekräftad IND (indefinite for dysplasia*) rekommenderas gastroskopikontroller årligen tills diagnoserna intestinal metaplasi utan dysplasi eller låggradig dysplasi kan fastställas.
- Vid beslut om att inleda eller avsluta kontrollprogram måste hänsyn tas till individuella faktorer, såsom patientens egna preferenser, ålder (med tentativ övre gräns på 75 år), annan samtidig sjuklighet och operabilitet.
- Förtydligande flödesscheman finns att hämta i Thorell et al [48].

*Cellbilden i epitelet är avvikande, men kan inte klassificeras som äkta dysplasi oftast på grund av samtidig inflammation.

nan ska därför alltid ske vid förekomst av dysplasi. I dag använder man olika ablativa tekniker som förstör de ytliga slemhinne-lagren genom tillförsel av energi av olika modaliteter (Figur 4); den vanligaste är radiofrekvensablation. Om läkningsprocessen efter ablationen sker under behandling med PPI (standarddos × 2) återbildas den ursprungliga slemhinnetypen (skivepitel) utan kvarvarande körtelstrukturer under en period på 6–8 veckor [43].

Radiofrekvensablation (Figur 5) förstör ytepitel till ett djup på 500 µm. Metoden är bevisat effektiv beträffande komplett eradikering av intestinal metaplasi och dysplasi och har förhållandevis få kompli-



Figur 6. A) Principerna för endoskopisk mukosaresektion av synlig lesion i Barretts esofagus; i detta fall så kallad »cap-assisted«. B) Tekniken för endoskopisk submukosadisektion av synlig lesion en bloc inom ett metaplastiskt esofagussegment.

kationer. Radiofrekvensablation av eventuellt kvarvarande metaplastiskt epitel ska därför alltid göras efter resektion av fokala/synliga dysplastiska lesioner (se nedan). Radiofrekvensablation ska även erbjudas patienter med låggradig dysplasi utan fokala lesioner när denna påvisats vid två på varandra följande undersökningar. Samma ablativa behandling rekommenderas vid höggradig dysplasi utan fokala lesioner, men rekommenderas för närvarande inte vid Barretts esofagus med endast intestinal metaplasi (det vill säga utan dysplastiskt fokus). Eftersom recidiv kan uppkomma måste dessa patienter följas upp under minst 5 år efter ablationsbehandlingen.

Endoskopiska resektionstekniker

De endoskopiska resektionsteknikerna har revolutionerat behandlingen av synliga lesioner inom det metaplastiska epitelet [44–46]. Dessa behandlingar är högspecialiserade och ska utföras vid specialistcentrum. Vid resektionen avlägsnas ett ytligt slemhinne-stycke ned till submukosanivå (Figur 4 och 6) genom antingen så kallad endoskopisk mukosaresektion eller endoskopisk submukosadisektion. De ger möjlighet att erhålla en definitiv och komplett PAD och information som är nödvändig att inhämta inför behandlingsbeslut (som alltid ska ske på en regional multidisciplinär beslutskonferens). Man har i stu-

dier påvisat att en mer avancerad neoplasi föreligger i 40–50 procent av de PAD som erhållits från resekerade slemhinneförändringar jämfört med när den initiala diagnosen baserades enbart på endoskopiskt utseende och PAD från tångbiopsier. Tumörer som uppvisar ett morfologiskt genombrott, det vill säga sträcker sig genom hela submukosan, är inte lämpliga för endoskopisk behandling. För patienter med sådana förändringar kan traditionell resektionskirurgi bli aktuell i stället [45]. De flesta specialistföreningarna inom gastroenterologi rekommenderar sedan mer än 20 år

»Från ett patofysiologiskt perspektiv uppstår frågan hur vanligt det är att Barretts esofagus utvecklas om patologisk reflux inte handläggs på ett optimalt sätt.«

tillbaka endoskopisk terapi som primär behandling av höggradig dysplasi och intramukosal EAC. Dessa tumörstadier kan inte fastställas enbart från material taget med biopsitång, men har sannolikt en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (<1 procent). Vid djupare engagemang, det vill säga ytlig submukosal invasion, uppskattas däremot risken till uppemot 10 procent, och vid ännu djupare invasionsgrad genom submukosan är denna risk betydligt högre (30–60 procent).

Endoskopisk mukosaresektion (Figur 6A) som ut-

förs med diatermislynga begränsas av hur stora slemhinnestycken som kan avlägsnas, varför man ibland behöver utföra resektionen i flera fraktioner, så kallad piecemeal-resektion, för att säkerställa fria laterala resektionsmarginaler vid mer utbredda neoplasier. Denna strategi anses dock mindre gynnsam ur ett tumörbiologiskt perspektiv. Vid endoskopisk submukosadisesektion (Figur 6B) föreligger ingen sådan storleksbegränsning, utan även stora neoplasier kan avlägsnas en bloc. Hittills finns inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långtidsöverlevnad vid endoskopisk mukosaresektion och endoskopisk submukosadisesektion som behandling för dysplasi/adenokarcinom i esofagus.

Inte helt oväntat har studier visat att endoskopisk submukosadisesektion ger fler radikala resektioner (RO) än endoskopisk mukosaresektion och att högre risk för lokala recidiv föreligger med den senare tekniken. Endoskopisk submukosadisesektion tar dock längre tid och är behäftad med fler lokala komplikationer (blödning, perforation och strikturbildning). De enheter som byggt upp en betryggande erfarenhet av behandlingen rapporterar dock allt färre komplikationer. En rimlig rekommendation baserad på nuvarande evidensläge är att endoskopisk mukosaresektion utförs vid lesioner med storlek <10 mm, att både endoskopisk mukosaresektion och endoskopisk submukosadisesektion utförs vid lesioner med en diameter mellan 11 och 20 mm och att endoskopisk submukosadisesektion utförs vid lesioner >20 mm. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Samtliga författare är medlemmar i en expertgrupp för uppgörande av »Nationella riktlinjer för utredning samt handläggning av Barretts esofagus«, utsedd av Svensk gastroenterologisk förening.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:23076

SUMMARY

Barrett's esophagus: Diagnosis, treatment and minimizing of risk

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by regurgitation of gastric juices into the esophagus. This has an erosive effect on the mucosa with accompanying symptoms, such as heartburn, acid regurgitation and positional/exertion-induced chest pain. The associated inflammation in the multi-layered squamous epithelium of the esophagus (esophagitis) can usually be seen macroscopically at gastroscopy and is always possible to demonstrate microscopically as well-characterized changes. GERD is abundant in the adult population in the Western world, and the incidence appears to be increasing.

Serious manifestations of GERD include the appearance of esophageal injury (esophagitis) and columnar lined esophagus (Barrett's esophagus) and, in rare cases, peptic stricture. The glandular-transformed (metaplastic) mucosa carries its clinical significance by constituting the basis for continued cell transformation (development of dysplasia), which eventually might lead to esophageal adenocarcinoma (EAC). EAC is an aggressive form of cancer whose incidence continues to increase in particular in the Western part of the world. In this article the potential mechanisms for the development of the metaplastic glandular epithelium and its progression to dysplasia and cancer is reviewed. In addition, recommendations are given on how important signals about future risks can be captured and managed and how these risks can be minimized and preferably prevented.

REFERENSER

- Mastracci L, Fiocca R, Engström C, et al. The dynamics of the oesophageal squamous epithelium »normalisation« process in patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with long-term acid suppression or anti-reflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1339-49.
- Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2014;371(9):836-45.
- Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut.* 2008;57(10):1354-9.
- Post PN, Siersema PD, van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):17-22.
- Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(9):739-45.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 2005;129(6):1825-31.
- Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology.* 2002;122(2):588-90.
- Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(11-12):1465-77.
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(3):237-49.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392-9.
- Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(5):804-20.
- Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy.* 2017;49(2):191-8.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559-87.
- Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, British Society of Gastroenterology, British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60(11):1449-72.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Esophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
- Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3):235-44; quiz e32.
- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1993;105(1):40-50.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al; BEST3 Trial team. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10247):333-44.
- Souza RF, Spechler SJ. Mechanisms and pathophysiology of Barrett esophagus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(9):605-20.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus: clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(1):1-7.
- Que J, Garman KS, Souza RF, et al. Pathogenesis and cells of origin of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2019;157(2):349-64.e1.
- Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):3-14.
- van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut.* 1996;39(1):5-8.
- Öberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. *Ann Surg.* 2002;235(3):338-455.
- Johari Y, Lim G, Wickremasinghe A, et al. Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux following sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2022;276(5):e407-16.
- Qumseya BJ, Qumsiyeh Y, Ponniah SA, et al. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(2):343-52.e2.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al; Nordic GERD Study Group. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1292-8.
- Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(19):1969-77.
- Häkanson BS, Lundell L, Bylund A, et al. Comparison of laparoscopic 270° posterior partial fundoplication vs total fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019;154(6):479-86.
- Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care - the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):154-64.
- Chen Y, Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(9):2681-91.
- El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(10):1877-83.
- Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al; ASP-ECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392(10145):400-8.
- Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(8):1229-37.
- Yao H, Wang L, Li H, et al. Proton pump inhibitors may reduce the risk of high-grade dysplasia and/or esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;15(1):79-88.
- Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, et al; Probar-study Group. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;141(6):2000-8; quiz e13-4.
- Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. Antireflux surgery and risk of esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263(2):251-7.
- Markar SR, Arhi C, Leusink A, et al. The influence of antireflux surgery on esophageal cancer risk in England. National population-based cohort study. *Ann Surg.* 2018;268(5):861-7.
- Maret-Ouda J, Santoni G, Wahlin K, et al. Esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery in a cohort study from the 5 Nordic countries. *Ann Surg.* 2021;274(6):e535-40.
- Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(3):531-8.
- Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1231-3.
- Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology.* 2011;141(2):460-8.
- Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007;65(1):3-10.
- Kolb JM, Wani S. Endoscopic eradication therapy for Barrett's oesophagus: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(4):351-8.
- Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al; SFED ESD study group. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy.* 2011;43(8):664-70.
- Stein HJ, Feith M, Brucher BLD, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg.* 2005;242(4):566-73; discussion 573-5.
- Thorell A, Bednarska O, Jeremiasen M, et al. Utredning och handläggning av Barrett's esofagus. *Gastrokuri-ren.* 2023;28(1):59-67.