

# Barretts metaplasi og øsofaguskræft

Jens F. Rehfeld & Jens Peter Gøtze

Vækstfaktorers karcinogene potentiale er velkendt. Gener for vækstfaktorer, deres receptorer og enzymer i deres cellulære signaltransduktionsveje kan således blive onkogene efter mutationer eller andre ændringer i generne. Gastrin er en vel-etableret vækstfaktor for ventrikelslimhinden, hvor gastrinreceptoren (også kaldet CCK-B- eller CCK<sub>2</sub>-receptoren) formidler både den velkendte stimulation af mavesyresekretion og vækstregulering. Men gastrinreceptorgenet er ubehageligt promiskuøst. Det har det med at lade sig udtrykke i svulster, der er udgået fra væv også uden for mavesækken. For eksempel i medullære thyreoideakarcinomer, småcellet lungecancer, pancreascancer, kolorektal cancer og ovariecancer [1, 2].

Nu har *Haigh et al* [3] undersøgt om gastrin og gastrinreceptoren også er involveret i udvikling af Barretts metaplasi og videreudvikling til øsofaguskræft. Baggrunden er oplagt. I de seneste årtier er incidensen af Barretts metaplasi og øsofaguskræft, forbundet med gastroøsofageal refluxsygdom (GERD), steget [4, 5]. Og da GERD i denne periode ofte er blevet behandlet med potente syrehæmmere, der øger gastrinsekretionen, fordi mavesyrens normale feedbackhæmning af gastrinceller fjernes, får mange GERD-patienter hypergastrinæmi. Jo længere behandling – specielt med de effektive protonpumpeinhibitorer – des mere gastrin i plasma.

*Haigh et al* undersøgte øsofagusbiopsier fra fire patientgrupper: en kontrolgruppe med normal øsofagus, en GERD-gruppe uden metaplasi, en gruppe med verificeret Barretts metaplasi; og en gruppe med adenokarcinom i øsofagus. Receptorgenets udtryk i biopsierne blev målt med kvantitative polymerasekædereaktion (PCR)-teknikker. Desuden blev receptorbinding målt ved autoradiografi med jodmærket gastrin (med og uden specifik receptorblokering), og gastrins mitogene virkning blev målt i cellekultur (med og uden receptorblokering). Resultatet af den omfattende undersøgelse er entydig. Selv om gastrinreceptoren er sporadisk udtrykt i enkelte øsofagusbiopsier fra kontrolgruppen, findes receptoren i alle biopsier fra Barrett-patienterne (også i pladeepitelet). Mængden af receptor viste sig desuden at være 100 gange højere i Barrett-epitelet, og specifikke receptorantagonister kunne blokere gastrins mitogene virkning i øsofagus-cancercellelinjer. Lidt overraskende viste undersøgelsen også, at gastrinreceptoren kun blev udtrykt i 60% af øsofaguskarcinomerne. *Haigh et al* har derfor overvejet, om receptoren måske kun spiller en rolle ved transformationen af det metaplastiske Barretts epitel til cancervæv, men herefter mister betydning for adenokarcinoms videre vækst.

*Haigh et al* har med det beskrevne arbejde ydet et væsentligt bidrag til forståelse af den øgede forekomst af Barretts

metaplasi og øsofaguskræft i den vestlige verden [4, 5]. Det havde været ønskeligt, om de også havde undersøgt, hvorvidt gastrin syntetiseres lokalt i Barretts epitel og i adenokarcinomerne, da parakrine eller autokrine »gastrin-loops« er fundet ved andre cancerformer [1, 6, 7]. Under alle omstændigheder må undersøgelsen give anledning til overvejelse over behandlingen af GERD- og Barrett-patienter. Er det rimeligt at fortsætte som hidtil med protonpumpehæmmere? Eller er mindre potente syre reducerende farmaka, der ikke forårsager nævneværdig hypergastrinæmi, at foretrække? Eller er kombination med specifikke receptorantagonister, der blokerer virkningen af hypergastrinæmi den optimale behandling?

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling.

## Litteratur

1. Reubi JC, Schaefer JC, Waser B. Cholecystokinin (CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res* 1997;57:1377-86.
2. Rehfeld JF. Den promiskuøse receptor. *Ugeskr Læger* 1996;158:2422.
3. Haigh CR, Attwood SEA, Thompson DG et al. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasi through activation of the CCK<sub>2</sub> receptor. *Gastroenterology* 2003;124:615-25.
4. Blot WJ, DeVessa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
5. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
6. Goetze JP, Nielsen FC, Burcharth F et al. Closing the gastrin loop in pancreatic adenocarcinoma: coexpression of gastrin and its receptor in solid human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2487-94.
7. Van Solinge WW, Nielsen FC, Friis-Hansen L et al. Expression but incomplete maturation of progastrin in colorectal carcinomas. *Gastroenterology* 1993;104:1099-107.