

## Barretts øsofagus; diagnose, kontrol og behandling

### Forfattere og korrespondance

Lasse Bremholm (sekretær), Peter Funch-Jensen, Jan Eriksen, Lene Hendel, Troels Havelund, Peter Matzen (tovholder)

Korrespondance:

Ovl. Peter Matzen, Gastroenheden, medicinsk sektion 439, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre

### Status

Første udkast:	feb 2009
møde:	maj 2009
Korrigeret udkast:	aug 2009
Endelig guideline:	feb 2010
Guideline skal revideres senest:	feb 2013

### Afgrænsning af emnet:

Disse kliniske retningslinier omfatter håndteringen af patienter med BE uden eller med let dysplasi i almen praksis, i speciallægepraksis og på hospitalsafdeling. Behandling af BE med svær dysplasi eller tidligt carcinom er en højt specialiseret funktion og falder derfor udenfor denne retningslinie.

### Quick-guide

#### **Diagnose**

Barretts øsofagus (BE) defineres som områder med makroskopisk synlig cylinderepitelmetaplasi oralt for den anatomiske gastroøsofageale overgang.

Udstrækningen af de endoskopiske fund beskrives med anvendelse af Pragklassifikationen.

Metaplasien skal bekræftes histologisk ved tilstedeværelsen af intestinal metaplasi.

Den histologiske beskrivelse skal omfatte stillingtagen til dysplasi og i givet fald om denne er let eller svær.

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

#### **Kontrol**

Endoskopi med biopsi kan tilbydes patienter, som ønsker kontrol efter informeret samtykke, og som er potentielle kandidater til endoskopisk eller kirurgisk behandling af svær dysplasi eller cancer

#### **Intervaller:**

Intestinal metaplasi: hvert 2. (evt. 3.) år

Let dysplasi: hver 6. måned. Efter to konsekutive undersøgelser uden dysplasi følges programmet for intestinal metaplasi

Svær dysplasi eller carcinoma in situ: henvises til center for behandling af øsofaguscancer

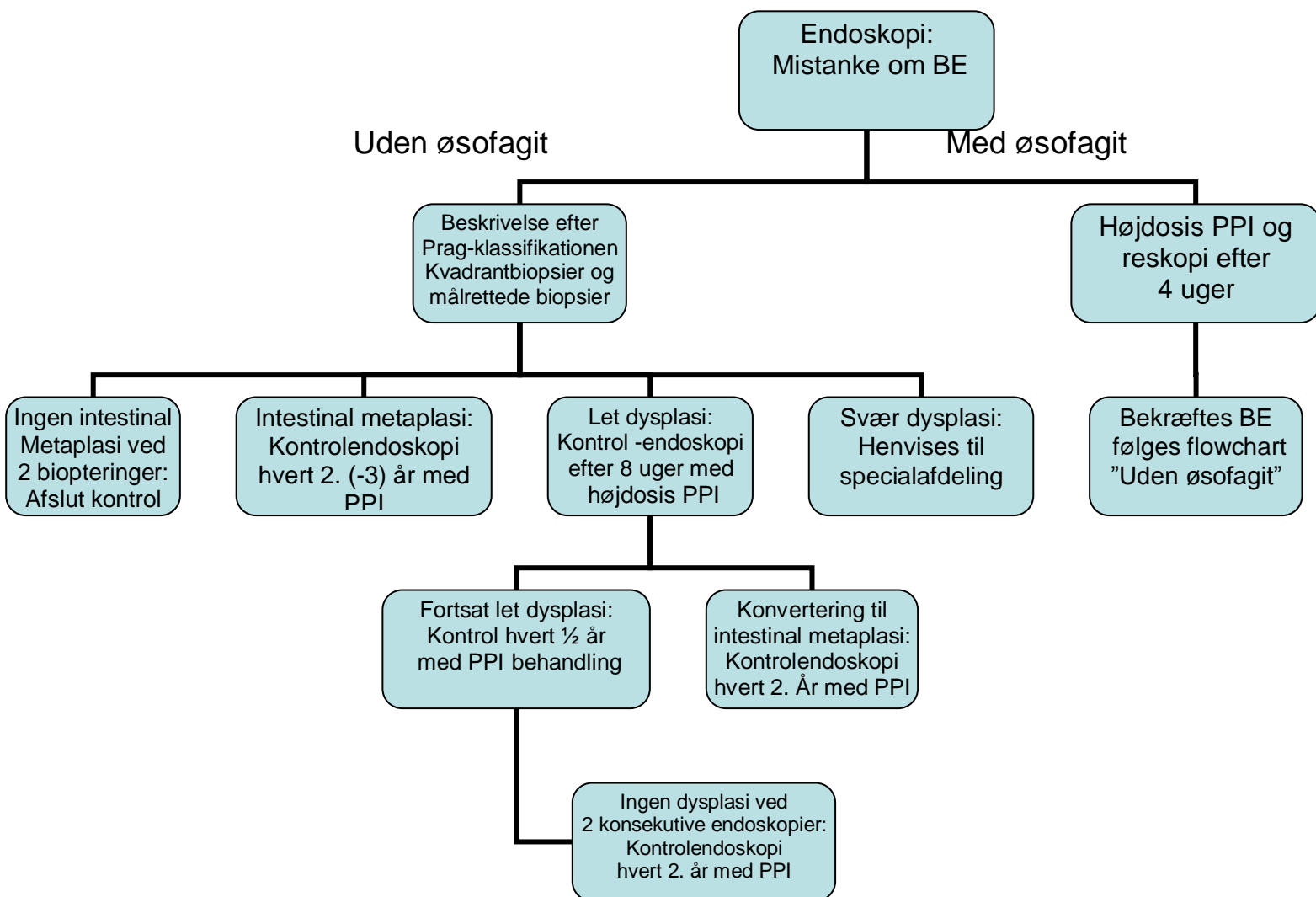
#### **Behandling**

Alle tilbydes relevant antirefluxbehandling med PPI eller kirurgi.

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

Behandlingen af svær dysplasi og carcinoma in situ varetages på centre for behandling af øsofaguscancer

## 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 i øsofagus er ca. 0,5/100 personår(1).

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(2).

#### Definitioner:

BE er defineret ved tilstedeværelse af cylinderepitel med intestinal metaplasi i stedet for det normale uforhornede pladeepitel i øsofagus.

### Styrken af evidens og anbefalinger i denne guideline

Anvendelse af Pragklassifikationen 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 carcinom	<b>II B</b>
Bioptering fra det suspekete område + kvadrantbiopsier efter de beskrevne retningslinjer	<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 og drøftelse med patienten	<b>III B</b>

#### Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.04 2009

Søgning i pubmed, Cochrane.

Søgeord: Barretts esophagus/oesophagus

#### Emneopdelt gennemgang :

##### Diagnose

*Overordnet:* Diagnosen BE kan kun stilles ud fra en kombineret makroskopisk og mikroskopisk vurdering.

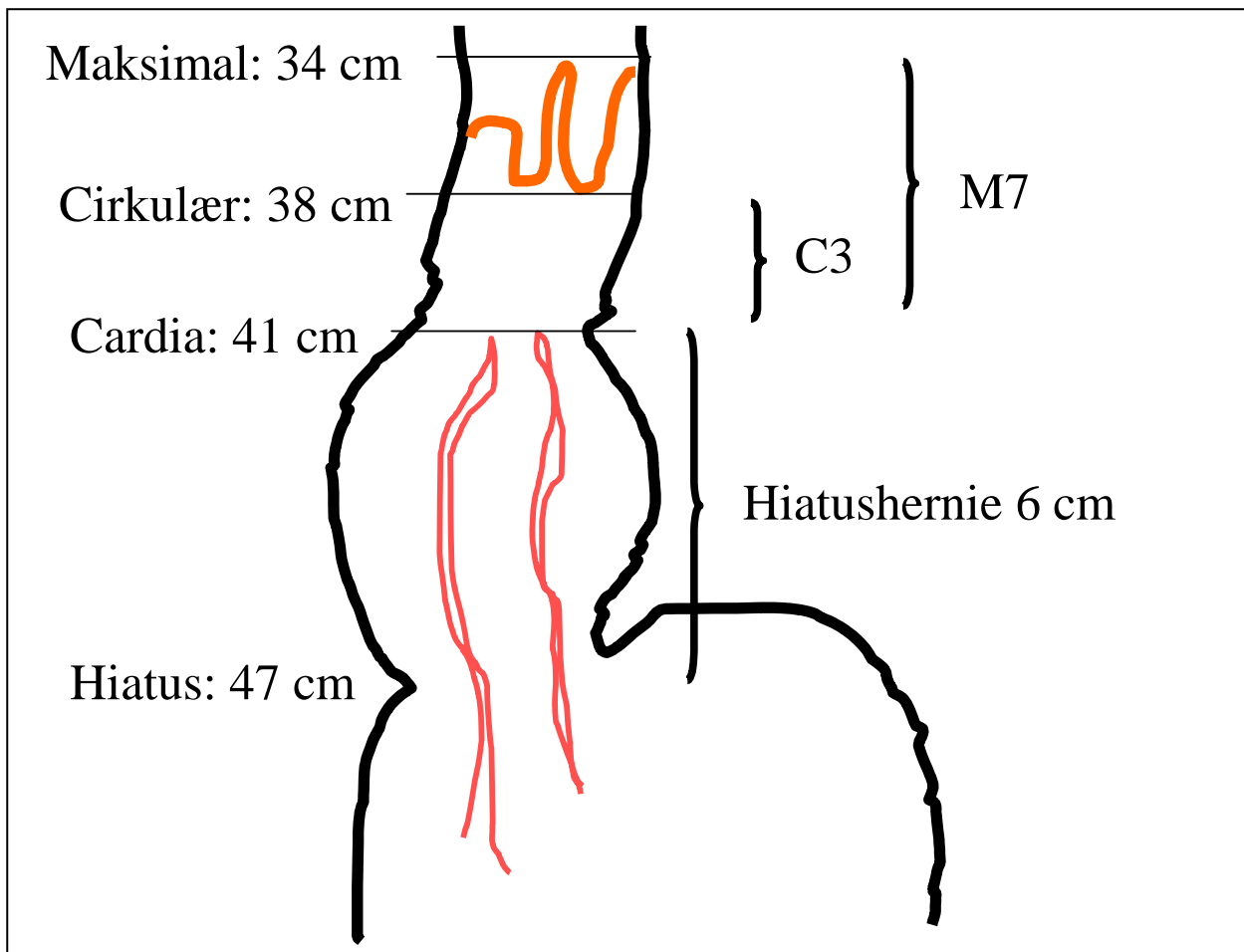
*Endoskopisk:* Diagnosen mistænkes ved makroskopisk ændret slimhinde oralt for den gastroøsofageale overgang. Den gastroøsofageale overgang lokaliseres endoskopisk, hvor ventriklens længdegående folder slutter og den rørformede øsofagus kan erkendes (3). [II]

Prag-klassifikationen anvendes til at beskrive udstrækningen af det formodede BE segment. Prag-klassifikationen angiver med en C og M værdi længden af henholdsvis den circumferentielle udstrækning og den maksimale længde på BE segmentet. Det er her vigtigt at fraregne længden af et evt. hiatushernie. (se illustration) (3) [IV].

Der biopteres fra det suspekete område efter følgende retningslinjer: Kvadrantbiopsier fra orale og anale begrænsning af BE segmentet, ved BE segment længere end 5 cm tages kvadrantbiopsier fra midten af området. Desuden tages målrettede biopsier fra suspekete områder (afvigende kartegning, ulcerationer/erosioner, og ændret overfladeniveau og/eller -struktur). Denne anbefaling afviger fra visse internationale anbefalinger, hvor der anbefales kvadrantbiopsier for hver 2 cm Barrett segment. Dette vurderes af nærværende forfattere dog ofte ikke at være praktisk gennemførligt, og derfor er anbefalingerne ændret til det angivne [IV].

Ved svær øsofagit (grad C eller D efter Los Angeles klassifikationen) kan den makroskopiske vurdering af mulige områder med BE være vanskelig. I disse tilfælde behandles med PPI i dobbelt standarddosis i 4 uger, og herefter foretages fornyet endoskopi med biopsi [IV].

*Histologisk:* Biopsier fra et makroskopisk mistænkt segment med BE skal indeholde metaplasi af slimhinden så det uforhornede flerlagede pladeepitel er erstattet af cylinderepitel. Mikroskopiske foci med intestinal metaplasi fra en makroskopisk normal Z-linie 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, hvor endoskopi har vist makroskopiske forandringer forenelige med BE, bør der reskoperes og biopteres, idet mosaik af gastrisk og intestinal metaplasi kan forekomme. Hvis den fornyede endoskopi med bioptering ikke viser intestinal metaplasi afkræftes BE diagnosen [IV].



### **Screening**

Der foreligger ikke studier, der viser at patienter med refluxsymptomer har gavn af en screeningsendoskopi for at diagnosticere en mulig BE. En cost-utility analyse finder at der kan være en gevinst ved at screene 50-årige mænd med refluxsymptomer 1 gang(4) [III]. Screening af personer uden refluxsymptomer vil formentlig give et endnu lavere udbytte, og generelt kan screening ikke anbefales(4) [III].

### **Kontrol**

Der foreligger ikke randomiserede studier, der sammenligner mortaliteten af øsofagus cancer ved kontrol med endoskopi i forhold til ingen kontrol. Hos patienter uden dysplasi er kontrolendoskopi kontroversielt, men såfremt patienten i samråd med lægen vælger et kontrolregime anbefales kontrolendoskopi med 2 (evt. 3) års mellemrum. Ved let dysplasi kontrolleres hver 6 måned. Ved svær dysplasi henvises til center for behandling af øsofagus cancer. Kontrol og evt. henvisning sker under hensyn til forventet livslængde hos den enkelte patient.

### **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 cancers. Incidensen af adenocarcinom er ca. 0,5/100 personår med BE (1) [III].

### **Risikogrupper**

Risikofaktorer for udvikling af adenocarcinom sekundært til BE er følgende(5):

- Mænd

- >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 ifm. BE

### **Behandling**

**Intestinal metaplasi uden dysplasi:** Patienter med BE bør behandles med PPI eller anden effektiv antirefluksbehandling. Ved syrerelaterede symptomer, bør PPI dosis optitreres til symptomfrihed, ellers anvendes standarddosering. Ved manglende symptomatisk effekt af syrehæmning bør fundoplækning overvejes (2;5)[IV]. 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.

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

### **Endoskopi ved diagnostik og kontrol**

Der er ingen evidens for rutinemæssig brug af kromoendoskopi eller narrow band imaging (NBI), hverken til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrolendoskopier. De forbedrede endoskopiske billeddannelser og billedbehandling (High Definition Endoscopy, Zoom-teknik og NBI) vil sandsynligvis give bedre muligheder for identifikation af dysplasi og kan muligvis med fordel anvendes til målrettet bioptering ved kontrol af BE(6-8).

### **Referencer:**

#### Reference List

- (1) Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008 Aug 1;168(3):237-49.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003 Feb 4;138(3):176-86.
- (5) Watson A, Heading RC, Shepherd NA. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. *British Society of Gastroenterology* 2005. <http://www.bsg.org.uk>

- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, Axon AT. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006 Aug;64(2):195-9.