



Barrett's esophagus

– diagnostik, behandling og efterforløb

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

11.06 2020 (DEGC)

Administrativ godkendelse

19. august 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. juli 2022

INDEKSERING

DEGC, Barretts, dysplasi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Endoskopi og Biopsi.....	3
Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE 9.....	4
Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	7
Endoskopi og Biopsi.....	7
Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE.....	9
Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling.....	11
4. Referencer.....	14
5. Metode.....	17
6. Monitoreringsplan.....	18

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Endoskopi og Biopsi

1. Man bør gastrokopere patienter med flere risikofaktorer for Barretts esophagus (BE) (D).
2. Ved fund af forandringer forenelige med BE skal endoskopifundene beskrives iht. Prag klassifikationen (D).
3. Svær esophagitis pga. kronisk reflux symptomer kan skjule de histologiske forandringer og man skal gentage endoskopien efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI mhp. re-biotering (B).
4. Alle med diagnosen BE uden dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, skal have foretaget re-gastroskopi efter 3 år (B).
5. Alle med diagnosen BE med dysplasi efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 3 måneder efter dobbelt dosis PPI med histologisk verifikation af patolog med øvre gastrointestinal ekspertise (D).
6. Kvadrant randbiopsier skal tages fra toppen og bunden af BE segmentet og fra midten hvis segmentet er længere end 5 cm samt fra alle suspekterte læsioner (D).
7. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (D).
8. Der skal altid ved fundet af dysplastisk BE foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (B).
9. Ved fund af eleverede områder med High grade dysplasi BE (HGD BE) bør der foretages endoskopiske resektion af områderne for at sikre diagnostikken, behandle lokaliseret sygdom (B).
10. Rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning kan bruges til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (B).

Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE

11. Non-dysplastisk BE bør tilbydes effektiv antireflux behandling sammen med acetylsalicylsyre 75 mg dagligt (A).
12. Al dysplastisk BE behandling skal forgå i kontrolleret regi på højtspecialiseret afdeling (D).
13. Ved Low grade BE bør der behandles med RFA eller EMR (A).

Ved High grade dysplastisk BE:

14. Bør Endoskopis Submukøs Dissektion (ESD) foretages ved læsioner > 15 mm, dårligt løft eller risiko submukøs invasion. (A).
15. Kan Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR) foretages ved læsion >15 mm (A).
16. Ved multifokal High grade dysplastisk BE og god almentilstand kan GEJ-resektion tilbydes (A).

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

17. Non-dysplastisk BE (ND BE) bør have foretaget kontrol gastroskopi hvert tredje år (B).
18. Low grade dysplastisk BE (LGD BE) bør have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter tre måneder. Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B).
19. High grade dysplastisk BE (HGD BE) skal have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter tre måneder. Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B).

2. Introduktion

Gastroesophageal reflux sygdom (GERD) er et voksende problem i den vestlige verden (1). Diagnosen GERD er associeret med risiko for Barretts esophagus (BE) i op til 15% (2). Endvidere er BE associeret med adskillige riskofaktorer, herunder rygning, fedme, mandligt køn, alder og familie anamnese med BE eller cardia cancer (3). Forekomsten af adenokarcinom i gastroesophageale overgangszone (GEJ) er klart associeret med forekomsten af BE, med en årlig risiko på 0,33% ved BE uden dysplasi, 0,54% ved BE med low-grade dysplasi og 7% ved BE med high-grade dysplasi (4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Med baggrund i et arbejde i 2009 i Dansk Gastroenterologisk Selskab / Dansk Kirurgisk Selskabs guideline udvalg og et af DECV-gruppen nedsat udvalg blev der udfærdiget et sæt retningslinjer for BE med opdatering af disse i 2017 og 2019.

Definition

Esophagus med dele af det normale pladeepithel erstattet af cylinderepithel. Forandringen er synlig makroskopisk (endoskopisk) og strækker sig mere end 1 cm fra den GEJ vurderet ved overkanten af de gastriske folder ved desuffleret ventrikel. Forandringen skal bekræftes histologisk, med biopsi fra den tubulære del af esophagus, hvor der skal forefindes cylinderepithel, men ikke nødvendigvis bægerceller. Grunden til dette er for at tage højde for sampling error ved for få biopsier. Når der er valgt mere end 1 cm fra de gastriske folder skyldes det, at Prag klassifikationen har defineret betydelig usikkerhed i diagnosen ved korte Barrett segmenter (5-6).

Epidemiologi

Hyppigheden varierer med op til 2 %'s forekomst hos endoskoperede ikke symptomatiske patienter og op til 15% af patienter med GERD (4).

Ætiologi

Barrett's esophagus er overvejende konsekvensen af langvarig og svær GERD, men flere studier peger også på associationen med alder, køn, rygning og fedme. Sammenlignet med patienter som har haft GERD symptomer under 1 år er odds-ratioen (OR) for BE således 3,0 og 6,4 (95% CI 2,4-17,1) når GERD har været tilstede i hhv. 5 og 10 år (4). Ved stigende alder ses øget forekomst af BE med 2% i 30 års alderen stigende til 9% i 60 års alderen (7), ligesom OR er 15,1 ved GERD symptom debut før 30 års alderen (8). For mandligt køn er der ligeledes fundet en øget OR på 2,0 (95% CI 1,8-2,2) (9) ligesom rygning har været fundet associeret med BE hos patienter uden GERD symptomer (OR 1,4, 95%CI 1,2-1,7) (10). Visse former for fedme (æbleformen) er vist associeret med udviklingen af BE (OR 2,0, 95%CI 1,5-2,6) (11).

Familier anamnese er også stærkt associeret med udviklingen af BE, da et kohorte studie fandt en øget forekomst af BE hos 1. og 2. grads slægtninge til patienter med BE sammenlignet med personer uden familier anamnese af BE (24% vs. 5%, $P < 0,005$) og en øget OR på 12 (95% CI, 3,3-44,8) da der var taget højde for alder, køn og vægt (12).

Karcinogenicitet

Risikoen for udvikling af adenocarcinom har i litteraturen været angivet varierende, men i en meta-analyse fra 2012 med 57 studier blev der estimeret en årlig incidens på 0,33 % (95% CI 0,28-038) for patienter med non-dysplastisk BE (13). For LGD BE har en meta-analyse vist en årlig risiko på 0,5% for at udvikle cardia cancer (14). Dog viste et nyere skelsættende studie, som randomiserede til radiofrekvensablation vs. kontrol, en betydelig øget risiko for udvikling af LGD til cardia cancer på 9% mens 18% udviklede HGD BE (15).

Risikoen for udvikling af cardia cancer er formentlig større ved HGD BE. I en meta-analyse med 4 studier af i alt 236 patienter (16) var risikoen for udvikling af cardia cancer fra HGD BE 7% (95% CI 5-8), men andre større randomiserede studier har vist betydelig højere risiko på 19-28% (17,18).

Risikofaktorer

Multivarians analyser har identificeret væsentlige risikofaktorer til udviklingen af adenokarcinom i BE som ovenfor anført.

Patientgruppe

Patienter som diagnosticeres med BE ved gastroskopi iht ovenstående definition, dvs. med endoskopisk og histologisk verifikation. Patienter uden cylinder epitel mere end 1cm fra GEJ omfatter ikke patient gruppen da de ikke definatorisk har BE. Alle patienter med BE kan principielt behandles ambulant medmindre at der foretages større endoskopiske resektioner. Komorbiditeten kan have indflydelse på BE diagnostik og behandling iht.de risikofaktorer der er ovenfor beskrevet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen der kommer i kontakt med BE patienter eller patienter i risiko for udvikling af BE.

3. Grundlag

Endoskopi og Biopsi

1. Man bør gastrokopere patienter med flere risikofaktorer Barretts esophagus (BE) (D).
2. Ved fund af forandringer forenelige med BE skal endoskopi fundene beskrives iht. Prag klassifikationen (D).
3. Svær esophagitis pga. kronisk reflux symptomer kan skjule de histologiske forandringer og man bør gentage endoskopien efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI mhp. re-biotering (B).
4. Alle med diagnosen BE uden dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, skal have foretaget re-gastroskopi efter 3 år (B).
5. Alle med diagnosen BE med dysplasi efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 3 måneder efter dobbelt dosis PPI med histologisk verifikation af patolog med øvre gastrointestinal ekspertise (D).
6. Kvadrant randbiopsier skal tages fra toppen og bunden af BE segmentet og fra midten hvis segmentet er længere end 5 cm samt fra alle suspekterte læsioner (D).
7. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (D).
8. Der skal altid ved fundet af dysplastisk BE foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (B).
9. Ved fund af eleverede områder med High grade dysplasi BE (HGD BE) bør der foretages endoskopiske resektion af områderne for at sikre diagnostikken, behandle lokaliseret sygdom (B).
10. Rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning kan bruges til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinje vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesofageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017. Denne retningslinje er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning fra 2016 til 2019 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Ad anbefaling 1: Der er ikke påvist nogen sikker indflydelse på canceroverlevelsen af screenings endoskopi hos patienter med GERD (19). På trods af dette anbefales det i adskillige internationale guidelines at gastroskoperer patienter med flere risikofaktorer, herunder rygning, fedme, mandligt køn, alder og familieanamnese med BE eller cardia cancer (4,20,21)[5].

Alle patienter med alarmsymptomer i form af opkastninger, anæmi, vægttab og dysfagi skal selvklart endoskoperes, ligesom patienter med endoskopisk påvist esophagitis skal re-skoperes efter en måneds behandling med PPI med fornyet bioptering.

Ad anbefaling 2: Prag klassifikationen anvendes til at beskrive udstrækningen af BE (II). Prag klassifikation beskriver 2 mål: en C og en M værdi for henholdsvis længden af den cirkumferentielle udstrækning og den maksimale længde af BE segmentet (den længste tunge) (5)[5].

Ad anbefaling 3: Gastroskopi med visuel og histologisk bekræftelse. Se ovenstående definition af BE. Inflammation som det ses ved kronisk reflux symptomer kan medvirke til at skjule de histologiske forandringer hos op til 12 % af patienterne med korte BE segmenter og man bør derfor ved fund af svær esophagitis gentage endoskopian efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI for at få nye biopsier (22)[2b].

Ad anbefaling 4: Alle med diagnosen BE uden dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, bør have foretaget re-gastroskoperes efter 3 år (20)[3b].

Ad anbefaling 5: Alle med diagnosen BE med dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, skal have foretaget re-gastroskoperes indenfor 3 måneder efter dobbelt dosis PPI med histologisk verifikation af patolog med øvre gastrointestinal ekspertise for at undgå at overse HGD BE (4)[5].

Ad anbefaling 6-7: Kvadrant randbiopsier skal tages fra toppen og bunden af BE segmentet og fra midten hvis segmentet er længere end 5 cm samt fra alle nodulære læsioner [5]. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (5)[5]. Bioptering kan hjælpes af forbedrede endoskopiske metoder, evidens mangler.

Ad anbefaling 8: Ved flere samtidige vurderinger af patologien stiger sikkerheden markant for gradsvurderingen af dysplasi, og der skal altid ved fundet af dysplastisk BE foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (23-25)[2b].

Ad anbefaling 9: Ved fund af eleverede områder med HGD bør der foretages endoskopiske mucosa resektion (EMR eller ESD) af suspekte områder for at sikre diagnostikken, behandle lokaliseret sygdom og sikre bedst muligt mod at adenokarcinomer overses (26)[2a].

Ad anbefaling 10: Der findes efterhånden evidens for rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (27-29)[2b]. De forbedrede endoskopiske billeddannelser og billedbehandling (High Definition Endoscopy, Zoom-teknik og NBI) vil endvidere sandsynligvis give bedre muligheder for identifikation af dysplasi og kan muligvis med fordel anvendes til målrettet bioptering ved kontrol af BE.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør efter diagnostik af BE tidligt informeres om diagnosen og tilbydes en samtale om sygdommen og behandlingsmodaliteter versus endoskopisk kontrol. Det skal diskuteres med patienten om hvorvidt kontrol er indiceret og ønsket på baggrund af risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved behandling (øget sygeliggørelse) (20).

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. I anbefalingerne 3-5 er der tale om stærke anbefalinger trods lavt evidens niveau.

Rationalet for at re-gastroskopere patienter med dysplastisk BE tager udgangspunkt i danske logistiske forhold som besværliggør en ekspert vurdering af alle BE biopsier. Anbefalingen skal derfor ses som nødvendighed for at sikre at dysplasi bliver diagnosticeret og behandlet korrekt.

Anbefalingen med kvadrant randombiopsier fra toppen, midt (>5cm) og bund, skal ses et nødvendigt minimumskrav, da det ikke vurderes realistisk at håndtere den store mængde biopsier som Seattle-protokollen kræver (kvadrant biopsier for hver 2. cm i BE segmentet + BE øer.

Biopsierne anbefales taget >1 cm oralt for GEJ i anbefaling 5, da der er tale om en international konsensus som kun har fundet høj interobservatør overensstemmelse ved bioptering > 1 cm oralt for GEJ. Der foreligger ikke høj evidens på området, men anbefalingen betragtes som stærk internationalt.

Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE

- 11. Non-dysplastisk BE bør tilbydes effektiv antireflux behandling sammen med acetylsalicylsyre 75 mg dagligt (A).**
- 12. Al dysplastisk BE behandling bør forgå i kontrolleret regi på højt specialiseret afdeling (D).**
- 13. Ved Low grade dysplastisk BE bør der behandles med RFA eller EMR (A).**

Ved High grade dysplastisk BE

- 14. Bør Endoskopis submukøs dissektion (ESD) foretages ved læsioner > 15 mm, dårligt løft eller risiko submukøs invasion. (A).**

- 15. Kan Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR) foretages ved læsion >15 mm (A).**
- 16. Ved multifokal High grade dysplastisk BE og god almentilstand kan GEJ-resektion tilbydes (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinje vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017. Denne retningslinje er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning fra 2016 til 2019 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Behandling af ND BE, LGD BE, HGD BE

Ad anbefaling 11: To daglige doser af PPI (sammenlagt svarende til én dagsbehandlingsdosis). Alle med diagnosen BE uden dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, bør have foretaget re-gastroskoperes efter 3 år (20)[3b]. Endvidere er det vist i et nyligt studie, at kombinationsbehandlingen af PPI og acetylsalicylsyre 300 mg dagligt, reducerer risikoen for udviklingen af HGD BE og cardia cancer, både sammenlignet med lav-dosis og højdosis PPI regimer alene (30)[1b]. Desuden har en nylig metaanalyse af > 82.000 patienter i 17 kohorte studier vist en reduceret cancer-specifik mortalitet for daglig brug af lavdosis acetylsalicylsyre (31)[1a]. I metaanalysen viste en sub gruppe analyse også en reduceret post-diagnose esophagus cancer-specifik mortalitet associeret med brug af lavdosis acetylsalicylsyre med en OR på 0.88 (95% CI = 0.79–0.98). Da begge studier har vist gavnlige effekt på risiko for udvikling eller cancer-specifik mortalitet, anbefales det at tilbyde daglig behandling med acetylsalicylsyre. Acetylsalicylsyre bør doseres så lavt som muligt pga. bivirkningsprofilen.

Ad anbefaling 12: Behandling skal, ligesom ECV-cancer, foregå i højtspecialiseret ECV afdelinger iht Sundhedsstyrelsens specialeplan (32), da der er tale om forstadie til cardia cancer. Desuden er anbefalingen ud fra en betragtning af de alvorlige implikationer af behandlingssvigt og potentielt alvorlige komplikationer ved behandlingen.

LGD BE

Ad anbefaling 13: I et skelsættende studie fra 2014 fandtes overbevisende effekt af RFA + PPI sammenlignet med gastroskopisk kontrol + PPI, hvor 26,5% af de ikke-behandlede patienter udviklede HGD BE eller cardia cancer i observationsperioden sammenlignet med 1,5% i behandlingsgruppen (15)[1b]. RFA eller EMR behandling forudsætter mdrs effektiv anti-reflux dobbeltdosis PPI behandling (15).

HGD BE

Ad anbefaling 14-16: Som nævnt i introduktionen, er risikoen for udviklingen af cardia cancer betydelig, når først diagnosen er histologisk verificeret. Desuden har studier vist, at EMR af områder med HGD BE kan medføre en opgradering af diagnosen til cardia cancer i 25-40% (33-35). I et andet mindre studie med patienter esophagus receseret for HGD, viste histologien efterfølgende cardia cancer hos 7/9 (78%) ved patienter med synlige læsioner imod 7/22 (32%) uden synlige læsioner (36). Rationalet med endoskopisk resektion med efterfølgende RFA, beror derfor på en kombination af resektion som makrobiopsi samt en

efterfølgende ablation af BE. Selvom de fleste studier peger på en bedre R0 resektionsrate ved ESD, har et nyligt randomiseret studie konkluderet at den kliniske forskel på EMR og ESD er neglignibel, på trods af at ESD opnåede signifikant højere R0 resektions- og en-bloc rate samt flere kurative resektioner (37)[1b]. Dette skyldes at alle BE patienter skal forsættes med RFA efter endoskopisk resektion, hvorfor risikoen for for recidiv af overset cardia cancer er meget lille. I studiet var det dog kun patienter med eleverede læsioner, mono-fokale læsioner <3 cm der var inkluderet, men da større randomiserede studier ikke foreligger må det betragtes som bedste evidens på området. Anbefalingen lægger sig også op ad den Europæiske retningslinje på området (38).

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør tidligt informeres om prognosen og risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved behandling (øget sygeliggørelse) (20).

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. I anbefaling 12 er der tale om stærke anbefalinger trods lavt evidens niveau. Behandling skal, ligesom ECV-cancer, foregå i højtspecialiseret ECV afdelinger iht Sundhedsstyrelsens specialeplan (32), da der er tale om forstadie til cardia cancer. Desuden er anbefalingen ud fra en betragtning af de alvorlige implikationer af behandlingssvigt og potentielt alvorlige komplikationer ved behandlingen.

Med hensyn til anbefalingerne 13 og 14-16, er på nuværende tidspunkt andre lovende modaliteter til ablation af BE under afprøvning (cryo ablation, hybrid agron plasma koagulation, laser ablation, mm), men RFA anbefales da det aktuelt er den behandling der er baseret på højeste evidensniveau.

Anbefaling 14-16 er et skridt imod en mindre invasiv behandlingsmodalitet i forhold til i de tidligere nationale retningslinjer. Grunden til dette er en stadig stigende mængde evidens for at endoskopisk resektion sammen med RFA har vist gode langtidsresultater ved HGD BE samt det faktum at esophagus resektion er et stort kirurgisk indgreb med risiko for svære postoperative komplikationer og sequelae i forhold til endoskopisk behandling. Det skal dog understreges at nødvendig ekspertise og erfaring skal være til stede for at man bør tilbyde ESD, da indgrebet også medfører en øget risiko for komplikationer sammenlignet med EMR.

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

- 17. Non-dysplastisk BE (ND BE) bør have foretaget kontrol gastroskopi hvert tredje år (B).**
- 18. Low grade dysplastisk BE (LGD BE) bør have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter tre måneder. Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B).**

19. High grade dysplastisk BE (HGD BE) skal have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter tre måneder. Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinie vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017. Denne retningslinie er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning fra 2016 til 2019 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

Effekten af kontrolprogrammer er fortsat ikke fastlagt og man er formentlig nødt til at individualisere kontrolprogrammerne ud fra kendte risikofaktorer:

- Se ovenfor
- Længden af Barrett segmentet

Non-dysplastisk BE

Ad anbefaling 17: Da det er vist at patienter fundet i et kontrolprogram har tidligere stadier af adenokarcinom og også en bedre overlevelse anbefales kontrol som følger anbefalingen(20)[3a].

LGD BE

Ad anbefaling 18: Ved LGD BE og HGD BE vurderet af flere ekspert patologer, bør patienten have foretaget endoskopisk behandling. Efterfølgende skal patienten kontrolleres:

Der skal foretages gastroskopi:

- Efter tre måneder
- Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (39,40)[2b].

HGD BE

Ad anbefaling 19: Ved HGD BE vurderet af flere ekspert patologer, skal patienten have foretaget endoskopisk behandling pga. den høje risiko for udvikling af cardia cancer eller eksisterende udiagnosticeret overfladisk cardia cancer. Efterfølgende skal patienten kontrolleres:

Der skal foretages gastroskopi:

- Efter tre måneder
- Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (39,40)[2b].

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør tidligt informeres om prognosen og risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved kontrol (øget sygeliggørelse) (20).

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. I anbefalingerne 17 og 18 er der tale om moderate anbefalinger, da evidensen er noget usikker om risikoen for videreudvikling af ND BE og LGD BE til cardia cancer. I anbefaling 19 er der dog tale om stærk anbefaling trods mellemhøjt evidens niveau, pga. prognosen af diagnosen cardia cancer og den øgede risiko for udvikling af HGD BE til cancer.

4. Referencer

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC *et al.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871–80.
2. Johansson J, Hakansson HO, Mellblom L *et al.* Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:893–902.
3. Singh T, Sanghi V, Thota PN. Current Management of Barrett Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Cleve Clin J Med* 2019;86(11):724-732.
4. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111(1):30–50.
5. 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;131:1392–9.
6. Jung KW, Talley NJ, Romero Y *et al.* Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1447–55.
7. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc* 2010;71:21–7.
8. Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z *et al.* Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *The Am J Gastroenterol* 2013;108:915–22.
9. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:1050 – 61.
10. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1258–73.
11. Singh S, Sharma AN, Murad MH *et al.* Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399–412 .
12. Chak A, Lee T, Kinnard MF *et al.* Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323–8.
13. Desai TK, Krishnan K, Samala N *et al.* The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970–6.
14. Singh S, Manickam P, Amin AV *et al.* Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:897–909 .
15. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Rangunath K, Fullarton G, Di Pietro M, Ravi N, Visser M, Offerhaus GJ, Seldenrijk CA, Meijer SL, ten Kate FJ, Tijssen JG, Bergman JJ. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209-1217.
16. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB *et al.* Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394–8.

17. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277–88.
18. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62:488–98.
19. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol* 2017;23:5051-5057.
20. Fitzgerald RC, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42.
21. Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile? *Gut* 2005; 54 Suppl 1: i27-i32.
22. Hanna S, Rastogi A, Weston AP et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1416–20 .
23. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1523–30.
24. Kaye PV, Haider SA, Ilyas M et al. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry. *Histopathology* 2009;54:699–712.
25. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL et al. Barrett's esophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015;64(5):700–706.
26. Hu Y, Puri V, Shami VM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Comparative effectiveness of esophagectomy versus endoscopic treatment for esophageal high-grade dysplasia. *Ann Surg* 2016; 263(4):719–726.
27. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, Poller D, Bhandari P. Acetic acid spray is an effective tool for the endoscopic detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 843-847.
28. Hoffman A, Korczynski O, Tresch A, Hansen T, Rahman F, Goetz M, Murthy S, Galle PR, Kiesslich R. Acetic acid compared with i-scan imaging for detecting Barrett's esophagus: a randomized, comparative trial. *Gastrointest Endosc* 2014;79:46-54.
29. Tholloor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, Longcroft- Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study (with video). *Gastrointest Endosc* 2014;80:417-424.
30. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al; AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's esophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392(10145):400–408.
31. Wang X, Luo Y, Chen T, Zhang K. Low-dose Aspirin Use and Cancer-Specific Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Public Health (Oxf)* 2019 Nov 28 [Online ahead of print].
32. Sundhedsstyrelsens specialevejledning for kirurgi. 2019, 9. maj.
33. Pech O, May A, Manner H et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652–660 (e651).
34. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2008;67:604–609.

35. Pech O, Gossner L, Manner H et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy* 2007;39:588–593.
36. Tharavej C, Hagen JA, Peters JH et al. Predictive factors of coexisting cancer in Barrett's high-grade dysplasia. *Surg Endosc* 2006;20:439–443.
37. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomized trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017;66:783-93.
38. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–854.
39. Phoa KN , Pouw RE , van Vilsteren FG et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection: a Netherlands cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:96–104.
40. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK national halo RFA registry. *Gastroenterology* 2013;145:87–95.

5. Metode

Litteratursøgning og -gennemgang

Ovenstående retningslinjer er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende internationale guidelines. I udarbejdelsen af retningslinjerne har vi valgt at lægge os tæt op ad guidelines fra American College of Gastroenterology (4), British Society of Gastroenterology (20) og European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (37). Der er desuden foretaget ad hoc søgning på pubmed med søgetermer: BE, ND BE, LGD BE, HGD BE, RFA, EMR og ESD og relevante originalstudier, systematiske reviews og expert opinions er gennemgået fortrinsvis fra 2015 -2019, men også fra tidligere relevante artikler. Artikler er medinddraget i det omfang at det er fundet relevant af forfatterne.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne efter diskussion blandt retningslinjegruppen. Retningslinjegruppen mødtes på internat og drøftede dér, og på efterfølgende mailkorrespondance, anbefalingerne som forfatterne har formuleret. Afvejning af positiv effekt og skadevirkning er balanceret uden fra vurdering af at der dermed opnås højst mulig positiv effekt.

Interessentinvolvering

I udarbejdelsen af retningslinjerne har patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere ikke været involveret i udarbejdelsen denne gang. Det skønnes ikke usandsynligt at der ved revision af retningslinjerne næste kan indgå patient-repræsentation i BE retningslinjerne, da BE er et forstadium til cardia cancer. Dermed kan diagnostikken, behandlings- og kontrolstrategi have stor indflydelse på deres liv og sygdomsopfattelse og en involvering skønnes derfor relevant.

Høring og godkendelse

Lars Bo Svendsen, Professor, dr.med., Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet og Daniel Kjær, Overlæge, ph.d., Kirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital har kommenteret/eksternt reviewet retningslinjen ved gennemlæsning og returnering af kommentarer. Kommentarer er vurderet ved forfatterne efterfølgende. Retningslinjen er godkendt ved DEGC's styregruppemøde d. 11. juni 2020 efter fremlæggelse af ændringer ift. den tidligere retningslinje.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefaling 13 er en indskærpelse af den tidligere anbefaling og kan, såfremt den følges på landsplan medføre en betydelig udgift i form af et stigende antal behandlinger med RFA og/eller EMR. Merudgiften kan ikke vurderes da man på nuværende tidspunkt ikke har et overblik over den nationale incidens af LGD BE.

Forfattere

- Michael Patrick Achiam, Kirurgisk Gastroenterologi, Overlæge, klinisk lektor, dr.med., PhD, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter
- Jakob Holm, Kirurgisk Gastroenterologi, Overlæge, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

For øjeblikket har vi ingen databasemonitorering af BE patienter, men der arbejdes på at dette skrives ind i den nationale database. Indtil dette er sket, kan en monitoreringsplan med standarder og indikatorer ikke udarbejdes.