

Barrets øsofagus: Diagnose, kontrol og behandling

Forfattere og korrespondance

Lasse Bremholm, Peter Bytzer, Frederik Hvid-Jensen, Troels Havelund (tovholder), Mogens Vyberg.

Korrespondance: Troels Havelund, Afdeling S, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. troels.havelund@rsyd.dk

Status

Første udkast	feb 2009
Korrigeret udkast	aug 2009
Endelig guideline	feb 2010
Guideline revideret	mar 2016
Guideline skal revideres senest	juni 2020

Afgrænsning af emnet

Disse kliniske retningslinjer omfatter håndteringen af patienter med non-dysplastisk Barretts øsofagus (BE) og BE med let dysplasi. Retningslinjerne omfatter ikke behandling af BE med svær dysplasi eller tidligt carcinom, der er en højt specialiseret funktion.

Quick-guide

Diagnose

Barretts øsofagus defineres som områder af øsofagusepitelet med velafgrænset ændret slimhindefarve ≥ 1 cm oralt for den anatomiske gastroøsofageale overgang, hvor der histologisk påvises cylinderepitel med intestinal metaplasi

Udstrækningen af de endoskopiske fund beskrives med anvendelse af Pragklassifikationen.

Den histologiske beskrivelse skal omfatte stillingtagen til materialets validitet og forekomst af dysplasi, herunder om denne er usikker (dysplasi obs.pro., eng.: indefinite), let (low grade) eller svær (high grade, inkl. carcinoma in situ).

Makroskopisk og mikroskopisk vurdering foretages bedst efter behandling af ledsagende refluxøsofagit, og ved usikker dysplasi kan denne kun vurderes efter sufficient protonpumpeinhibitor (PPI) behandling.

Kontrol

Endoskopi med biopsi kan tilbydes patienter efter informeret samtykke og rådgivning. Rådgivningen gives ud fra en individuel risikovurdering herunder den aldersbestemte resterende risikotid og comorbiditet. Patienten skal være potentiel kandidat til endoskopisk eller kirurgisk behandling af dysplasi/cancer.

Intervaller

Non-dysplastisk intestinal metaplasi: Første år to gange med 6 måneders interval. Herefter hvert 3. år ved segment > 3 cm og hvert 5. år ved segment < 3 cm.

Usikker eller let dysplasi: Første gang efter 3 måneder, herefter hver 6. måned. Efter to konsekutive undersøgelser uden dysplasi følges programmet for non-dysplastisk intestinal metaplasi. Ved fortsat dysplasi overvejes radiofrekvens ablation (RFA).

Svær dysplasi eller carcinoma in situ: Henvises til center for behandling af øsofagusancer.

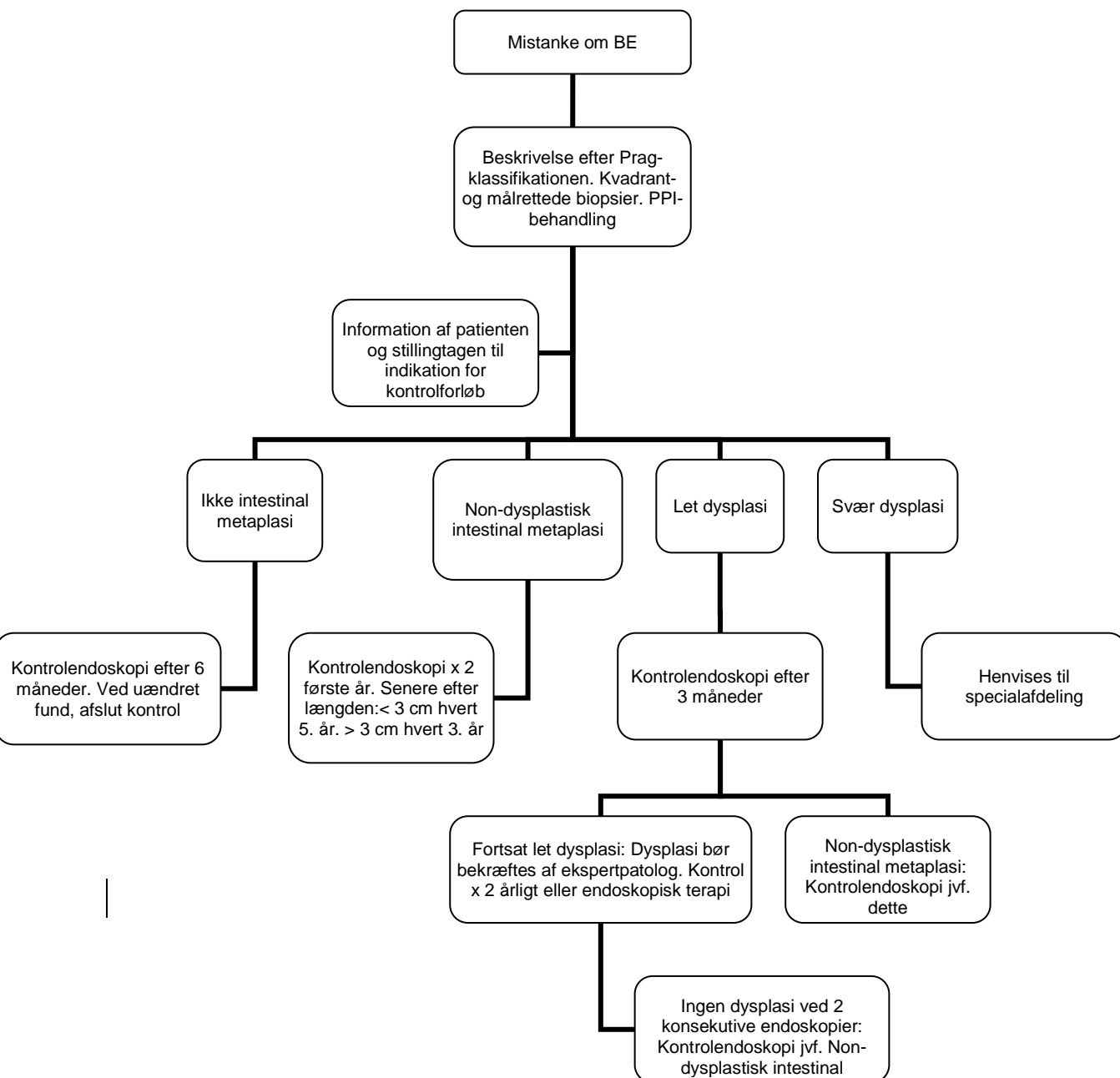
Behandling

Alle tilbydes relevant antirefluxbehandling med PPI eller kirurgi.

Ablationsbehandling eller mukosaresektion af metaplastisk epitel uden dysplasi er indtil videre eksperimentel og anbefales ikke uden for kontrollerede studier.

Let dysplasi bekræftet af ekspertpatolog og genfundet ved kontrol henvises til vurdering og mulig RFA ved center for behandling af øsofagusancer.

Flowchart



Indledning:

Baggrund

BE er en præmalign forandring i øsofagus. Øsofageale adenokarcinomer har den hastigst voksende incidens af alle solide tumorer i den vestlige verden. Incidensen er femdoblet i de sidste 30 år. Tidlig diagnostik og behandling øger overlevelsen betydeligt. Incidensen af adenocarcinom og/eller svær dysplasi ved BE er rapporteret fra 0,12-0,5/100 personår (1-2).

Risikofaktorer ud over reflukssygdom er rygning, alkohol, BMI>30, mandligt køn, kaukasisk race og alder over 45. Enkelte undersøgelser indikerer en mulig hereditær komponent med øget forekomst hos 1.-grads slægtninge, men ingen gener er identificerede (3).

Definitioner

BE er defineret ved tilstedeværelse af cylinderepitel med intestinal metaplasi i stedet for det normale uforhornede pladeepitel i øsofagus ≥ 1 cm oralt for Z-linien. Cylinderepitelmetaplasi mindre end 1 cm oralt for den anatomiske gastroøsofageale overgang defineres ikke som BE.

Styrken af evidens og anbefalinger i denne guideline (5)

Anvendelse af Prag-klassifikationen til makroskopisk beskrivelse	II B
Mikroskopisk diagnose baseret på tilstedeværelse af intestinal metaplasi	II B
Opdeling i intestinal metaplasi, let dysplasi, svær dysplasi og carcinom	II B
Bioptering fra det suspekete område + kvadrantbiopsier for hver 2 cm	II B
Screening af befolkning eller risikogrupper anbefales ikke	III B
Livslang behandling med PPI	IV C
Endoskopisk kontrol efter individuel vurdering.	III B

Litteratur søgning

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.02. 2016

Søgning i PubMed. Søgeord: Barretts esophagus/oesophagus

Emneopdelt gennemgang

Diagnose

Overordnet

Diagnosen BE stilles ved kombination af endoskopiske og histologiske fund.

Endoskopisk

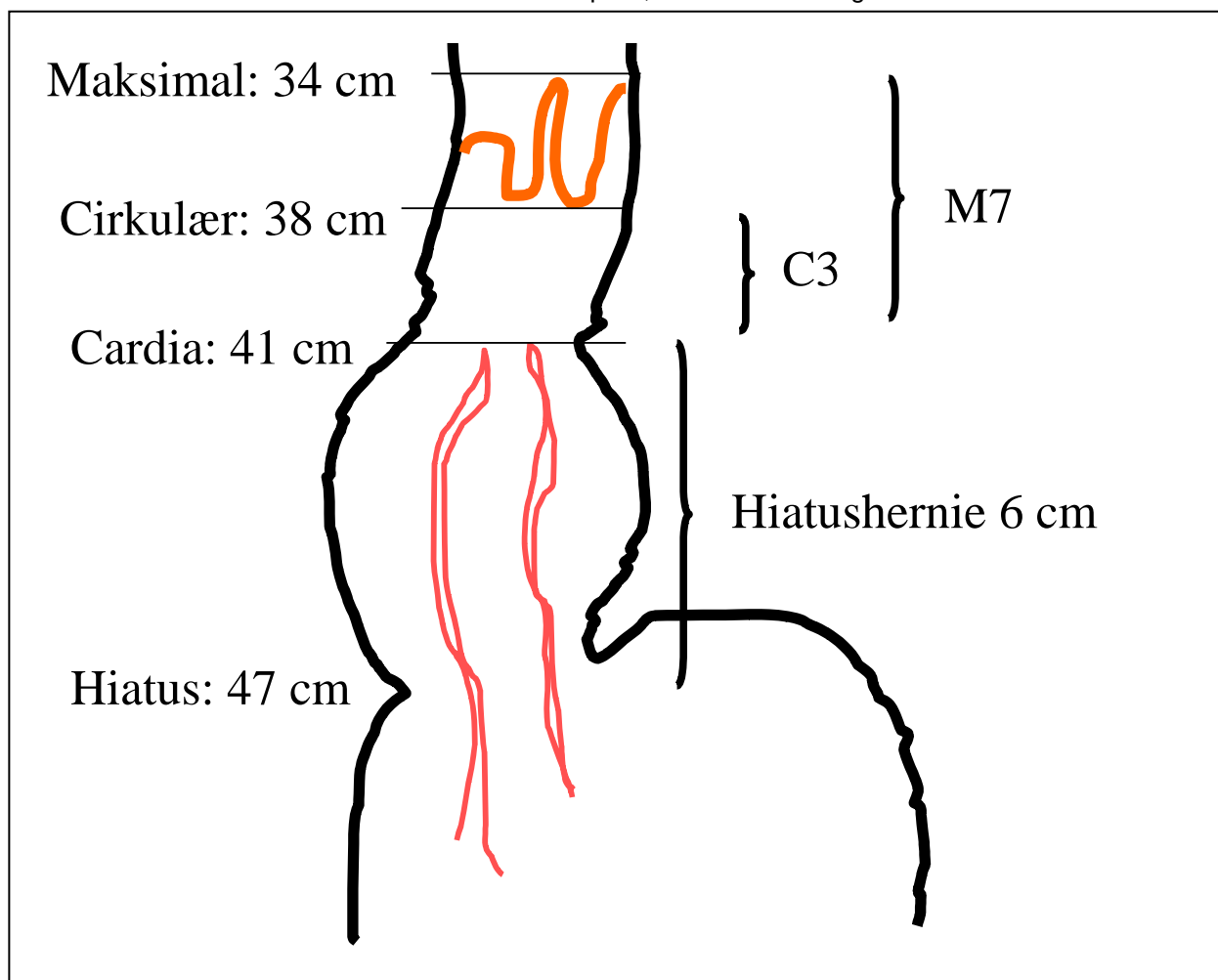
Diagnosen mistænkes ved makroskopisk ændret slimhinde ≥ 1 cm oralt for den gastroøsofageale overgang. Den gastroøsofageale overgang lokaliseres endoskopisk, hvor ventriklens længdegående folder slutter og den rørformede øsofagus kan erkendes (4).

Prag-klassifikationen anvendes til at beskrive den makroskopiske udstrækning. Der angives med en C-værdi længden af det circumferentielle segment og med en M-værdi længden af den maksimale udstrækning af BE-segmentet (Fig. 1). Længden af et evt. hiatushernie indgår ikke i beskrivelsen (4).

Der biopteres efter de internationale anbefalinger, som er kvadrantbiopsier for hver 2 cm. Systematisk gennemførelse af denne biopsiplan øger detektion af dysplasi. Dette er en ændring fra den tidligere guideline, hvis mere pragmatiske anbefaling ikke er dokumenteret. Desuden tages målrettede biopsier fra suspekterede områder (afvigende kartegning, ulcerationer/erosion, og ændret overfladeniveau og/eller -struktur). Det er afgørende for en korrekt histologisk fortolkning, at biopsistedernes højde over den gastroøsofageale overgang anføres på rekvisitionen. Ved svær øsofagitis kan den makroskopiske vurdering af mulige områder med BE være vanskelig. I disse tilfælde behandles med PPI i dobbelt standarddosis før fornyet endoskopi med biopsi.

Histologisk

Biopsier fra et makroskopisk mistænkt segment med BE skal indeholde metaplasi af slimhinden så det uforhornede flerlagede pladeepitel er erstattet af cylinderepitel. Intestinal metaplasi fra en makroskopisk normal Z-linje er ikke omfattet af definitionen på BE. Afgørende for tilstedeværelse af intestinal metaplasi er forekomst af bægerceller. Cylinderepitelmetaplasi uden bægerceller (gastrisk metaplasi) fra makroskopisk mistænkt segment med BE er ikke forbundet med øget cancerisiko og omfattes ikke af definitionen. Ved fund af gastrisk metaplasi uden intestinal metaplasi, hvor endoskopi har vist makroskopiske forandringer forenelige med BE, anbefales ny endoskopi med biopsitagning, idet intestinal metaplasi ofte forekommer fokalt. Hvis der fortsat ikke findes intestinal metaplasi, afkræftes BE diagnosen.



Screening

Der foreligger ikke studier, der viser, at patienter med reflukssymptomer har gavn af en screeningsendoskopi for at diagnosticere mulig BE. En cost-utility analyse finder, at der kan være en gevinst ved at screene 50-årige mænd med reflukssymptomer 1 gang (5). Screening af personer uden reflukssymptomer vil formentlig give et endnu lavere udbytte, og generelt kan screening ikke anbefales (6).

Kontrol

Intestinal metaplasi uden dysplasi

Der foreligger ikke randomiserede studier, der dokumenterer lavere mortalitet af øsofagus cancer for BE-patienter i kontrolforløb i forhold til ingen kontrol. Stadium er lavere for cancere fundet ved kontrolendoskopi i forhold til hele cancerpopulationen, hvilket er indirekte argument for overvågningsstrategi (7). Ved BE uden dysplasi er kontrolendoskopi derfor kontroversiel.

Patienten bør informeres om diagnosen, den øgede cancerrisiko og den manglende evidens for værdien af kontrol. Individuelle risikofaktorer (se risikogrupper nedenfor) bør vurderes og indgå i beslutningen om evt. kontrolforløb. Dernæst kommer patientens alder, comorbiditet og egnethed til at medvirke til endoskopisk kontrol. Ved høj alder er den tilbageværende risikotid begrænset og kontrolforløb kan undlades eller afsluttes.

Hvis der besluttes kontrolforløb, anbefales to endoskopier det første år efter diagnosen, hvor sandsynligheden er højest for at opdage en cancer (2). Efterfølgende bestemmes længden imellem kontrollerne af længden på Barrettsegmentet, idet risikoen stiger proportionalt hermed (8). Ved circumferentielt segment under 3 cm anbefales 5 års interval og over 3 cm 3 års interval (6).

Cylinderepitelmetaplasi mindre end 1 cm oralt for den anatomiske gastroøsofageale overgang defineres ikke som BE og skal ikke biopteres/kontrolleres

Let dysplasi

Sikker let dysplasi, som bekræftes af ekspertpatolog, er forbundet med en væsentlig forøget risiko for progression til svær dysplasi eller cancer på 9-13% per år (9). Ved let dysplasi kontrolleres første gang efter 3 måneder, herefter hver 6. måned, eller der henvises til radiofrekvens ablationsbehandling.

Svær dysplasi

Henvises til center for behandling af øsofagus cancer.

Adenocarcinomudvikling ved BE

Forekomsten af adenocarcinom i øsofagus anses for klart associeret til forekomsten af BE. Antallet af adenocarcinomtilfælde i øsofagus er stærkt stigende både isoleret og i forhold til andre cancere. Incidensen af adenocarcinom er rapporteret fra 0,12-0,5/100 personår med BE (1-2).

Risikogrupper

Risikofaktorer for udvikling af adenocarcinom sekundært til BE er følgende (6):

- Mænd
- Alder >45 år
- Længden af BE segment
- Hyppige reflukssymptomer (>3 gange/uge)
- Kronisk tilstand (>10 år)
- Kaukasisk race
- BMI >30
- Familiær disposition til gastrisk cancer
- Rygning
- Ulceration eller striktur i.f.m. BE

Behandling

Intestinal metaplasi uden dysplasi: Alle patienter med BE bør behandles med PPI i standarddosering, også selvom de ikke har reflukssymptomer. Ved fortsatte syrerelaterede symptomer øges PPI-dosis til symptomfrihed. Ved manglende symptomatisk effekt af syrehæmning kan fundoplækning overvejes. Endoskopisk mucosektomi eller radiofrekvens ablation er eksperimentelle behandlinger, der indtil videre kun bør anvendes i kontrollerede studier.

Let dysplasi: Dobbelt standarddosering PPI mhp. adskillelse af reaktive inflammatoriske forandringer og sikker dysplasi. Hvis let dysplasi genfindes ved rebiopsi, og fundet bekræftes af ekspertpatolog, kan RFA-behandling overvejes.

Svær dysplasi: Henvisning til specialafdeling for behandling af øsofagus cancer (mhp. RFA, endoskopisk mucosektomi eller resektion)

Endoskopi ved diagnostik og kontrol

Der bør anvendes HD-endoskop til kontrolendoskopier.

Der er ingen evidens for brug af kromoendoskopi eller narrow band imaging (NBI), hverken til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrolendoskopier (10-11).

Interessekonflikter

Peter Bytzer: Medlem af advisory boards for Allergan, Almirall, Glycom, Reckitt Benckiser, Shire. Troels Havelund: Foredragshonorar fra AstraZeneca og Intercept. Lasse Bremholm, Frederik Hvid-Jensen, Mogens Vyberg: Intet at berette.

Referencer

- (1) Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011 Jul 6;103(13):1049-57.
- (2) Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011 Oct 13;365(15):1375-83.
- (3) Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008 Mar;103(3):788-97.
- (4) Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, 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 Nov;131(5):1392-9.
- (5) Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009 Jun;136(7):2101-14.
- (6) Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnauth K, et al. British Society of Gastroenterology guideline on the diagnosis and treatment of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63:7-42.
- (7) Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut* 2015;Apr 22. [Epub ahead of print]
- (8) Pohl H, Pech O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016;65:196-201.

- (9) Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, 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;64:700-706.
- (10) Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005 Oct;37(10):929-36.
- (11) Horwhat JD, Maydonovitch CL, Ramos F, Colina R, Gaertner E, Lee H, et al. A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008 Mar;103(3):546-54.