

Går adenokarcinom i esofagus att förhindra?

■ Adenokarcinom i esofagus är en allvarlig sjukdom med utomordentligt dålig prognos. Dessutom ökar incidensen kraftigt även om antalet fall per år fortfarande är lågt i landet. En utbredd uppfattning är att kronisk och svår gastroesofageal refluxsjukdom är en betydelsefull riskfaktor för uppkomsten av körtelcancer i esofagus, och en speciell riskgrupp utgör de patienter som utvecklar en körtelmetaplasi i esofagus som en konsekvens av obehandlad gastroesofageal reflux (Barretts esofagus).

Det finns experimentella och andra tumörbiologiska observationer som antyder att kontinuerlig vävnadsskada inducerad av okontrollerad reflux är en viktig faktor för en proliferativ påverkan på körtelslemhinnan och för att öka dedifferentieringen samt bromsa apoptosen i epitelet. Frågan är om adekvat refluxskydd i form av en laparoskopisk antirefluxoperation skulle kunna minska risken för patienter med Barretts esofagus att utveckla cancer.

I en nyligen publicerad artikel av Oelschlager och medarbetare redovisas utfallet hos 106 patienter med Barretts esofagus som 1994–2000 genomgick laparoskopisk antirefluxoperation. Resultaten av antirefluxoperation på dessa patienter har ansetts mindre goda än på kroniska refluxpatienter som inte har Barretts esofagus. Författarna finner emellertid väsentligen samma resultat symptomatologiskt och mätt med 24-timmars pH-metri med dessa patienter som med en kronisk refluxkontrollpopulation. Med endoskopi noterades postoperativt totalregression av den intestinala metaplasin hos 55 procent av patienterna med Barretts esofagus av kortseg-

menttyp (<3 cm utbredning), medan hos de 36 med långsegmenttypen ingen regress av körtelepitelet noterades.

Välfungerande refluxskydd var klart överrepresenterat hos dem där regress av körtelmetaplasi noterades. På samma sätt noterades en bättre skala avseende dysplasigraden framför allt hos dem som hade normaliserat sin intraesofageala miljö mätt vid 24-timmars pH-metri-mätning. Hos en patient diagnostiserades ett adenokarcinom 10 månader efter operationen, vilket talar för att invasiv cancer förelåg vid operationen.

Författarna konkluderar att laparoskopisk antirefluxoperation är indicerad hos patienter med Barretts esofagus, dels för att kontrollera symtomen, dels för att förhindra utveckling av cancer.

Detta är en intressant studie, som naturligtvis väcker många frågor. En »intention to treat«-analys av litteraturen visar att antirefluxoperation inte på ett övertygande sätt förhindrar utveckling av adenokarcinom i esofagus. En per protokoll-analys av mer än 1 000 uppföljda patienter visar emellertid att hos dem som har ett fungerande antirefluxskydd mer än 5 år efter operation är det mycket ovanligt att adenokarcinom utvecklas – endast två säkra fall är rapporterade.

Det är emellertid problematiskt att korrekt tolka den tillgängliga informationen, eftersom resultat antyder att det funktionella utfallet efter antirefluxkirurgi vid Barretts esofagus eventuellt är sämre än vid kronisk reflux utan Barretts esofagus. Varje institution som utför denna typ av operationer måste därför dokumentera sina egna resultat för att känna sig trygga i den fortsatta hante-

ringen och för att kunna erbjuda goda rekommendationer till dessa patienter.

Avseende regression av körtelmetaplastiskt epitel är problemet väsentligen detsamma, dvs en intention to treat-analys ger nedslående resultat medan en per protokoll-analys baserad på en omfattande uppföljning av patienter med långsiktigt fungerande antirefluxskydd visar en betydande andel med en tydlig regress av körtelepitelet. Dock kan det vara svårt att på ett trovärdigt sätt mäta utbredningen av körtelepitelet före och efter en operation som syftar till att rekonstruera anatomin i den gastroesofageala övergången.

Denna artikel representerar en väl genomförd uppföljning av en relativt stor population av Barretts esofaguspatienter av kort- och långsegmenttyp. Slutsatserna som författarna drar är emellertid inte rimliga utifrån tillgängligt material. Den aktuella diskussionen torde pågå under många år framöver, och frågeställningen berör ett högprioriterat forskningsfält där det gäller att definiera riskmarkörer hos patienter som genomgår antirefluxbehandling, såväl medicinsk som kirurgisk, och därmed skapa förutsättningar för en rimlig uppföljningsstrategi med målsättning att minimera risker för utveckling av körtelcancer.

Lars Lundell

lars.lundell@hs.se

Oelschlager BK, et al. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. Ann Surg 2003;238(4):458-64; discussion 464-6.

Tidig insulinbehandling fördel vid nyupptäckt typ 2-diabetes

■ Det är välkänt att den metabola kontrollen försämras med ökande diabetesduration vid typ 2-diabetes. Orsaken till denna försämring kan vara minskad endogen insulinsekretion som i sin tur kan betingas av ökande krav på pankreas β -celler, sk β -cellstress. Om så är fallet borde tidig insulinbehandling vara av värde genom att, till skillnad från sulfonylurea, framkalla relativ β -cellsvila. Sulfonylurea stimulerar till ökande endogen insulinbildning, och därmed ökar kraven på β -cellerna.

För att testa denna hypotes randomiserades 35–70-åriga patienter med nydebuterad typ 2-diabetes till initial behandling med insulin (2 dagliga doser av blandinsulin, 30 procent kort- och 70

procent medellångverkande) eller sulfonylurea (glibenklamid).

Studien visade att insulinbehandling hade fördelar beträffande både utvecklingen av den endogena insulinsekretionen och den framtida metabola kontrollen. Efter ett år hade den glukagoninducerade C-peptidsekretionen ökat med $0,14 \pm 0,08$ nmol/l i insulingruppen medan den istället hade minskat med $0,12 \pm 0,08$ nmol/l i glibenklamidgruppen ($P < 0,02$ för differensen).

Efter ett år hade den metabola kontrollen (HbA_{1c}) förbättrats i båda grupperna. Efter två år hade dock HbA_{1c} -nivåerna stigit hos patienter behandlade med glibenklamid ($+0,47 \pm 0,29$ procent), medan nivåerna fortfarande var

normaliserade hos patienter behandlade med insulin ($+0,04 \pm 0,19$ procent). Förändringen i HbA_{1c} under andra behandlingsåret skiljde sig signifikant mellan grupperna ($P < 0,02$).

Slutsats: tidig insulinbehandling vid typ 2-diabetes har fördelar beträffande utveckling av endogen insulinsekretion och metabol kontroll.

Michael Alvarsson

michael.alvarsson@ks.se

Alvarsson M, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26(8):2231-7.