

# 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](mailto:troels.havelund@rsyd.dk)

## Status

Første udkast	feb 2009
Korrigeret udkast	aug 2009
Endelig guideline	feb 2010
Guideline revideret	nov 2020
Guideline skal revideres senest	nov 2024

## 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 karcinom, der er en højt specialiseret funktion.

## Quick-guide

### Diagnose

Barretts øsofagus defineres som områder af øsofagusepitelet med velafgrænset ændret slimhinde farve  $\geq 1$  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 refluksøsofagit, 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 komorbiditet. 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 circumferentielt segment  $\geq 3$  cm og hvert 5. år ved segment  $< 3$  cm.

Usikker eller let dysplasi: Første gang efter 3 måneder. Ved fortsat dysplasi bekræftet af ekspertpatolog henvises til vurdering og radiofrekvens ablation (RFA) på højt specialiseret afdeling. Ved regression til non-dysplastisk metaplasi kontrolleres hver 6. måned. Efter to konsekutive undersøgelser uden dysplasi følges programmet for non-dysplastisk intestinal metaplasi.

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

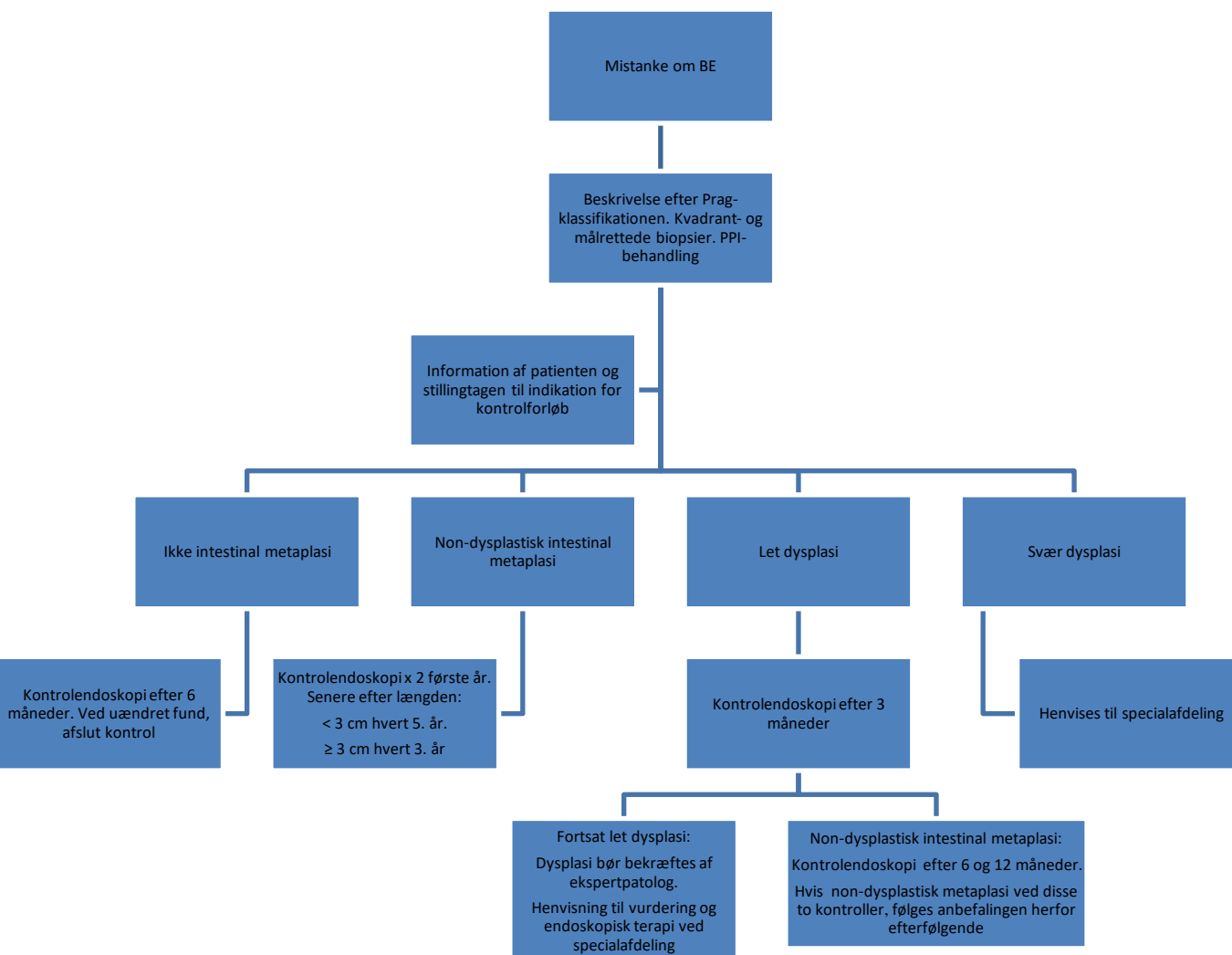
### Behandling

Alle tilbydes effektiv antirefluksbehandling med PPI eller kirurgi.

Kemoprophylakse med lavdosis acetylsalicylsyre anbefales ikke som standard, men kan være indiceret ved kardiovaskulær komorbiditet.

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

### 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 adenokarcinom og/eller svær dysplasi ved BE er rapporteret fra 0,12-0,5/100 personår (1-2).

Risikofaktorer ud over refluxsygdom er rygning, alkohol, BMI>30, mandligt køn, kaukasisk race og alder over 45. Der er øget forekomst hos 1.-grads slægtninge (3).

### Definitioner

BE er defineret ved tilstedeværelse af cylinderepitel med intestinal metaplasi i stedet for det normale uforhornede pladeepitel i øsofagus  $\geq 1$  cm oralt for den anatomiske gastroøsofageale overgang. 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	<b>II B</b>
Mikroskopisk diagnose baseret på tilstedeværelse af intestinal metaplasi	<b>II B</b>
Opdeling i intestinal metaplasi, let dysplasi, svær dysplasi og karcinom	<b>II B</b>
Bioptering fra det suspekterede område + kvadrantbiopsier for hver 2 cm	<b>II B</b>
Screening af befolkning eller risikogrupper anbefales ikke	<b>III B</b>
Livslang behandling med PPI	<b>IV C</b>
Endoskopisk kontrol efter individuel vurdering.	<b>III B</b>

## Litteratur søgning

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.11. 2020

Søgning i PubMed. Søgord: Barretts esophagus/oesophagus

## Emneopdelt gennemgang

### Diagnose

#### Overordnet

Diagnosen BE stilles ved kombination af endoskopiske og histologiske fund.

#### Endoskopisk

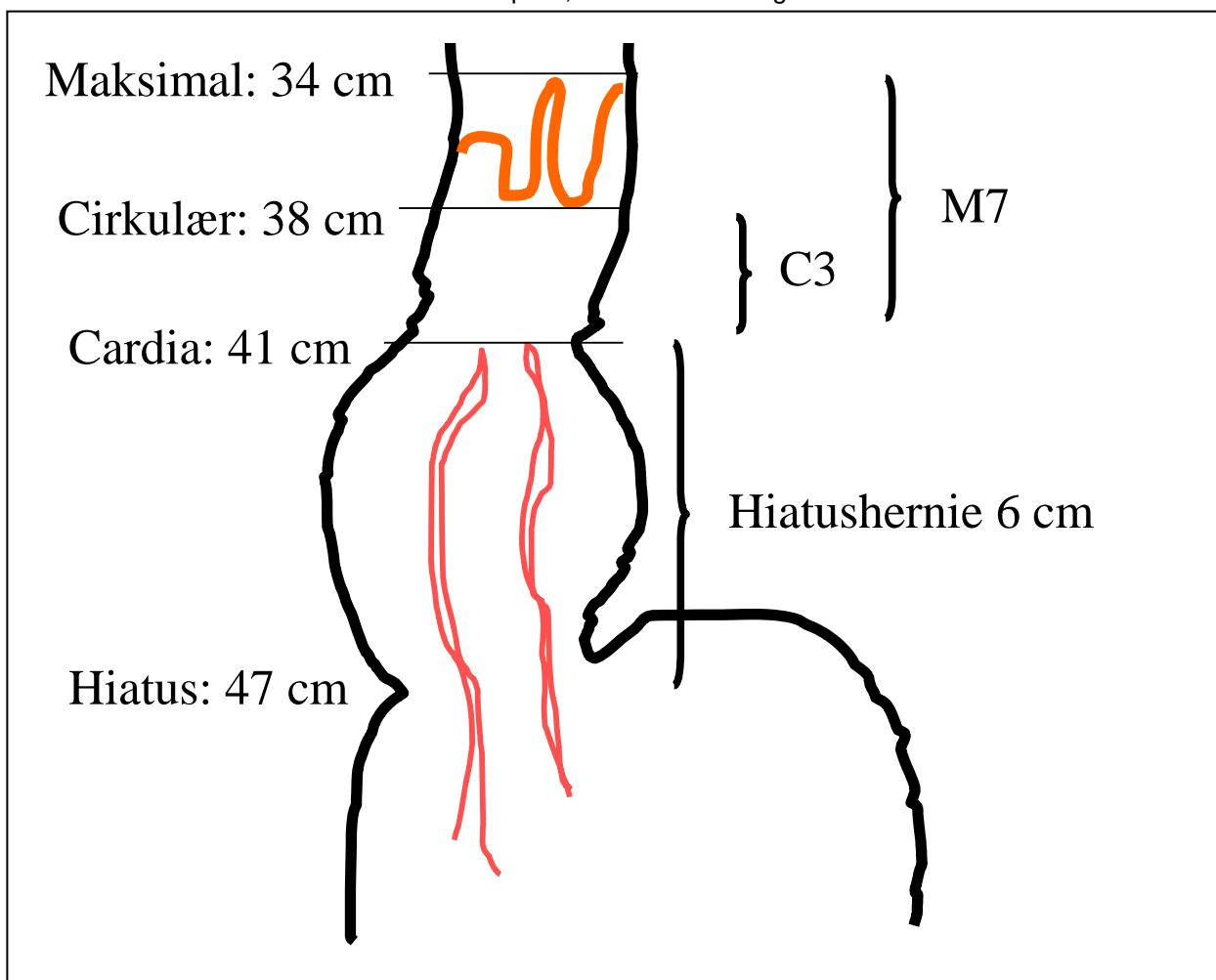
Diagnosen mistænkes ved makroskopisk ændret slimhinde  $\geq 1$  cm oralt for den gastroøsofageale overgang. Den gastroøsofageale overgang lokaliseres endoskopisk, hvor ventriklens længdegående folder slutter og den rørformede øsofagus kan erkendes (4).

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. 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. Korrekt diagnose kræver, at det nederste sæt biopsier tages > 1 cm over den gastroøsofageale overgang. 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 biopsier, 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, komorbiditet 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).

Cylinderepitel metaplasi 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). Den patoanatomiske diagnose er imidlertid vanskelig med høj interobservervariation, og i mange tilfælde kan dysplasi diagnosen afkræftes ved revision af ekspertpatolog.

Ved fund af let dysplasi kontrolleres første gang efter 3 måneder. Genfindes let dysplasi, henvises til højt specialiseret afdeling til vurdering med henblik på radiofrekvens ablationsbehandling (RFA).

Genfindes dysplasien ikke ved kontrol efter 3 måneder, foretages kontrolendoskopi hver 6. måned to gange. Er kontrollerne uden dysplasi, følges kontrolforløbet for non-dysplastisk metaplasi.

### Svær dysplasi

Henvises til center for behandling af øsofagus cancer.

### Adenokarcinomudvikling ved BE

Adenocarcinom i øsofagus er associeret til BE. Antallet af adenokarcinomtillfælde i øsofagus er stærkt stigende både isoleret og i forhold til andre cancere. Incidensen af adenokarcinom er rapporteret fra 0,12-0,5/100 personår med BE (1-2).

### Risikogrupper

Risikofaktorer for udvikling af adenokarcinom 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

- Familær disposition til gastrisk cancer
- Rygning
- Ulceration eller striktur ifm. BE

## Behandling

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

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

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

**Kemoproylakse:** Hermed menes medikamentel behandling for at hindre eller forsinke progression af metaplasi til dysplasi / cancer, og kandidaterne hertil er PPI, acetylsalicylsyre, NSAID og statiner.

Det har længe været diskuteret, om PPI, ud over at lindre reflukssymptomer, også reducerer risikoen for neoplastisk progression. Et systematisk review støtter, at der er en sådan effekt, men den er relativt lav med NNT på 147 (12). Et randomiseret studie har vist effekt af højdosis versus lavdosis PPI (80 mg / 20 mg esomeprazol) på et kombineret effektmål (progression til HGD, cancer og død) (13). Der er altså en vis evidens for at anbefale højdosis PPI.

Samme studie (13) viste også en lille effekt af højdosis PPI kombineret med acetylsalicylsyre (300 – 325 mg) på det kombinerede effektmål, hvor død af alle årsager var afgørende i kombinationen, ikke progression af metaplasi. Acetylsalicylsyres effekt som egentlig kemoproylakse er således ikke endeligt afklaret, men fælles risikofaktorer for progression af BE og for kardiovaskulær sygdom kan retfærdiggøre anvendelse.

For statiner gælder det samme som for acetylsalicylsyre, BE er ikke en indikation i sig selv.

Ved NSAID er der ikke balance imellem positiv effekt og bivirkninger.

**Reduktion af risikofaktorer:** Rygestop og vægttab anbefales.

## 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

Troels Havelund, Peter Bytzer, 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) Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016; 111:30-50.

- (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, Ragnanath K, et al. British Society of Gastroenterology guideline on the diagnosis and treatment of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63:7
- (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;65(4): 548-54.
- (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.
- (12) Singh S, Garg SK, Singh PP et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Gut* 2014;63(8):1229-1237.
- (13) Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392(10145):400-408