

Radiofrekvensablation reducerer risikoen ved dysplastisk Barretts oesophagus

Michael Achiam, Jakob Holm & Lars Bo Svendsen

STATUSARTIKEL

Abdominalcentret,
Kirurgisk Gastro-
enterologisk Afdeling C,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06130409

Barretts oesophagus (BE) defineres som en metaplastisk ændring af det normale planocellulære epitel til intestinallyt cylinderepitel i spiserøret. Prævalensen af BE er ca. 1,6% [1], men hos patienter med gastroøsofageal refluxsygdom kan BE forekomme hos op til 12% og op til 36% hos patienter med dokumenteret øsofagitis [2]. BE kan spænde fra intestinal metaplasi (IM) over *low-grade* dysplasi (LGD) til *high-grade* dysplasi (HGD). Risikoen for malign transformation til øsofaguscarcinom er til stede og anslås til at være 0,12-0,5% pr. patientår for BE, mens den er estimeret til at være 2,3%, hvis LGD var til stede på diagnosetidspunktet [3, 4]. Incidensen for øsofaguscarcinom var i Danmark 475 i 2010 [5], og selvom den relative femårsoverlevelse er mere end fordoblet siden 1995 (fra 5% til 11%), er prognosen dystert [6].

På baggrund af dette er forskellige behandlingsmodaliteter afprøvet, herunder kryoablation, fotodynamisk terapi, argonplasmaablation og endoskopisk mucosaresektion (EMR) for at nedregulere dysplasi og i bedste fald fjerne IM. Modaliteterne har alle enten vist lavere behandlingseffekt eller en øget morbiditet i form af strikturer, blødning og perforationer sammenlignet med radiofrekvensablation (RFA).

Siden de første eksperimentelle forsøg i 2004 [7] har RFA vist lovende resultater med komplet remission af både dysplasi og IM. Da systemet ydermere kun foretager ablation til mucosaniveau har der kun været påvist meget få, milde og forbigående komplikationer. Behandlingen med HALO-systemet er efter-

hånden veldokumenteret i adskillige studier og er anbefalet til behandling af BE i rekommandationerne fra American Gastroenterological Association i 2011 [8].

Formålet med artiklen er at give en statusopdatering på behandlingen af BE med særlig fokus på dysplasi samt indikationen og resultaterne ved RFA med HALO-systemet.

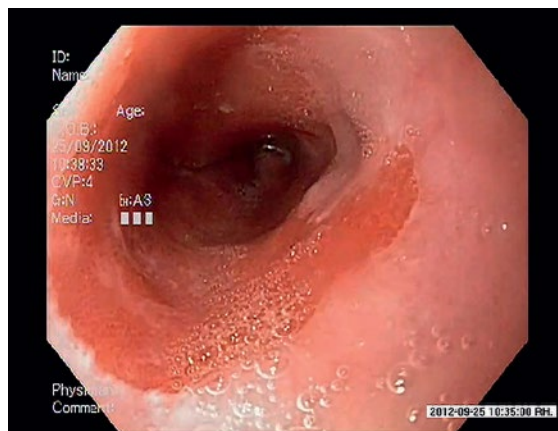
BARRETTS ØSOFAGITIS

BE menes hovedsageligt at skyldes langvarig syre- og galdepåvirkning ved tilbageløb af mavesyre i spiserøret hos patienter med refluxsygdom eller hiatushernie. Ved endoskopi diagnosticeres BE med kvadrantbiopsier fra bunden og toppen af et suspekt element, samt fra midten hvis elementet er > 5 cm langt. Forandringerne beskrives iht. Prag-klassifikation, hvor en C- og M-værdi beskriver henholdsvis længden af den cirkumferentielle udstrækning og den maksimale længde af BE-segmentet [9].

Hvor IM betragtes mere benignt og behandles med protonpumpehæmmere (PPI), er dysplasi mere alvorligt pga. det maligne transformationspotentiale. Der hersker endvidere nogen usikkerhed om prævalensen af LGD og HGD, da der er en kontinuerlig vekslen mellem IM, LGD og HGD over tid. LGD og HGD har dog været angivet at forekomme hos hhv. 8,6% og 0,9% af de patienter, som kontrolleres for BE [4, 10]. I henhold til de nationale retningslinjer fra Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelcancergruppe behandles LGD med protonpumpehæmmere [11], men enkelte steder har behandlingen også været RFA i udvalgte tilfælde. Ved HGD er man efterhånden gået væk fra den invasive kirurgiske behandling med øsofagektomi, medmindre det drejer sig om multifokal HGD. Det anbefales nu iht. retningslinjerne, at der foretages endoskopisk mucosaresektion efterfulgt af ablation (RFA er bedst), men også her er man enkelte steder gået over til RFA som den primære behandling i udvalgte tilfælde.

HALO-SYSTEMET

RFA foretages med HALO-systemet (Covidien), enten som cirkulær ablation med et ballon ablationskateter eller som fokal ablation med en af de tre tilgængelige vinklede elektrodeplader. Selve ablationen med bal-



Endoskopisk billede af *low-grade* Barretts oesophagus.



TABEL 1

Radiofrekvensablation.

Reference	Patienter, n	Læsioner, n	Størrelse, cm, gns. ± SD eller spændvidde	Design	Buried glands	Ablation	Behandlinger, n, gns. ± SD eller spændvidde	KED/KEIM (RFA vs. kontrol), %	Procedure
Bulsiewicz et al [13]	188	29 ØC 118 HGD BE 41 LGD BE	4 (2-6)	Retrospektivt Caseserie	EA	12 J/cm ² 40 W/cm ²	2,8 (± 1,7)	87 (80)	HALO ³⁶⁰ HALO ⁹⁰ (fokal ablation)
Ganz et al [14]	142	HGD BE	6 (3-8)	Retrospektivt Multicentercaseserie	Nej	12 J/cm ² 40 W/cm ²	1 ^a (1-2)	80,4 (54,3)	HALO ³⁶⁰
Kim et al [15]	169	31 ØC 138 HGD BE	(EMR + RFA) 4,4 ± 3,1 (RFA) 4,8 ± 3,4	Prospektivt Caseserie	EA	12 J/cm ² 40 W/cm ²	2,5 (± 1,5) EMR + RFA 2,8 (± 1,6) RFA	94 (88) EMR + RFA 83 (78) RFA	HALO ³⁶⁰ HALO ⁹⁰ (fokal ablation)
Lyday et al [16]	429	326 NDBE 52 LGD BE 39 HGD BE 12 UD BE	3 (2-5)	Retrospektivt Multicentercaseserie	Nej	10 J/cm ² 12 J/cm ² 40 W/cm ²	1,8 (± 0,1)	100 (77)	HALO ³⁶⁰ HALO ⁹⁰ (fokal ablation)
Orman et al [17]	188	ØC HGD BE LGD BE	EA	Retrospektivt Caseserie	EA	12 J/cm ² 40 W/cm ²	EA	97,3 (89,4)	HALO ³⁶⁰ HALO ⁹⁰ (fokal ablation)
Shaheen et al [12]	127	64 LGD BE 63 HGD BE	5,3 ± 0,3 4,6 ± 0,3	Prospektivt Multicenterserie Randomiseret	EA	12 J/cm ² 40 W/cm ²	3,5 ^b	85,7 (77,4) RFA vs. 20,9 (2,3) placebo	HALO ³⁶⁰

BE = Barrets oesophagus; EA = ej angivet; EMR = endoskopisk mucosaresektion; HGD = *high-grade* dysplasi; KED = komplet eradikation af dysplasi; KEIM = komplet eradikation af intestinal metaplasi; LGD = *low-grade* dysplasi; NDBE = nondysplastisk Barrets øsofagitis; RFA = radiofrekvensablation; SD = standardafvigelse; UD = udefineret dysplasi; ØC = øsofagus cancer. a) Median. b) Middeltal.

lonkateteret forudgås af en opmåling af øsofagus med et målekateter, hvor man trinvis måler diameteren fra 1 cm over det mest orale BE-element og ned til de gastriske folder. Ablationen med pladeelektroden foretages med elektroder, som er monteret på en vinklet plade. Ablationselektroderne afgiver deres effekt via en generator, som afgiver en standardiseret mængde energi (10-15 J/cm², 40 W/cm²) på under et sekund. Herefter skræbes det behandlede epitel af med en skraber, som påsættes endoskopet, eller med ablationspladen, hvis de pladebaserede typer er anvendt, og proceduren gentages. Behandlingen kan foregå ambulant i benzodiazepamrus eller i propofol sedering og medfører kun undtagelsesvist indlæggelse.

ERADIKATION AF INTESTINAL METAPLASI OG DYSPLASI

RFA er en forholdsvis ny behandlingsmodalitet, hvilket afspejles i de eksisterende studier. Der er på nuværende tidspunkt publiceret ca. 30 studier, som omhandler RFA med HALO-systemet; flere af studierne omhandler forskellige followupperioder på samme population. Der er kun foretaget et prospektivt, randomiseret studie [12], hvor man sammenlignede RFA

med placebobehandling. I alt findes der seks studier [12-17] med > 100 patienter (Tabel 1), mens resten primært er mindre studier med egne erfaringer.

I det prospektive, randomiserede multicenterstudie [12], hvor begge grupper af patienter med BE fikesomeprazol (40 mg × 2 dagligt), fandt man i *intention-to-treat*-analysen en komplet eradikation af LGD og HGD på hhv. 91% og 81% imod hhv. 23% og 19% i kontrolgruppen (p < 0,001). Ydermere fandt man en komplet eradikation af IM på 77% mod 2% (p < 0,001) i hhv. ablations- og kontrolgruppen. I de andre studier ligger raten af den komplette eradikation af IM på 46-97% [18, 19], mens eradikationsraten for dysplasi er 71-100% [16, 19]. Resultaterne understreger dog også, at det er en heterogen gruppe studier med forskellige grader af BE (HGD, LGD og nondysplasi) og øsofagus cancer (Tis eller T1a), samt forskellige indstillinger af ablationsstyrke. Ud over dette er eradikationsraten i nogle studier anført efter et forudbestemt antal ablationer, og i andre er den anført efter et tidsinterval med varierende antal ablationer. Der er også angivet eradikation efter forskellige behandlinger (± EMR) og ud fra forskellige metoder (biopsi(r), *narrow band imaging*, konventionel endoskopi) til at vurdere behandlingseffekten.



FAKTABOKS

Barretts oesophagus (BE) er en metaplastisk ændring af planocellulært epitel til intestinalt cylinderepitel i spiserøret.

BE med *low-grade* eller *high-grade* dysplasi kan udvikle sig til øsofagus cancer.

Prævalensen af BE er ca. 1,6%, men den kan være op til 36% ved øsofagitis.

Fordele ved radiofrekvensablation:

Høj eradikationsrate (77% for BE og 71-100% for dysplasi)

Milde og forbigående symptomer, sjældent alvorlige komplikationer

Nemt, kan foretages ambulant.

Ulemper ved radiofrekvensablation:

Buried glands.

Recidiv af BE og dysplasi på op til hhv. 32% og 8%.

KOMPLIKATIONER

I ca. en tredjedel af alle studier er der ikke beskrevet komplikationer, og i de resterende studier er der primært beskrevet milde og forbigående symptomer. De komplikationer, som er beskrevet, er hals- og brystsmarter, dysfagi, odynofagi, kvalme og feber. Der er også beskrevet mindre blødninger, hvoraf de fleste er selvlimiterende, men i tre studier har man rapporteret om indlæggelseskrævende blødning [13, 15, 20]. Komplikationer efter den umiddelbare behandlingsperiode er kun beskrevet i form af korte strikturer, som gav sig ukompliceret efter få dilatationer. Symptomgivende strikturer er beskrevet i otte studier, hvoraf incidensen var 0,5-8,7% [14, 21]. Der er ikke i nogen studier beskrevet perforationer eller dødsfald i forbindelse med RFA.

BURIED GLANDS

Den største bekymring har dog været risikoen for *buried glands* (BG), som har været fundet ved alle de andre behandlingsmodaliteter for BE, fraset EMR. BG forekommer, når IM erstattes af pladeepitel efter behandling, mens enkelte øer af metaplastiske bægerceller forbliver »begravet« under det makroskopisk normale epitel. I et nyligt publiceret systematisk review har man dog fundet, at risikoen for BG kun var 0,9% (9/1.004 patienter) i de 18 studier med RFA, hvor incidensen af BG er blevet vurderet [22]. Dette skal sammenlignes med de 14,2% (135/953 patienter), der fik konstateret BE ved fotodynamisk ablation. Ydermere blev der ikke konstateret tilfælde af neoplasi i BG efter RFA.

RECIDIV AF BARRETTS OESOPHAGUS

Et andet vigtigt spørgsmål har været recidivfrekvensen, dvs. genetableringen af metaplastisk IM efter

komplet eradikation med RFA. Der er først for nylig blevet publiceret langtidsstudier, da RFA er en nyere modalitet, og som nævnt er RFA-studierne behæftet med stor variation. Observationstiden efter komplet eradikation stækker sig fra seks måneder til fem år, og recidiv af IM er indtil videre fundet hos 0-32% af patienterne [23, 24]. I [24] havde man dog kun en observationsperiode på 30 måneder, hvorfor incidensen af recidiv kan være højere. Studiets resultater understreger også behovet for langtidsfollowup, da 8% af patienterne med komplet eradikation af IM fik konstateret dysplasi inden for 12 måneder.

UDFORDRINGER

Selvom det samlede billede af RFA tegner lovende, er der dog forsåt områder, som kan være en udfordring. På de afdelinger, hvor man har haft erfaring med HALO-systemet, er det velkendt, at hiatushernier kan besværliggøre ablationen, da mucosakontakten til ablationspladen eller ballonen er varierende. Dette understøttes af *Korst et al* [25], som fandt, at størrelsen af hiatusherniet var afgørende for både antallet af nødvendige RFA og risikoen for behandlingssvigt. Lignende spekulationer har været fremsat vedrørende RFA hos patienter, som har fået foretaget en fundoplikation. Overvejelserne har været, om kontakten i de foldede områder omkring fundoplikationen ville være sufficient, og hvorvidt ablationsballonen kunne beskadige fundoplikationen. I et enkelt mindre studie har man dog efter tre måneder fundet komplet eradikation hos 87% efter en ablation og uændret refluxsymptomkontrol [26]. Omvendt har det også været diskuteret, om en fundoplikation kunne medføre en mere sikker og effektiv ablation, da det i et enkelt studie blev påvist, at antallet af refluksepisoder var signifikant relateret til behandlingssvigt [27]. Dette er dog ikke genfundet i et større registerstudie fra 2013 med 5.537 patienter, heraf 301, der havde fået foretaget fundoplikation, hvor RFA var lige effektiv og sikker i begge grupper [28]. Større studier på området er dog nødvendige, før der kan drages endelige konklusioner.

PERSPEKTIVER

BE med LGD og HGD er forsåt et område med stor betydning pga. risikoen for malign transformation og den ringe prognose, der er for patienter med øsofagus cancer. Hvor behandlingen tidligere har været invasive og kirurgiske tilbud, er noninvasive tilbud efterhånden ved at vinde indpas. RFA-behandling med HALO-systemet er forsåt et nyt tilbud i Danmark, og trods de lovende resultater skal det bemærkes, at evidensen på området er begrænset (jf. ovenstående), og at der ikke findes blindede randomiserede studier, hvor man har sammenlignet RFA med andre abla-

tionsmetoder. Selvom man på enkelte centre har erfaring med RFA, er der brug for et multicenterstudie for yderligere at belyse, hvilke patienter vi i Danmark fremover kan anbefale RFA, og hvilke patienter der skal tilbydes anden og/eller mere invasiv terapi. Selvom RFA virker overbevisende, sikker og giver færre komplikationer, er det stadig uafklaret, hvilke patienter med ND, LGD og i særdeleshed HGD der skal tilbydes denne behandling i fremtiden.

KONKLUSION

RFA er en sikker metode med få og forbigående komplikationer til behandling af BE. Raten af komplet eradikation af IM og dysplasi er hhv. 46-97% og 71-100%, men recidiv af IM og dysplasi efter RFA er også påvist. Evidensen på området er dog forsat begrænset, og endegyldig international konsensus om indikationen foreligger ikke pga. de mange mindre, heterogene studier, hvorfor multicenterstudier synes oplagt nationalt og internationalt.

KORRESPONDANCE: Michael Patrick Achiam, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: achiam@dadlnet.dk

ANTAGET: 4. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
- Watson A, Heading RC, Shepard NA. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus, 2005. www.BSG.org.UK (18. apr 2013).
- Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical applications. *JAMA* 2002;287:1982-6.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
- Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2010. www.sst.dk/publ/Publ2011/DAF/Cancer/Cancerregisteret2010.pdf (18 apr. 2013).
- cancer.dk. Tabel med 5-års relativ overlevelse. www.cancer.dk/NR/rdonlyres/2ABF501B-A26F-4C6D-86C7-01645B97A9F0/0/DK9509_5aars_rs.pdf (18. apr 2013).
- Ganz RA, Utley DS, Stern RA et al. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1002-10.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084-91.
- 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.
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-49.
- DECV Nationale kliniske retningslinier. Karcinom i ventrikel, gastroesofageale overgang og esophagus, 2011. www.kirurgisk-selskab.dk/cms/images/stories/guidelines/decv%20kliniske%20retningslinier%202011.pdf (18. apr 2013).
- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
- Bulsiewicz WJ, Kim HP, Dellon ES et al. Safety and efficacy of endoscopic mucosal therapy with radiofrequency ablation for patients with neoplastic Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:636-42.
- Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. multicenter registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40.
- Kim HP, Bulsiewicz WJ, Cotton CC et al. Focal endoscopic mucosal resection before radiofrequency ablation is equally effective and safe compared with radiofrequency ablation alone for the eradication of Barrett's esophagus with advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2012;76:733-9.
- Lyday WD, Corbett FS, Kuperman DA et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: outcomes of 429 patients from a multicenter community practice registry. *Endoscopy* 2010;42:272-8.
- Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ et al. Intestinal metaplasia recurs infrequently in patients successfully treated for Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:187-95.
- Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008;68:867-76.
- Roorda AK, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Early experience with radiofrequency energy ablation therapy for Barrett's esophagus with and without dysplasia. *Dis Esophagus* 2007;20:516-22.
- Sharma VK, Kim HP, Das A et al. A prospective pilot trial of ablation of Barrett's esophagus with low-grade dysplasia using stepwise circumferential and focal ablation (HALO system). *Endoscopy* 2008;40:380-7.
- Okoro NI, Tomizawa Y, Dunagan KT et al. Safety of prior endoscopic mucosal resection in patients receiving radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:150-4.
- Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1899-908.
- Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM et al. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and focal ablation using the HALO system. *Endoscopy* 2008;40:370-9.
- Vaccaro BJ, Gonzalez S, Poneros JM et al. Detection of intestinal metaplasia after successful eradication of Barrett's Esophagus with radiofrequency ablation. *Dig Dis Sci* 2011;56:1996-2000.
- Korst RJ, Santana-Joseph S, Rutledge JR et al. Effect of hiatal hernia size and columnar segment length on the success of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: a single-center, phase II clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1168-73.
- Hubbard N, Velanovich V. Endoscopic endoluminal radiofrequency ablation of Barrett's esophagus in patients with funduplications. *Surg Endosc* 2007;21:625-8.
- Krishnan K, Pandolfino JE, Kahrilas PJ et al. Increased risk for persistent intestinal metaplasia in patients with Barrett's esophagus and uncontrolled reflux exposure before radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2012;143:576-81.
- Shaheen NJ, Kim HP, Bulsiewicz WJ et al. Prior fundoplication does not improve safety or efficacy outcomes of radiofrequency ablation: results from the U.S. RFA Registry. *J Gastrointest Surg* 2013;17:21-8.

Sundhedsstyrelsen

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 7. juli 2014 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- G03GA04 Fostipur injektionsvæske*, 2care4 ApS
 N06AB03 Oxexin kapsler*, 2care4 ApS
 A02BC05 Esomeprazol »Copharma« enterotabletter*, COPHARMA ApS
 N06AB10 Escitalopram »Glenmark« tabletter*, Glenmark Pharmaceuticals Europa
 B01AC22 Efient tabletter*, Haemato Pharm AG
 S01ED01 Timogel øjengel*, Orifarm A/S
 G03XB02 Esmya tabletter*, Paranova Danmark A/S
 A10BH05 Trajenta tabletter*, Paranova Danmark A/S
 C10AA02 Lovastatin »Stada« tabletter, Stada Arzneimittel AG

Filmovertrukne tabletter med indhold af escitalopram får generelt tilskud fra den 7. juli 2014.

* omfattet af tilskudsprissystemet