



Nationell riktlinje

2022

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Nationella riktlinjer för utredning samt handläggning av Barretts Esofagus

Datum för fastställande: 2022-12-20
Datum för översyn: 2024-03-19
Datum för revidering: 2027-12-20

Arbetsgruppens ordförande:

Lars Lundell, Avdelningen för Kirurgi, CLINTEC, Karolinska Institutet Stockholm
lars.lundell@ki.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Olga Bednarska, Magtarmkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Martin Jeremiasen, Kirurgkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Nima Mottacki, Sektionen för Gastroenterologi & Hepatologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Anders Thorell, Institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds Sjukhus, Karolinska Institutet.
Kirurg- och Anestesikliniken, Ersta Sjukhus, Stockholm

Granskad av:

Peter Elbe, ME Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Hans Törnblom, Sektionen för Gastroenterologi & Hepatologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Innehåll

Innehåll	1
Förkortningar	2
Sammanfattning över handläggning av patienter med Barretts esofagus	3
Definition och uppkomst	7
Diagnos	7
Endoskopisk klassifikation av utbredning, lesioner och dysplastiska förändringar	8
Prevalens och prognos	10
Screening	11
Surveillance.....	13
Läkemedelsbehandling	17
Endoskopisk resektionsbehandling	19
Ablationsbehandling	21
Endoskopisk behandling av HGD eller tidig (intramukosal) EAC.....	23
Referenser	24
Supplement	35
Figur 1	36
Figur 2	37
Figur 3	38
Figur 4	39
Figur 5	39

Förkortningar

AF = autofluorescensendoskopi

APC = argonplasmakoagulation

ASA = acetylsalicylsyra

BE = Barretts esofagus

EAC = adenocarcinom i esofagus

EMR = endoskopisk mukosaresektion

ESEM = endoscopically suspected esophageal metaplasia

ESD = endoskopisk submukosal dissektion

GERD = gastroesofageal refluxsjukdom

GI = gastrointestinal

HD = högupplösande endoskopi

HGD = höggradig dysplasi

IND = ”indefinite for dysplasia”

LGD = låggradig dysplasi

MBI = Multiple-Band Imaging

MPEC = multipolär elektrokoagulation

ND = ”no (ingen) dysplasia”

NBI = Narrow-Band Imaging

PDT = fotodynamisk terapi

PPI = protonpumpshämmare

RFA = radiofrekvensablation

SIM= specialised intestinal metaplasia

För evidens och rekommendationsgradering, se supplement

SAMMANFATTNING ÖVER HANDLÄGGNING AV PATIENTER MED BARRETTS ESOFAGUS

Definition och uppkomst

Barretts esofagus (BE) innebär körtelomvandling med minst 1 cm cirkumferentiell eller tungliknande utbredning av det nativa flerskiktade skivepitelet i esofagus.

Evidensgrad A

BE uppstår som en komplikation till gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

Evidensgrad A

Diagnos

Diagnosen BE baseras på endoskopisk detektion av körtelmetaplastiskt epitel (ESEM=endoscopically suspected esophageal metaplasia) proximalt om den gastroesofageala övergången samt histologisk påvisad intestinal metaplasi (SIM=specialised intestinal metaplasia) med minsta utbredning av 1 cm.

Oregelbunden Z linje/körtelmetaplastisk epitel med utbredning mindre än 1 cm utan synlig lesion skall inte biopsieras.

Såväl IND (indefinite for dysplasia), låggradig (LGD) som höggradig dysplasi (HGD) ska bekräftas med second opinion av specialiserad GI patolog.

Rekommendation A

Endoskopisk klassifikation av utbredning, lesioner och dysplastiska förändringar

Endoskopisk bedömning av BE skall ske enligt följande rekommenderad standard:

- användning av högupplösande instrument
- bedömning med hjälp av vitt ljus och med kromoendoskopi (virtuell och/eller med ättiksyra)
- noggrann inspektion; minst 1 minut per cm av körtelepitel
- fotodokumentation av det körtelmetaplastiska segmentets utbredning, i synnerhet av alla synliga lesioner
- klassifikation av BE enligt Prag klassifikationen (Figur 4) och av synliga lesioner enligt Paris klassifikationen (Figur 5)
- biopsitagning från synliga lesioner och enligt Seattle protokollet

Rekommendation A

Prevalens och prognos

BE med SIM förekommer hos 1-2 % av befolkningen i Västeuropa.

BE är det enda kända förstadiet till adenocarcinom i esofagus (EAC).

Evidensgrad A

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE är i storleksordningen 0,1-0,5 %.

Evidensgrad B

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE utan dysplasi är låg och understiger 0,1 %. Förekomst av LGD ökar den årligen risken för EAC 10-faldigt.

Evidensgrad A

Risken för att utveckla HGD eller EAC är relaterad till BE segmentets utbredning.

Evidensgrad A

Screening och surveillance

Rutinmässig screening för BE rekommenderas inte.

Rekommendation B

Vid påvisande av körtelepitel (ESEM) med en utbredning av ≥ 1 cm ovan gastroesofageala övergången ska förstagångsmapping med systematisk biopsitagning enligt Seattleprotokollet utföras.

Vid samtidig förekomst av refluxesofagit grad C/D enligt Los Angeles klassifikation, utan fynd av en synlig lesion vid indexgastroskopi, rekommenderas PPI behandling (standarddos x 2) i minst 6 veckor och förnyad gastroskopi för mapping enligt Seattleprotokollet.

Vid fynd av synlig lesion vid indexgastroskopi skall riktade biopsier från lesionen tas oavsett om esofagit förekommer eller inte.

Vid BE med SIM utan dysplasi (ND BE) beror uppföljningen på BE utbredning enl. Prag klassifikationen:

- Vid kort BE ($1 \leq M < 3$ cm) surveillance gastroskopi var 5:e år
- Vid lång BE ($3 \leq M < 10$ cm) surveillance gastroskopi var 3:e år
- Vid BE $M \geq 10$ cm remitteras patienten till specialistcentrum för uppföljning

Vid fynd av bekräftad IND rekommenderas 6 månaders PPI behandling (standarddos x2) och förnyad mapping.

Om ingen dysplasi eller fortsatt BE med IND föreligger (bekräftad av specialiserad GI patolog), handläggs patienten enligt de angivna ND BE surveillance intervallerna.

Vid fynd av LGD eller HGD, bekräftad av specialiserad GI patolog, skall patienten remitteras till specialistcentrum:

- Vid fynd av bekräftad LGD rekommenderas remiss till specialistcentrum, 6 månaders PPI behandling (standarddos x2) och förnyad mapping. Om LGD inte påvisas vid den uppföljande undersökningen upprepas surveillancegastroskopin efter ytterligare ett år. Efter två på varandra följande undersökningar

som är negativa för dysplasi återgår patienten till ND BE surveillance intervaller. Vid två på varandra följande undersökningar med bekräftad LGD ska ablations- eller annan eradikeringsbehandling erbjudas.

- Vid fynd av bekräftad HGD utan synlig lesion rekommenderas PPI behandling (standarddos x2) samt remiss till specialistcentrum. BE med HGD, med eller utan synlig lesion, ska bli föremål för ablations- eller annan eradikeringsbehandling.

Efter framgångsrik ablations- eller annan eradikeringsbehandling kontrolleras patienten med gastroskopi efter:

- 1, 3 och 5 år vid en ursprunglig diagnos av LGD, därefter kan surveillance avslutas
- 1, 2, 3, 4, 5, 7 och 10 år vid en ursprunglig diagnos av HGD, därefter kan surveillance avslutas

Vid kontrollgastroskopi efter framgångsrik endoskopisk eradikationsbehandling (ingen synlig cirkumferent eller tungliknande körtelepitel, inga BE öar, eller synliga lesioner och normal övergång mellan körtelepitel och skivepitel lokaliserad max 1cm proximalt om gastriska vecken, så kallad neo-Zlinje) tas endast kvadrantbiopsier direkt distalt om neo-Z linjen.

BE patienter med synliga lesioner (oavsett dysplasigrad) ska resektionsbehandlas och därefter erbjudas kompletterande ablationsbehandling.

Rekommendation A

Beslut om att inleda såväl som att avsluta surveillance måste också vägas mot individuella faktorer (se nedan)

Rekommendation B

Läkemedelsbehandling

BE patienter med GERD symptom med eller utan esofagit behandlas med PPI.

Evidensgrad A, Rekommendation A

Risken för utveckling av HGD/EAC vid BE minskar under långtidsbehandling med PPI.

Evidensgrad B

Den initiala dosen av PPI för patienter med Barretts esofagus bör vara minst standarddos x 1 av respektive PPI.

Evidensgrad A, Rekommendation A

Endoskopisk resektionsbehandling

Synliga lesioner typ 0-I – 0-IIb behandlas med endoskopisk resektion.

Evidensgrad A, Rekommendation A

Morbiditet och mortalitet vid endoskopisk behandling är avsevärt lägre än efter konventionell kirurgi.

Evidensgrad A

Överlevnad efter endoskopisk resektion för EAC motsvarar den hos normalbefolkningen med jämförbar övrig riskprofil.

Evidensgrad A

Ablationsbehandling

Efter radiofrekvensablation av BE med SIM, LGD och HGD regenereras skivepitelet i esofagus.

Evidensgrad A

Radiofrekvensablation av kvarvarande metaplastiskt epitel rekommenderas för BE efter resektion av fokala lesioner.

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE där LGD utan fokala lesioner påvisats vid två på varandra följande undersökningar.

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE med HGD utan fokala lesioner.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för närvarande inte för BE med endast SIM (ND).

Rekommendation B

Behandlingsbeslut vid HDG och/eller intramukosal EAC

Terapibeslut för patienter med konstaterad HGD eller intramukosal EAC skall, efter att definitivt PAD erhållits, fattas vid multidisciplinär terapikonferens. Detta är även nationell rutin vid lokalt avancerad esofageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus- och ventrikelcancer.

Rekommendation A

Figur 1-3 Handläggningsalgoritmer för patienter med diagnostiserad Barretts esofagus

UNDERLAG FÖR OCH DISKUSSION KRING DE GIVNA REKOMMENDATIONERNA AVSEENDE PATIENTER MED BARRETTS ESOFAGUS (BE)

Definition och uppkomst

Barretts esofagus (BE) innebär att körtelomvandling med minst 1 cm cirkumferentiell eller tungliknande utbredning av det nativa flerskiktade skivepitelet i esofagus.

Evidensgrad A

BE uppstår som en komplikation till GERD.

Evidensgrad A

BE är ett tillstånd som karakteriseras av körtelomvandling av det flerskiktade skivepitelet i esofagus ¹. Hos patienter med BE är därför övergången mellan körtelepitel och flerskiktat skivepitel (Z-linjen) inte sammanfallande med den anatomiska gastroesofagala övergången utan belägen proximalt därom. Detta betyder att körtelepitel sträcker sig upp i distala esofagus och har en röd till laxfärgad endoskopisk bild som skiljer sig från det bleka, vita skivepitelet ².

Kronisk GERD är en riskfaktor för utveckling av adenocarcinom i esofagus (EAC) ³. Totalt sett är dock uppkomsten av BE en relativt ovanlig komplikation till GERD ⁴. I sällsynta fall är BE medfödd och kan uppträda som isolerade öar i proximala esofagus.

Diagnos

Diagnosen BE baseras på endoskopisk detektion av körtelmetaplastiskt epitel (ESEM) proximalt om den gastroesofageala övergången samt histologisk påvisad intestinal metaplasi (SIM) med minsta utbredning av 1 cm.

Rekommendation A

Oregelbunden Z linje/körtelmetaplastisk epitel med utbredning som är mindre än 1 cm utan synlig lesion skall inte biopsieras.

Rekommendation A

Såväl IND (indefinite for dysplasia), låggradig (LGD) som höggradig dysplasi (HGD) ska bekräftas med second opinion hos specialiserad GI patolog.

Rekommendation A

En nyckel till en säker diagnos och definition är den säkerhet med vilken en endoskopist kan definiera den anatomiska gastroesofageala övergången. Den anatomiska övergången från ventrikeln till esofagus sammanfaller med det som endoskopiskt beskrivs som den övre begränsningen av de gastriska slemhinneveckan, förutsatt att endoskopisten inte överdistenderar ventrikeln med luftinsufflation ². All körtelslemhinna som sträcker sig proximalt om den anatomiska gastroesofageala övergången skall därför definieras som ESEM. Detta gäller oavsett om det föreligger en cirkumferentiell eller tungliknande utbredning av körtelepitelet. Den fortsatta karaktäristiken av BE kräver multipla biopsier från körtelslemhinnesegmentet, för att dokumentera det metaplastiska epitelet och detektera eventuella dysplastiska körtelförändringar ^{5, 6}. Beroende på förekomst av olika typer av körtelepitel har man traditionellt uppdelat Barretts slemhinna i tre former; intestinal typ, gastrisk typ och blandform ⁷. Karaktäristiskt för intestinal typ av körtelslemhinna är förekomst av bägarceller med mucinnehåll (färgas med hematoxylin eosin/alcian blå pH 2,5) ^{5, 8, 9}. Förekomst av intestinal metaplasi är en förutsättning för diagnosen BE¹⁰ i de flesta länder med undantag för t.ex. Storbritannien¹¹. När det gäller diagnostiken av olika dysplasigrader i epitelet är det mycket viktigt att känna till att bedömningarna varierar stort mellan olika patologer. Detta gäller för såväl låggradig (LGD) som höggradig dysplasi (HGD) ^{5, 12-16}. Konsekvensen av detta i klinisk praxis är att man skall kräva second opinion innan förekomst/graden av dysplasi kan fastställas. Termen "indefinite for dysplasia" (IND) användes då cellbilden i epitelet är avvikande men där denna avvikelse inte är tillräckligt tydlig för att klassificeras som äkta dysplasi eller om cellbilden är svårtolkad på grund av inflammation.

Endoskopisk klassifikation av utbredning, lesioner och dysplastiska förändringar

Endoskopisk bedömning av BE skall ske enligt följande rekommenderad standard:

- användning av högupplösande instrument
- bedömning med vitt ljus och med kromoendoskopi (virtuell och/eller med ättiksyra)
- noggrann inspektion; minst 1 minut per cm av körtelepitel
 - fotodokumentation av det körtelmetaplastiska segmentets utbredning, i synnerhet av alla synliga lesioner (se SGFs rekommendationer https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2023/09/nationella_riktlinjer_bilddiagnostik_kolorektala_lesioner.pdf <https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2023/01/2019-bilddokumentation-av-endoskopiska-undersokningar.pdf>)

- klassifikation av BE enligt Prag klassifikationen (Figur 4) och av synliga lesioner enligt Paris klassifikationen (Figur 5)
- biopsitagning från synliga lesioner och enligt Seattle protokollet

Rekommendation A

Ett flertal nya endoskopiska metoder har utvecklats för tidig diagnostik och bättre karakterisering av dysplastiska och tidiga maligna förändringar vid BE. Olika färgningsmetoder har använts (ex indigokarmin, metylenblått) för att ge ökad kontrast, så kallad kromoendoskopi. Detta har dock inte introducerats i klinisk praxis. I en meta-analys kunde man inte påvisa förbättrad diagnostik av dysplasi med användning av metylenblå kromoendoskopi¹⁸. Användande av ättiksyra har rapporterats kunna förbättra diagnostiken och fr.a. avgränsningen av specifika lesioner, men bruket av denna teknik medger ändå inte att man kan avstå från kvadrantbiopsier vid ex. BE surveillance¹⁹. Den bäst dokumenterade virtuella (elektroniska) kromoendoskopitekniken är Narrow Band Imaging (NBI), som använder blå-grönt ljus vilket framhäver kärlteckning och slemhinnestruktur²⁰. I en metaanalys konkluderades att kombinationen av NBI med högupplösande endoskopi ger hög diagnostisk sensitivitet och precision för HGD men tyvärr dålig specificitet för SIM²¹. En efterföljande likartad analys kom till slutsatsen att både konventionell och elektronisk kromoendoskopi kunde förbättra påvisandet av dysplasi eller cancer med en "diagnostic yield" för detektion som uppgick till 34 % (95 % CI, 20%–56%; $p < .0001$)²². En senare prospektiv studie visade att högupplösande, förstoringsendoskopi (HDME), med tillägg av virtuell färgning (Multiple-Band Imaging, MBI), gav signifikant förbättrad dysplasidiagnostik jämfört med enbart konventionell teknik²³. HD- och MBI-system kan även kombineras med autofluorescensendoskopi (AF; trimodal system) i syfte att förbättra det diagnostiska utbytet, men dessa tekniker har inte fått någon bred klinisk användning²⁴⁻²⁶. Det ryms sannolikt betydande potential i nya endoskopiska tekniker för att i framtiden kunna erbjuda en ökad precision i påvisandet och karakteristiken av dysplastiska förändringar. I detta sammanhang kan man förmoda att utvecklingen inom artificiell intelligens (AI) kan tänkas ta en betydelsefull plats i framtidens bedömning av BE med eller utan synliga lesioner.

Utbredning av BE ska beskrivas enligt Prag klassifikationen (Figur 4) i cm från gränsen mot skivepitelet ner till gastroesofageala övergången (där ventrikelslemhinneveck ses; anges i cm från tandraden), med C för circumferentiell och M för maximal längd på den metaplastiska slemhinnans utbredning². Det finns en mycket hög grad av samstämmighet mellan endoskopister när det gäller att korrekt ange förekomst och utbredning av körtelslemhinnan, vilket är viktigt bl.a. för att korrekt lokalisera platsen för biopsier².

Tidiga neoplastiska lesioner skall klassificeras endoskopiskt enligt samma principer som gäller för lesioner i övriga GI kanalen dvs. enligt Paris klassifikationen^{8 17} (Figur 5). Dessa uppgifter ska anges i remissen till specialistcentrum.

De synliga förändringarna ska rapporteras med en 4-siffrig kod där de första två siffrorna anger avstånd från tandraden i cm och de sista två anger var runt circumferensen (enligt en analog klocka) förändringen är belägen med patienten i vänster sidoläge (3703= 37 cm från tandraden kl. 03 i bild). I klinisk praxis måste varje endoskopi, som utförs på en patient med BE, följa ett strikt protokoll med noggrann (1 minut per cm av metaplastiskt epitel) inspektion av det metaplastiska epitelet²⁷. Till detta skall också adderas att många lesioner uppkommer inom den övre laterala kvadranten av synfältet (d.v.s. klockan 12-03)²⁸

Fotodokumentation av endoskopisk undersökning ska följa SGFs riktlinje "Bilddokumentation av endoskopiska undersökningar" (<https://svenskgastronterologi.se/wp-content/uploads/2023/01/2019-bilddokumentation-av-endoskopiska-undersokningar.pdf>), med särskild hänsyn till noggrann fotodokumentation av synliga lesioner, både i vit ljus och med kromoendoskopi.

Kvalitativ endoskopisk undersökning av BE innebär slutligen också biopsitagning från synliga lesioner och enligt Seattle protokoll (se nedan).

Prevalens och prognos

BE med SIM är vanligt och förekommer hos 1-2 % av befolkningen i Västeuropa.

BE är det enda kända förstadiet till adenocarcinom i esofagus (EAC).

Evidensgrad A

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE är i storleksordningen 0,1-0,5 %.

Evidensgrad B

Den totala årliga risken för utveckling av EAC vid BE utan dysplasi (ND) är låg och understiger 0,1 %. Förekomst av LGD ökar den årligen risken för EAC 10-faldigt.

Evidensgrad A

Risk för att utveckla HGD eller EAC är relaterad till BE segmentets utbredning.

Evidensgrad A

Endoskopisk misstanke om BE (ESEM) har i populationsbaserad studier påvisats hos något mindre än 10 % av den vuxna befolkningen i Sverige ²⁹, i Italien hos 4 % ³⁰ och hos 2 % i Kina ³¹. Om diagnosen är baserad på biopsiverifierad intestinal metaplasi (SIM) så ligger BE prevalensen i Europa betydligt lägre bara på omkring 1 %

^{29, 30}. Studier från Nederländerna ³² och Nordirland ³³ har visat på en möjlig ökning av prevalensen de senaste 10-15 åren.

Incidensen av EAC har mångfaldigats under de senaste decennierna ³⁴. I USA steg denna från 0,4 till 2,3 per 100 000 invånare ³⁵ mellan år 1975-2001. En liknande utveckling rapporteras från andra länder i västvärlden. EAC är dock fortfarande en ovanlig dödsorsak hos patienter med BE ^{36 37}.

Den årliga incidensen av EAC vid BE uppskattades före år 2000 till mellan 0,2 - 2,9 % ³⁸, men siffran 0,5 % anses numera vara mer relevant ^{38 39}. Geografiska variationer finns då BE är vanligare i västvärlden än i Asien ^{40 41}. Studier publicerade under senare år visar att risken att utveckla EAC sannolikt är betydligt lägre än vad som tidigare antagits ⁴². Något högre siffror har rapporterats från mindre kohorter ⁴³⁻⁴⁵. Risken för HGD/EAC är relaterad till BE segmentets längd och risken 10-faldigas om LGD påvisas i biopsier där det råder konsensus i den morfologiska bedömningen mellan två GI specialiserade patologer ^{40, 44, 46. 47-49}. SIM begränsad enbart till gastroesofageala övergången innebär en mycket lägre risk för utveckling av EAC ⁵⁰.

Screening

Rutinmässig screening för BE rekommenderas inte.

Rekommendation B

Syftet med screening för BE är att upptäcka patienter med behandlingsbara förstadier till eller tidiga stadier av cancer och/eller att upptäcka patienter att inkludera i surveillanceprogram. Surveillance, å andra sidan, syftar till att hos patienter med påvisad BE tidigt kunna upptäcka progression av etablerade histopatologiska förändringar, och genom behandling förhindra utveckling av invasiv cancer (EAC). Faktorer som talar för att screening för BE skulle kunna vara motiverat är:

- Väldefinierad och stor riskgrupp i form av patienter med GERD
- Kraftig incidensökning av EAC.
- Generellt sett dålig prognos vid EAC
- Långsam progression av BE till EAC via olika väldefinierade grader av dysplasi
- Tidig upptäckt av förstadier till EAC kan förväntas förbättra överlevnaden
- Enkel och tillförlitlig metod finns för genomförandet av screening i form av gastroskopi
- Utveckling av nya, förbättrade diagnostiska metoder

- Utveckling av förbättrade möjligheter att behandla BE med HGD med mindre invasiva, endoskopiska metoder.

Under senare år har ett flertal modeller/tekniker för detektion av BE utvecklats och även i vissa fall utvärderats. Bland dessa finns ett flertal prediktionsmodeller för att identifiera riskgrupper där det skulle kunna vara meningsfullt att genomföra screening och där preliminära studier visat lovande resultat^{40-46, 51, 52}. I avsikt att minska graden av invasivitet och resursförbrukning i samband med endoskopi har transnasal endoskopi i kombination med ett engångs plasthölje utvecklats, vilket möjligen kan vara mer kostnadseffektivt än vanlig endoskopi⁵³. Cytosponge är en svampliknande borste, som är innesluten i en gelatinkapsel fäst i en tråd. Kapseln sväljs och väl i magsäcken löses gelatinhöljet upp och Cytosponge vecklas ut. Genom att dra i tråden passerar cytosponge cardia, esofagus och orofarynx och får med sig upp emot 1 miljon celler som paraffinbäddas o undersöks i mikroskop. Cytosponge har visat mycket lovande resultat och i en randomiserad studie inkluderande 13 000 patienter visade sig denna teknik diagnostisera 10 gånger fler patienter med BE jämfört med "sedvanlig rutin". Dessutom upptäcktes cancer i ett tidigare stadium⁵⁴. Senaste ESGE riktlinje för BE nämner att Cytosponge, som enda icke-endoskopisk metod, kan vara ett rimligt alternativ vid screening för BE, dock inte för surveillance⁵⁵.

Ytterligare alternativa tekniker för screening har utvecklats men som ännu inte utvärderats till fullo. Bland dessa kan nämnas biomarkörer för metylering i det metaplastiska epitelet där provtagning sker via ballong (EsoCheck), kapselburen optisk coherens tomografi, cirkulerande biomarkörer i form av microRNA liksom cellfritt tumör DNA. Ingen av dessa har hittills visat sig vara tillräckligt lovande för att vara aktuella att introduceras i kliniskt bruk⁵⁶⁻⁵⁸.

Trots att det i dag således föreligger många faktorer som talar för screening för BE är problemen och tveksamheterna många. Det saknas fortfarande vetenskapliga belägg för att populationsbaserad screening för BE minskar mortalitet i EAC. Av detta skäl rekommenderas i allmänhet inte screening i nationella riktlinjer, varken i USA, Australien eller Europa⁵⁹⁻⁶³.

Skäl som talar mot screening är också att risken för död i EAC är förhållandevis mycket liten^{44, 49}. Vidare har inte heller någon väl avgränsad grupp patienter med tillräckligt hög risk att ha BE kunnat identifieras för att kunna inkluderas i screeningprogram. Visserligen är det känt att bland patienter med GERD är faktorer som; *ålder > 50 år, manligt kön, förekomst av bröstbränna, lång sjukdomsduration, rökning och fetma (särskilt visceral fetma) förenade med ökad risk för EAC*^{55,64,65}. Sensitiviteten för dessa faktorer är dock låg. Dessutom har en populationsbaserad svensk studie visat att bland patienter med påvisad BE så saknar en betydande andel klassiska GERD symptom (44 %) ²⁹, liksom att naturalförloppet för detta tillstånd måste definieras bättre^{43, 46-48}. Slutligen är endoskopi som screeningsinstrument en förhållandevis kostsam och invasiv metod, som visats vara förenad

med betydande såväl ”sampling error” (risk att missa förändringar vid endoskopisk provtagning) som ”diagnostic error”^{5, 12-14} (svårigheter att histopatologiskt korrekt diagnostisera olika grader av dysplasi), vilket ytterligare minskar möjligheten att med god träffsäkerhet identifiera rätt patienter för inklusion i surveillanceprogram.

Sammantaget finns således idag inga tillräckligt starka vetenskapliga, hälsoekonomiska eller hälsopolitiska argument som talar för screening riktad mot BE. Däremot rekommenderar de flesta Europeiska och Amerikanska organisationerna selektiv screening baserat på förekomst av riskfaktorer (se ovan)^{55,59-63}. De flesta riktlinjer skiljer sig åt beträffande vilka eller hur många av riskfaktorerna, som skall föreligga samtidigt, för att screening ska rekommenderas. Det skall dock påpekas att om bättre diagnosmetoder med lägre kostnad och invasivitetsgrad skulle kunna erbjudas eller om nya biomarkörer enligt ovan kan identifieras, som med större säkerhet kan påvisa risk för utveckling av HGD/EAC, kan rekommendationerna beträffande screening för BE komma att behöva omprövas.

En nyligen identifierad riskfaktor för utveckling av GERD är genomgången operation med s.k. Sleeve Gastrektomi (SG) för behandling av obesitas^{66,67}. Det har visat sig att patienter som genomgått SG är exponerade för en kraftig riskökning för såväl utveckling av GERD som aggravering av redan förekommande sjukdom. Storleken av denna riskökning, liksom för utveckling av BE, behöver dock preciseras ytterligare. Redan idag har emellertid såväl de internationella (IFSO) som amerikanska (ASMBS) obesitaskirurgiska organisationerna valt att rekommendera rutinmässig gastroskopi 5 år efter SG^{68,69}. Svensk förening för obesitas och metabol kirurgi har ännu inte tagit definitiv ställning i denna fråga.

Surveillance

Att inkludera en BE patient i ett surveillance program är ett stort åtagande. Vid påvisande av körtelepitel (ESEM) med en utbredning av ≥ 1 cm ovan gastroesofageala övergången rekommenderas förstagångsmapping med systematisk biopsitagning utförd enligt Seattle protokollet. Vid samtidig förekomst av refluxesofagit grad C/D utan fynd av en synlig lesion vid index gastroskopi rekommenderas PPI behandling (standardos x 2) i minst 6 veckor och förnyad gastroskopi för mapping enligt Seattle protokollet. Vid fynd av synlig lesion vid index gastroskopi skall riktade biopsier från lesionen tas oavsett om esofagit förekommer eller inte.

BE med SIM utan dysplasi (ND BE) beror uppföljningen på BE utbredning enl. Prag klassifikationen:

- Vid kort BE ($1 \leq M < 3$ cm) surveillance gastroskopi var 5:e år
- Vid lång BE ($3 \leq M < 10$ cm) surveillance gastroskopi var 3:e år
- Vid BE $M \geq 10$ cm remitteras patienten för uppföljning till specialistcentrum

Varje fynd av dysplasi (IND, LGD eller HGD) skall bekräftas av specialiserad GI patolog.

Vid fynd av LGD eller HGD, bekräftad av specialiserad GI patolog, skall patienten remitteras till specialistcentrum.

Vid fynd av bekräftad IND rekommenderas 6 månaders PPI behandling (standarddos x2) och förnyad mapping. Om ingen dysplasi eller fortsatt BE med IND föreligger (bekräftad av specialiserad GI patolog), handläggs patienten enligt de angivna ND BE surveillance intervallerna.

Vid fynd av bekräftad LGD rekommenderas remiss till specialistcentrum, 6 månaders PPI behandling (standarddos x2) och förnyad mapping. Om LGD inte påvisas vid den uppföljande undersökningen upprepas surveillancegastroskopi efter ytterligare ett år. Efter två på varandra följande undersökningar som är negativa för dysplasi återgår patienten till ND BE surveillance intervaller. Vid två på varandra följande undersökningar med bekräftad LGD ska ablations- eller annan eradikeringsbehandling erbjudas.

Vid fynd av bekräftad HGD utan synlig lesion rekommenderas PPI behandling (standarddos x2) samt remiss till specialistcentrum. BE med HGD, med eller utan synlig lesion, ska bli föremål för ablations- eller annan eradikerings-behandling.

Efter framgångsrik ablations- eller annan eradikeringsbehandling kontrolleras patienten med gastroskopi efter:

- 1, 3 och 5 år vid en ursprunglig diagnos av LGD, därefter kan surveillance avslutas
- 1, 2, 3, 4, 5, 7 och 10 år vid en ursprunglig diagnos av HGD, därefter kan surveillance avslutas

Vid kontroll gastroskopi efter framgångsrik endoskopisk eradikationsbehandling (ingen synlig circumferent eller tungliknande körtelepitel, inga BE öar, eller synliga lesioner och normal övergång mellan körtelepitel och skivepitel lokaliserad max 1cm proximalt om gastriska vecken, så kallad neo-Zlinje) tas endast kvadrantbiopsier direkt nedanför neo-Z linjen.

BE patienter med synliga lesioner (oavsett dysplasigrad) ska resektionsbehandlas och därefter erbjudas kompletterande ablationsbehandling.

Rekommendation A

Beslut om att inleda såväl som att avsluta surveillance måste också vägas mot individuella faktorer (se nedan)

Rekommendation B

Vilka är då argumenten för att inkludera BE patienter i surveillanceprogram? Samma faktorer som talar för screening kan även användas som argument för att patienter med påvisad BE bör ingå i ett surveillance program.

Dessutom utgör patienter med påvisad BE en väl avgränsad riskgrupp för utvecklande av EAC. Emellertid bidrar faktorer, som "publication bias" (benägenhet att endast publicera positiva data) samt bristande kunskap om naturalförloppet för hur BE utvecklas via olika grader av dysplasi till EAC, till osäkerhet i detta avseende. Vidare är surveillance för BE kostsamt, särskilt mot bakgrund av kombinationen låg risk och därmed det stora antalet patienter som aldrig kommer att behöva behandling för verkliga förstadier till EAC. Det är också värt att notera att följsamheten till surveillance program visat sig vara låg ⁷⁰⁻⁷³. Även om frågan om surveillance kan uppfattas som kontroversiell, presenterar flera internationella specialistorganisationer riktlinjer för detta. I dessa baseras övervakningsintervallen på BE slemhinnans utbredning ⁵⁹⁻⁶². Rekommendationerna baseras på litteraturläsa hämtade från ett 20-tal studier, som undersökt riskfaktorer för progression till HGD och EAC. Dessa bekräftar en ökad sådan risk för varje cm av BE (OR 1.25; 95 % CI 1.16–1.36; I² = 45) ⁷⁴. På samma sätt kunde en multicenterstudie inkluderande 1883 patienter med ND BE visa att patienter med BE < 3cm (ofta kallat kortsegment BE) uppvisade en lägre årlig risk för utveckling av HGD/EAC än patienter med BE > 3cm (ofta kallat långsegment BE): 0.29% vs 0.91%, $p < 0.001$ ⁷⁵. Liknande resultat redovisades i en metaanalys av 10 studier med minst 12 månaders uppföljning av 1979 kortsegment och 2118 långsegment BE patienter. I denna studie löpte kortsegmentsgruppen en lägre risk att utveckla HGD/EAC jämfört med den senare gruppen (0.24 % vs 0.76 %) (OR 0.35; 95 % CI 0.21–0.58; $p < 0.001$) ⁷⁶. Sammantaget finns det således stöd i litteraturen att rekommendera surveillance för ND BE patienter även om en senare studie presenterat data som talar för en lägre risk för patienter med BE att utveckla EAC än man tidigare antagit ⁷⁷. Sammantaget tycks uppfattning bland experter f.n. vara att modifiera ND BE surveillance intervallen beroende på BE segmentets längd ^{70, 71, 75, 76} (se Figur 1). Visst utrymme bör dock lämnas för ytterligare individualisering beroende på faktorer såsom; patientens egna preferenser, ålder (med övre tentativ gräns av 75 år), annan samtidig sjuklighet samt operabilitet och/eller en förväntad, fortsatt överlevnad < 5 år. Det finns dessutom stöd i litteraturen för att BE patienter med ett ultralångt segment (> 10 cm) har en betydligt högre risk att utveckla HGD/EAC än de med kortare segment ⁷⁸. I detta sammanhang bör det upprepas att följsamhet gentemot upprättade riktlinjer tycks bli sämre ju längre BE segment patienten har ⁷⁹. Sammantaget finns således skäl att rekommendera att BE patienter med segment > 10 cm kontrolleras på specialistcentrum. Samma typ av överväganden skall regelbundet göras när det gäller frågan om när det är dags att avsluta ett surveillance program.

Seattle protokollet

För påvisande av SIM inom BE segmentet vid indexgastroskopin utförs, oavsett segmentets längd (≥ 1 cm), en systematisk så kallad förstagångsmapping. Eventuell förekomst av esofagit grad C eller D enligt Los Angeles kriterier skall behandlas med protonpumpshämmare (standarddos x2) under minst 6 veckor före mapping eftersom detta annars kan försvåra avgränsningen av BE segmentet liksom bedömningen av eventuella

dysplastiska förändringarna. Det är dock viktigt att noggrannt inspektera hela BE sementet vid indexgastroskopi och ta biopsier från eventuella synliga lesioner oavsett esofagit grad. Endoskopisk bedömning av BE skall följa den standard som tidigare beskrivits. BE segmentet beskrivs enligt Prag klassifikationen CxMx (Figur 4) exklusive eventuella öar av körtelepitel. Synliga lesioner beskrivs enligt Paris klassifikationen (Figur 5). Foto/video dokumentation ska följa svenska nationella riktlinjer med särskild noggrannhet för dokumentation av eventuella synliga lesioner (https://svenskgastronterologi.se/wp-content/uploads/2023/09/nationella_riktlinjer_bilddiagnostik_kolorektala_lesioner.pdf). Biopsier från eventuella synliga lesioner tas först i separata rör märkta med en 4-siffrig kod för exakt lokalisering av lesionen (cm och klockslag, t.ex. en lesion på 37 cm kl. 03 får en kod 3703). Därefter tas kvadrantbiopsier i enlighet med Seattle protokollet^{80, 81} med ”jumbotång” med sugteknik på varannan cm av BE segmentet i separata rör. Av praktiska skäl kan biopsierna samlas i 1 rör per nivå. Detta betyder att vid exempelvis BE C2M2 och GE övergång vid 39 cm genereras 2 separata rör med kvadrantbiopsier märkta 1-2: nr 1 från 39 cm kl. 3-6-9-12; nr 2 från 37 cm, kl. 3-6-9-12)

SIM/ND

Vid bekräftad BE rekommenderas kontinuerlig PPI behandling med minst standarddos x1 ggr dagligen. I övrigt styrs fortsatta uppföljningsintervallet av BE-segmentets längd (se Figur 1). Vid kort BE (≥ 1 -3cm) behöver patienten inte följas oftare än vart 5:e år. Vid lång BE (≥ 3 -10cm) rekommenderas surveillance gastroskopi var 3:e år, med individualisering beroende på faktorer såsom till exempel patientens preferenser, ålder (med övre gräns vid 75 år), annan sjuklighet samt operabilitet. Vid ultralång BE ≥ 10 cm remitteras patienten för uppföljning till specialistcentrum.

IND

Fynd av BE med ”indefinite for dysplasia” (IND) skall bekräftas av specialiserad GI patolog. Om fortfarande IND rekommenderas 6 månaders PPI behandling med standarddos x2 och förnyad mapping (se Figur 2). Om ingen dysplasi eller fortsatt IND föreligger (bekräftad av specialiserad GI patolog), handläggs patienten som ND BE enl. ovan.

LGD utan synlig lesion

Om LGD påvisas vid någon av undersökningarna (bekräftad av en specialiserad GI patolog), insätts patienten på standarddos x2 av PPI och remitteras till BE specialistcentrum. Där upprepas gastroskopi med biopsier efter 6 månaders PPI behandling.

Om LGD inte påvisas vid den uppföljande undersökningen upprepas surveillancegastroskopin med biopsier efter ytterligare ett år. Vid två på varandra följande undersökningar som är negativa för dysplasi återgår patienten till ND BE surveillance intervaller.

Om verklig LGD föreligger d.v.s. konfirmerad av GI specialiserad patolog, samt också påvisad vid uppföljande gastroskopi 6 månader efter indexskopin, har detta visat sig öka risken för progression till höggradig dysplasi (HGD) och EAC i högre grad än vad som tidigare varit känt. I en holländsk studie rapporterades att patienter, med en initial LGD diagnos som sedermera kunde verifieras av GI specialiserad patolog, löpte en 10-faldigt högre risk att progrediera till HGD/EAC jämfört med dem där second opinion av GI patolog inte kunde verifiera LGD (9,1 vs. 0,6–0,9 % per patient/år)⁸². En aktiv eradikeringsbehandling (RFA) av hela den metaplastiska slemhinnan vid LGD ska därför göras (Figur 2).

HGD utan synlig lesion

Vid påvisande av HGD (bekräftad av en specialiserad GI patolog) skall patienten remitteras till specialistcentrum. BE med HGD ska bli föremål för ablations- eller annan eradikationsbehandling. Hos BE patienter med synliga lesioner (oavsett dysplasigrad) skall alla dessa resektionsbehandlas (EMR/ESD se nedan). Det har rapporterats att vid en mycket noggrann endoskopisk undersökning på specialistcentrum (se ovan) påvisas ofta lesioner som inte upptäckts vid tidigare endoskopier^{26,27}.

BE med synlig(a) lesion(er)

Synliga lesioner inom BE är alltid suspekt för tidig EAC. Sådana förändringar ska därför bli föremål för EMR/ESD (se nedan) i såväl diagnostiskt som terapeutiskt syfte. Patienten remitteras direkt om möjligt med uppgifter om utbredning enligt Prag klassifikationen (CxMx) och lesionen beskriven enligt Paris klassifikationen. En 4-siffrig kod för exakt lokalisering av lesionen ska anges (cm och klockslag, t.ex. en lesion på 37 cm kl. 03 får en kod 3703) till specialistcentrum som har kompetens att fortsättningsvis handlägga patienten.

Läkemedelsbehandling

BE patienter med GERD symtom med eller utan esofagit behandlas effektivt med PPI.

Evidensgrad A, Rekommendation A

Risken för utveckling av HGD/EAC vid BE minskar under långtidsbehandling med PPI.

Evidensgrad B

Den initiala dosen av PPI för patienter med Barretts esofagus bör vara minst standarddos x 1 av respektive PPI.

Evidensgrad A, Rekommendation A

Det finns starka vetenskapliga belägg att behandling av patienter med BE med syrahämmande läkemedel i form av PPI ger en god kontroll av refluxsymtom och läker endoskopiskt påvisad esofagit. Säkerhetsprofilen för denna typ av behandling är betryggande men biverkningar förekommer. De vanligaste biverkningarna av PPI-behandling är övergående huvudvärk och illamående. Mer allvarliga konsekvenser såsom tarminfektioner (*Clostridium difficile*), mikroskopisk kolit, malabsorption och demens finns även beskrivna, men många av dessa rapporter härstammar antingen från små studier, observationsstudier med dåligt definierade patientkategorier eller från observationer som saknar statistisk styrka⁸³⁻⁸⁷. Den mest väldokumenterade av de nämnda biverkningarna är turistdiarréer och *Clostridium difficile* infektion.

Målet med medikamentell behandling är att bibehålla normalt pH i distala esofagus under så lång period av dygnet som möjligt^{88, 89}. Studier visar att andelen av dygnet som pH är över 4 är en signifikant markör för läkning av esofagit, och denna tidsperiod bör vara över 50-70%. För standarddos PPI (se faktaruta nedan) är siffran 30-70 % vid "steady state" men det finns en betydande variation mellan individer⁹⁰.

Standarddos av PPI

Omeprazol 40mg
Esomeprazol 40mg
Pantoprazol 40mg
Lansoprazol 30mg

Flera större studier har visat minskad cancerrisk vid användning av PPI vid BE, inklusive utfallet av meta-analyser^{91, 92}, en slutsats som också fått stöd av resultaten från den nyligen publicerade AspECT-studien⁹³. I denna studie randomiserades 2557 långsegment BE patienter i 4 grupper (låg/hög dos PPI och med/utan 300 mg acetylsalicylsyra, (ASA) Resultaten visade att 40 mg Esomeprazole 2 gånger dagligen i kombination med ASA förlängde tiden till utveckling av EAC (time ratio 1,27, 95% CI 1,01-1,58, p=0,0375)⁸². I en nyligen publicerad metaanalys samlades data från 12 studier och totalt 155 769 patienter. Resultaten visade att behandling med PPI var associerad med en minskad risk för utveckling av HGD/EAC (OR 0,47, 95% CI 0,32-0,71), med OR 0,81 (95% CI 0,71-0,91) efter 12 månaders behandling. Det skall dock påpekas att två tidigare studier och en metaanalys presenterat resultat som antyder att PPI inte påverkar utvecklingen av HGD/EAC. Dessa studier är dock behäftade med betydande metodologiska problem i form av dels att precisionen i diagnosen var osäker, att övriga relevanta riskfaktorer inte var tydligt korrigerade för, att compliance avseende det reella PPI intaget var oklart och att PPI behandlade patienter sannolikt led av svårare symtom och därmed utgjorde en selekterad BE kategori⁹⁴⁻⁹⁶.

Patienter med BE som diagnostiseras i den kliniska vardagen har trots allt oftast GERD-symtom, varför det torde vara okontroversiellt att rekommendera PPI behandling (dosering se ovan) för att kontrollera dessa symtom. Till denna kliniska effekt kan då adderas den potentiellt gynnsamma effekten på risk för HGD/EAC enligt ovan. För de sannolikt väldigt få patienter med BE som inte har symtom finns det således goda skäl att också rekommendera samma dosering av PPI även om evidensgraden för denna rekommendation är låg.

Eventuella PPI-resistenta refluxsymptom bör utredas, enligt gängse rutiner för patienter med GERD. Även här är den endoskopiska informationen viktig avseende förekomst av kvarstående inflammation, vilket skall ytterligare dokumenteras genom mapping-biopsier (se ovan).

Tillgängliga data talar för att antiinflammatoriska läkemedel tycks kunna minska risken för malign progression vid BE. AsPect-studien⁹² visade emellertid att enbart högdos ASA-behandling (300 mg dagligen) inte minskade risken signifikant för utveckling av HGD/EAC, en effekt som sannolikt berodde på ett samtidigt intag av NSAID (confounder). 40 mg Esomeprazole 2 gånger dagligen ökade skyddet mot utveckling av HGD/EAC vilket förstärktes av såväl högdos ASA (time ratio 1,38, 0,98-1,94, p=0,068) som lågdos PPI+ASA (1,59, 1,14-2,23, p=0,0068). Ytterligare dokumentation av motsvarande kombinationseffekter anses dock behövas varför fortfarande rekommendationen att enbart PPI har kemopreventiv effekt dominerar⁵⁵.

Mindre multicenterstudier har kunnat dokumentera minskad risk för utveckling av HGD/EAC med såväl NSAID som statiner, där kombinationsbehandling med dessa dessutom rapporterades ha additiv effekt⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Endoskopisk resektionsbehandling

Synliga lesioner typ 0-I – 0-IIb behandlas med endoskopisk resektion.

Evidensgrad A, Rekommendation A

För lesioner ≤ 20 mm med låg endoskopisk sannolikhet för submukosal invasion rekommenderas endoskopisk resektion med EMR. För lesioner > 20 mm, suspekta för submukosal invasion (Paris typ 0-Is, 0-IIc), eller lesioner i fibrotisk/ärrigt område rekommenderas endoskopisk resektion med ESD teknik.

Morbiditet och mortalitet vid endoskopisk behandling är avsevärt lägre än vid konventionell kirurgi.

Evidensgrad A

Överlevnad efter endoskopisk resektion för tidiga stadier av EAC motsvarar den hos normalbefolkningen med motsvarande riskprofil.

Evidensgrad A

Endoskopisk behandling av slemhinneförändringar i övre GI-kanalen kan utföras på principiellt två olika sätt dvs. antingen med resektion eller genom ablation. Dessa behandlingar är högspecialiserade och kräver därigenom den kompetens som erbjuds vid ett specialistcentrum. Vid resektion avlägsnas ett ytligt slemhinnestycke ned till submukosanivå genom antingen s.k. endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller med endoskopisk submukosal dissektion (ESD). Med den senare tekniken ges möjlighet att erhålla definitivt och komplett PAD. Denna information är mycket viktig att inhämta inför terapibeslut, eftersom man i studier påvisat att en mer avancerad neoplas föreligger i 40-50% av PAD från mukosarecesserade slemhinneförändringar, jämfört med den initiala diagnosen baserad enbart på endoskopiskt utseende (se Paris klassifikationen ovan) och PAD från tångbiopsier^{101, 102}. EMR är därför en viktig diagnostisk metod för säkrare PAD och T-stadieindelning vid makroskopiskt synlig slemhinneförändring av typ 0-I – 0-IIb enligt Paris klassifikationen. Typ 0-IIc samt 0-III tumörer är lesioner med genombrott genom submukosa och är således inte lämpliga för endoskopisk behandling¹⁰³. Patienter med sådana förändringar bör därför bli föremål för ställningstagande till konventionell kirurgi. American College of Gastroenterology rekommenderar sedan år 2000 endoskopisk terapi som primär behandling av HGD och intramukosal EAC (T1m1-m3). Visserligen kan dessa stadier inte värderas enbart genom material från tångbiopsier, men de är förenade med en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (1,3 %) ¹⁰⁴. Vid djupare engagemang, d.v.s. yttlig submukosal invasion (T1sm1) uppskattas däremot risken för lymfkörtelmetastas till upp emot 10 %, och vid ännu djupare invasionsgrad (T1sm2-3) är denna risk betydligt högre (30-60 %). Andra histopatologiska faktorer som påverkar risken för utveckling av lymfkörtelmetastaser är differentieringsgrad samt tumörinvasion av lymfkärl^{105, 106}.

Wiesbadengruppen har publicerat resultatet av 100 konsekutiva EMR genomförda pga. HGD eller intramukosal EAC och redovisat fullständig lokal remission i 99 % av fallen med en uppföljningstid på 36,7 månader samt enbart 11 fall med lindrigare komplikationer i form av blödning¹⁰⁷.

Vid EMR, som utförs med diatermislynga, föreligger en begränsning i hur stora slemhinnestycken som kan avlägsnas, varför man för att säkerställa fria laterala resektionsmarginaler vid mer utbredda neoplasier kan behöva utföra resektionen i flera fraktioner, s.k. "piece-meal resection". Denna strategi anses dock mindre gynnsam ur ett tumörbiologiskt perspektiv. Vid ESD föreligger ingen storleksbegränsning utan även stora neoplasier kan avlägsnas en-bloc. Emellertid är ESD förenad med högre frekvens allvarliga komplikationer¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Det finns inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långtids-överlevnad efter EMR eller ESD i esofagus.

Enligt en nyligen publicerad metaanalys är ESD bättre än EMR avseende andel R0 resektioner, risk för lokala recidiv men dock med ökad risk för perforationer ¹⁰⁸. En annan prospektiv studie visade dock att även om ESD var bättre än EMR avseende R0, så hade detta ingen klinisk relevans på 2 års sikt avseende risk för återfall ¹⁰⁹. ESD tog längre tid att utföra och fler ”adverse events” sågs i ESD-gruppen jämfört med EMR-gruppen. Man kan därför överväga att välja behandling med EMR vid lesioner med storlek <10 mm och antingen EMR eller ESD vid lesioner 11-20 mm stora. ESD behandling rekommenderas vid lesioner >20 mm, lesioner suspekta för submukosal invasion (Paris typ 0-I_s, 0-II_c) samt vid lesioner i fibrotisk ärrvävnad .

Ablationsbehandling

Efter radiofrekvensablation av BE med SIM, LGD och HGD regenereras skivepitelet i esofagus.

Evidensgrad A

Radiofrekvensablation av kvarvarande metaplastiskt epitel rekommenderas för BE efter resektion av fokala lesioner.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE där LGD utan fokala lesioner påvisats vid två på varandra följande undersökningar.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för BE med HGD utan fokala lesioner.

Rekommendation A

Radiofrekvensablation rekommenderas för närvarande inte för BE med endast SIM (ND).

Rekommendation B

Surveillance efter framgångsrik ablations- eller annan eradikeringsbehandling – se Fig.2 och Fig.3

Till skillnad från resektionsbehandling ger de ablativa teknikerna istället en destruktion av de ytliga slemhinnelagren genom tillförsel av energi av olika modaliteter. Det finns principiellt 3 olika former av ablativa metoder: 1: Termisk destruktion; innefattande laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argonplasma koagulation (APC) och radiofrekvens ablation (RFA); 2: Kryoterapi; 3: Fotodynamisk terapi (PDT). Gemensamt för både resektiva och ablativa tekniker är att om läkningsprocessen under behandling med PPI i standarddos x2 så

återbildas, under en period av 6-8 veckor, oftast den ursprungliga slemhinnetypen (skivepitel) utan kvarvarande körtelstrukturer. Om tidiga recidiv uppstår av körtelepitel kan en bidragande orsak till detta vara ofullständig syrahämning. Det ablativa djupet av behandlingen kan variera avsevärt i olika lokaler hos samma individ och samma behandling, vilket således kan vara en källa till utveckling av strikturer (djup ablation) eller kvarstående djupa körtlar (ytlig ablation) i vilka strukturer adenocarcinom har visat sig kunna utvecklas. RFA är i nuläget den ablativa teknik som uppvisat störst reproducerbarhet avseende ablationsdjup, då den orsakar destruktion av ytepitelet ned till ett djup av 500 µm. Metoden är bevisat effektiv avseende behandlingseffekt både beträffande komplett eradikering av såväl SIM som dysplasi och har förhållandevis få komplikationer (striktur och blödning är de vanligaste) ¹¹⁰⁻¹¹⁶. I en randomiserad crossoverstudie kunde man visa att RFA var associerat med en hög frekvens komplett avlägsnande av både metaplastiskt och dysplastiskt epitel (ca 93 % resp. 95 % efter 2 år) med bestående resultat efter 5 år.

Risken för s.k. "buried glands", d.v.s. kvarvarande körtelstrukturer med malign potential i regenererat skivepitel, bör beaktas varför biopsier från regenererat skivepitel i det tidigare BE segmentet rekommenderas vid de uppföljande endoskopikontrollerna.

Nyare studier har dock visat återkomst av BE, även med utveckling av dysplasi och cancer, i upp till 33 % av patienterna efter 2 år, varför fortsatt surveillance av dessa behandlade patienter är motiverad (se Figur 2-3).

Komplett eradikering är betydelsefull då patienter som påvisats med HGD/EAC har en hög risk för malign transformation i kvarvarande metaplastisk slemhinna. Schnell och medarbetare har visat att risken för cancerutveckling från HGD efter ett år var 16 % i en obehandlad grupp på 75 patienter som följdes under 7 år ¹¹⁷. Wiesbaden gruppen¹⁰⁷ redovisade i en prospektiv studie på 349 patienter med HGD eller mukosal EAC, som erhållit kurativt syftande endoskopisk behandling med EMR och/eller PDT (fotodynamisk terapi), att risken för metakron neoplasi var 21,5% under en 5 års period. De faktorer som var förenade med ökad risk för detta var: "piece-meal" resektion av den neoplastiska förändringen, långa metaplastiska segment, ingen kompletterande ablationsbehandling efter komplett resektion och tid till komplett resektion (>10 månader). Jämför man stegvis EMR med EMR av den fokala neoplastiska förändringen följt av RFA för att uppnå fullständig eradikering av den metaplastiska slemhinnan så uppnås likartade mycket höga eradikeringsfrekvenser i båda grupperna (100 % för stegvis EMR och 96 % för EMR/RFA). Frekvensen av såväl svåra (perforation och stenoser) som mindre allvarliga komplikationer (blödning och milda stenoser) var dock vanligare efter stegvis EMR, vilket också bekräftas i en publicerad metaanalys¹¹⁶

Vissa patienter svarar sämre på RFA behandling, även upprepad sådan. Vid terapivikt kan således stegvis endoskopisk resektion eller argonplasma koagulation vara möjliga andra linjens behandlingsalternativ.

Kryobehandling har även visat lovande resultat som andra linjens behandling av RFA-terapieresistent BE slemhinna¹¹⁸⁻¹²⁰.

Framgångsrik endoskopisk eradikationebehandling definieras som inget synligt kvarvarande circumferent eller tungliknande körtelepitel, inga BE öar, normal övergång mellan körtelepitel och skivepitel lokaliserad max 1cm proximalt om gastriska vecken (så kallad neo-Zlinje⁵⁵), samt inga synliga lesioner vid endoskopisk undersökning. Efter framgångsrik eradikeringsbehandling kontrolleras patienten med gastroskopi efter 1, 3 och 5 år vid ursprunglig diagnos LGD och efter 1, 2, 3, 4, 5, 7 och 10 år vid ursprunglig diagnos HGD, därefter kan surveillance avslutas. Första kontroll efter framgångsrik endoskopisk eradikationebehandling skall utföras på specialistcentrum⁵⁵ med noggrann inspektion av neo-skivepitel och neo-Z linje med höggupplösande instrument med både vitt ljus och kromoendoskopi för att upptäcka tidiga tecken på recidiv av dysplasi. Ifall ingen fynd av lesioner/dysplasi, rekommenderas att kvadrantbiopsier tas endast direkt nedanför neo-Z linje. Riktade biopsier skall tas vid misstanke om recidiv av körtelepitel eller från synliga lesioner.

Endoskopisk behandling av HGD eller tidig (intramukosal) EAC

Vid BE med HGD eller intramukosal EAC har esophagektomi tidigare varit den allmänt rekommenderade behandlingsmetod som dock medför betydande morbiditet och viss mortalitet även vid högvolumcentra. Esophagektomi har tidigare uppfattats medföra komplett avlägsnande av BE men recidiv efter resektion (i cervikala esofagus) har rapporterats hos knappt 20%^{121, 122}. I ljuset av dagens kunskap kring endoskopiska alternativ kan esophagektomi inte längre rekommenderas vid förändringar som klassificeras som typ 0-I – 0-IIb enligt Paris klassifikationen. I nuläget kan intramukosala lågrisktumörer som graderas som högst pT1a bedömas som kurativt behandlade, förutsatt att den endoskopiska resektionen är radikal och i ett stycke. Vid förändringar med djupare invasion (motsvarande pT1b) utan andra riskfaktorer såsom låg differentieringsgrad eller lymfovaskulär infiltration bedömer ESGE⁵⁵ att endoskopisk behandling kan vara kurativ; detta ställningstagande bör dock följa rådande rekommendationer i det Nationella Vårdprogrammet för esofagus- och ventrikelcancer, och beslut fattas på multidisciplinär konferens. Endoskopisk behandling kräver noggrann uppföljning¹²³ efter 3 och 6 månader samt därefter årlig surveillance (Figur 2-3), en uppföljning vars optimala längd och innehåll framtida forskning får precisera.

Terapibeslut för patienter med konstaterad HGD eller intramukosal EAC skall fattas vid multidisciplinär terapikonferens efter att definitivt PAD erhållits. Detta är även nationell rutin vid mer avancerad esophageal cancer enligt det Nationella Vårdprogrammet för esofagus och ventrikelcancer. Även om formella vetenskapliga studier inte har kunnat belägga värdet av ett sådant beslutsforum är detta en samlad expertrekommendation. Genom att

dessa beslutsunderlag och behandlingseffekter dokumenteras och systematiskt insamlas i en nationell databas skapas också unika möjligheter för fortsatt forskning och utveckling.

Rekommendation A

Referenser

1. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014;371:836-45.
2. 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.
3. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
4. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.
5. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Human pathology* 1988;19:166-78.
6. Lee YC, Cook MB, Bhatia S, et al. Interobserver reliability in the endoscopic diagnosis and grading of Barrett's esophagus: an Asian multinational study. *Endoscopy* 2010;42:699-704.
7. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-80.
8. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
9. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1490-1502.
10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
11. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006;55:442.
12. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:671-6.
13. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Human pathology* 2001;32:368-78.
14. Downs-Kelly E, Mendelin JE, Bennett AE, et al. Poor interobserver agreement in the distinction of high-grade dysplasia and adenocarcinoma in pretreatment Barrett's esophagus biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2333-40; quiz 2341.

15. 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.
16. Sharma P, Falk GW, Sampliner R, et al. Management of nondysplastic Barrett's esophagus: where are we now? *Am J Gastroenterol* 2009;104:805-8.
17. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
18. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1021-8.
19. Pohl J, Pech O, May A, et al. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? *Am J Gastroenterol* 2010;105:2350-6.
20. Committee AT, Abu Dayyeh BK, Thosani N, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adoption in real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2015.
21. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-9.
22. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1562-70 e1-2.
23. Johnsson E, Jonsson C, Fandriks L, et al. Multiple-band Imaging Provides Better Value Than White-light Endoscopy in Detection of Dysplasia in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.
24. Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB, et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;139:1106-14.
25. Curvers WL, van Vilsteren FG, Baak LC, et al. Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice. *Gastrointest Endosc* 2011;73:195-203.
26. Mannath J, Ragunath K. Era of Barrett's surveillance: does equipment matter? *World J Gastroenterol* 2010;16:4640-5.

27. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(3):531-8.
28. Enestvedt BK, Lugo R, Guarner-Argente C, et al. Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest Endosc.* 2013;78(3):462-7.
29. 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.
30. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9.
31. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol* 2011;46:133-41.
32. Post PN, Siersema PD, van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:17-22.
33. Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Eur J Epidemiol* 2011;26:739-45.
34. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:2499-509.
35. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
36. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
37. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:235-44; quiz e32.
38. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
39. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-90.
40. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77.
41. 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.

42. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:220-7; quiz e26.
43. Wani S, Falk GW, Post J, et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141:1179-86, 1186 e1.
44. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2011.
45. 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 e4; quiz 983 e1, 983 e3.
46. Anaparthi R, Sharma P. Progression of Barrett oesophagus: role of endoscopic and histological predictors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:525-34.
47. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1231-8."
48. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-57.
49. 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.
50. 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; quiz 1456.
51. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30.
52. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-97.
53. Shariff MK, Varghese S, O'Donovan M, et al. Pilot randomized crossover study comparing the efficacy of transnasal disposable endosheath with standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 48 (2) (2016), pp. 110-116
54. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomized controlled trial. *The Lancet*, 396 (10247) (2020), pp. 333-34

55. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, di Pietro M, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2023 Dec;55(12):1124-1146. doi: 10.1055/a-2176-2440. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37813356.
56. Moinova HR, LaFramboise T, Lutterbaugh JD et al. Identifying DNA methylation biomarkers for non-endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Science translational medicine*, 10 (424) (2018)
57. Ughi GJ, Gora MJ, Swager AF, et al. Automated segmentation and characterization of esophageal wall in vivo by tethered capsule optical coherence tomography endomicroscopy. *Biomed Opt Express*, 7 (2) (2016), pp. 409-419
58. Poneros JM, Brand S, Bouma BE et al. Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography. *Gastroenterology*, 120 (1) (2001), pp. 7-12
59. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:804–20.
60. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2017;49:191–8.
61. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7–42
62. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022 Apr 1;117(4):559-587
63. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-72.
64. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:306-9.
65. Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:566-72.
66. Lim JY, Wickremasinghe G, Seah A Y H, et al. Pathophysiological Mechanisms of Gastroesophageal Reflux Following Sleeve Gastrectomy. *Ann Surg*. 2020 Nov 18. Doi: 10.1097/SLA.0000000000004637. Online ahead of print
67. Qumseya BJ, Qumsiyeh Y, Ponniah SA, et al. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2021 Feb;93(2):343-352
68. Campos GM, Mazzini GS, Altieri MS, et al. ASMB position statement on the rationale for performance of upper gastrointestinal endoscopy before and after metabolic and bariatric surgery. *Clinical Issues*

- Committee of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2021 May;17(5):837-847.
69. Fisher OM, Chan DL, Talbot ML, et al. Barrett's Oesophagus and Bariatric/Metabolic Surgery-IFSO 2020 Position Statement. *Obes Surg*. 2021 Mar;31(3):915-934
 70. Gibbens, Y, Iyer PG What Is the Optimal Surveillance Strategy for Non-dysplastic Barrett's Esophagus? *Curr Treat Options Gastro* (2020) 18:369–383.
 71. Ozanne, EM, Silver, ER, Saini,SD, et al Surveillance Cessation for Barrett's Esophagus: A Survey of Gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1730–1733.
 72. Vissapragada R, Bulamu NB, Brumfitt C, et al. Improving cost-effectiveness of endoscopic surveillance for Barrett's esophagus by reducing low-value care: a review of economic evaluations. *Surgical Endoscopy* (2021) 35:5905–5917.
 73. Holmberg, D, Ness-Jensen, E, Mattsson F, J Lagergren. Adherence to clinical guidelines for Barrett's esophagus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2019; 54:8, 945-952,
 74. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: A systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1046–55.
 75. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:864–8.
 76. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment nondysplastic Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019;51:665–72
 77. Ekheden I, Ludvigsson JF, Yin L, et al. Esophageal abnormalities and the risk for gastroesophageal cancers-a histopathology-register-based study in Sweden. *Eur J Epidemiol*. 2022 Apr;37(4):401-411. Doi: 10.1007/s10654-021-00833-6. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34978667; PMCID: PMC9187549.
 78. 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 Feb;65(2):196-201.
 79. Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;7(7):736-42;
 80. Levine DS, Reid BJ. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc* 1991;37:332-7.
 81. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50.

82. 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(5):700-6.
83. Leonard, J., Marshall, JK, Moayyedi P, Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2007. 102(9): p. 2047-2056.
84. Xia, B., Yang M, Nguyen LH et al, Regular use of proton pump inhibitor and the risk of inflammatory bowel disease: pooled analysis of 3 prospective cohorts. *Gastroenterology*, 2021. 161(6): p. 1842-1852.
85. Recker, R.R., Calcium absorption and achlorhydria. *New England Journal of Medicine*, 1985. 313(2): p. 70-73.
86. Haenisch, B., von Holt K, Wiese B et al., Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2015. 265(5): p. 419-428.
87. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al., Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*, 2019. 157(3): p. 682-691.
88. Katz, P., Johnson DA, Levine D et al., A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2010. 32(3): p. 443-447
89. Bell, NJ, Burget D, Howden CW, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*, 1992. 51(Suppl. 1): p. 59-67.
90. Graham, D.Y. and A. Tansel, Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018. 16(6): p. 800-808.
91. Chen, Y., Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2021. 147(9): p. 2681-2691.
92. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877-83.
93. Jankowski, JAZ, de Caestecker, J, Love, SB et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomized factorial trial. *Lancet* 2018; 392: 400-408
94. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229-37.
95. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, et al. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:984-91

96. Hu, Q., Sun TT, Hong J, et al., Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017. 12(1): p. e0169691.
97. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R et al., ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 2021. Apr;33(4):e14075. Doi: 10.1111/nmo.14075. Epub 2020 Dec 28.
98. Corley, D.A., Kerlikowske, K, Verma, R, Buffler, P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003. 124(1): p. 47-56.
99. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, et al Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *The Lancet Oncology*, 2005. 6(12): p. 945-952..
100. Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Statins Have Chemopreventative Effects in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011;141:2000-8.
101. 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;67:604-9.
102. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-6.
103. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005;242:566-73
104. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1079-85.
105. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
106. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3-10.
107. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic 31ucosal31ed dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43:664-70.
108. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic 31ucosal31ed dissection versus endoscopic 31ucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2020;34(4).
109. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A 31ucosal31ed trial of endoscopic 31ucosal31ed dissection versus endoscopic 31ucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. 2017;66(5):783-93.

110. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-8.
111. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology* 2013;145:79-86 .
112. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-73.
113. Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731
114. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88.
115. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209-17.
116. Desai M, Saligram S, Gupta N et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endosc* . 2017 Mar;85(3):482-495
117. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.
118. Belghazi K, van Vilsteren FGI, Weusten B, et al. Long-term follow-up results of stepwise radical endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):77-84.
119. Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE). *Gastrointest Endosc*. 2019;89(4):680-9.
120. Visrodia K, Zakko L, Singh S, et al. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(6):1396-404.
121. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011;254:67-72

122. Wolfsen HC, Hemminger LL, DeVault KR. Recurrent Barrett's esophagus and adenocarcinoma after esophagectomy. *BMC Gastroenterol* 2004;4:18.
123. Jones B, Wani S. Endoscopic Eradication Therapy for Barrett's Neoplasia: Where Do We Stand a Decade Later? *Current Gastroenterology Reports* (2020) 22: 61

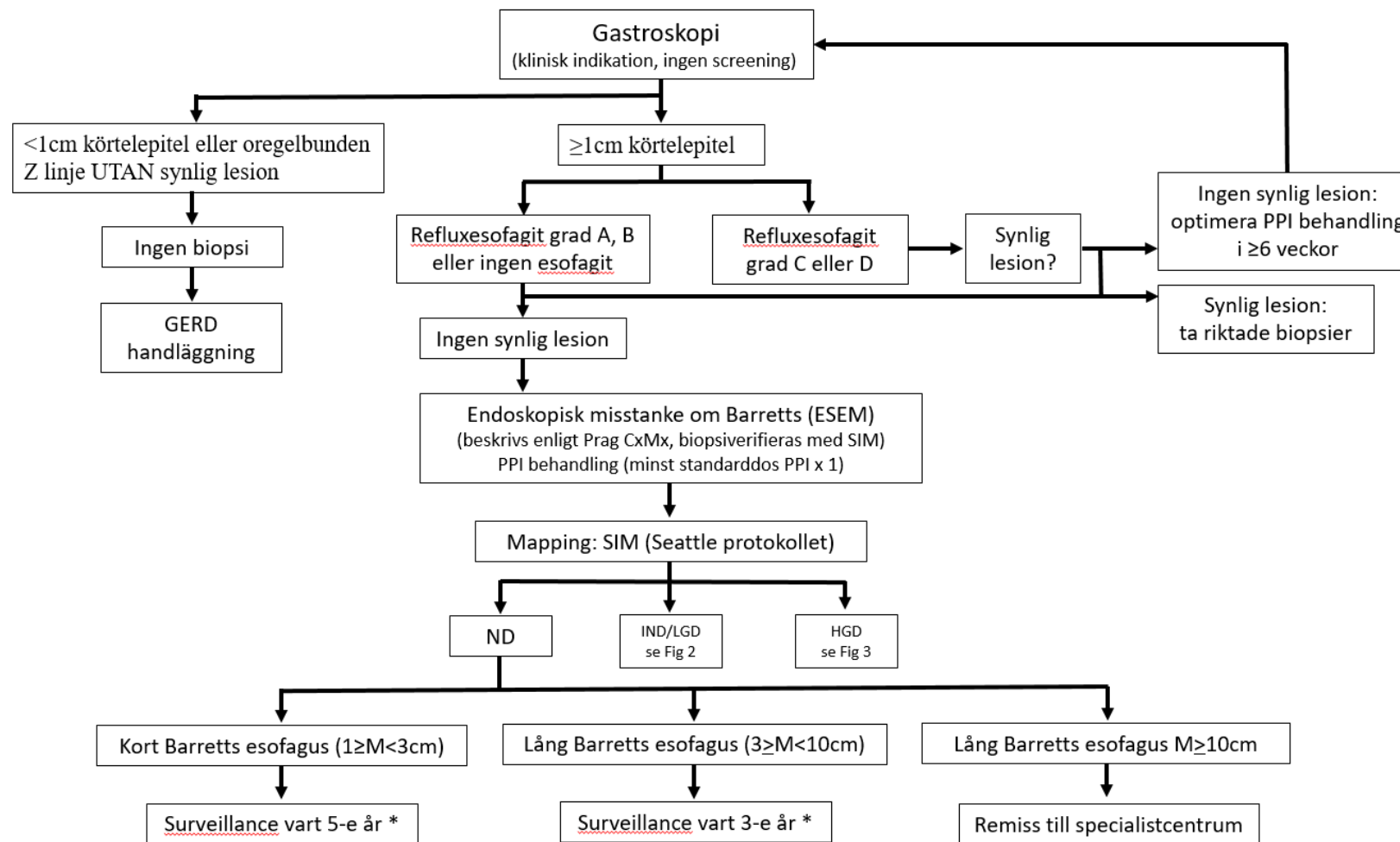
Supplement

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

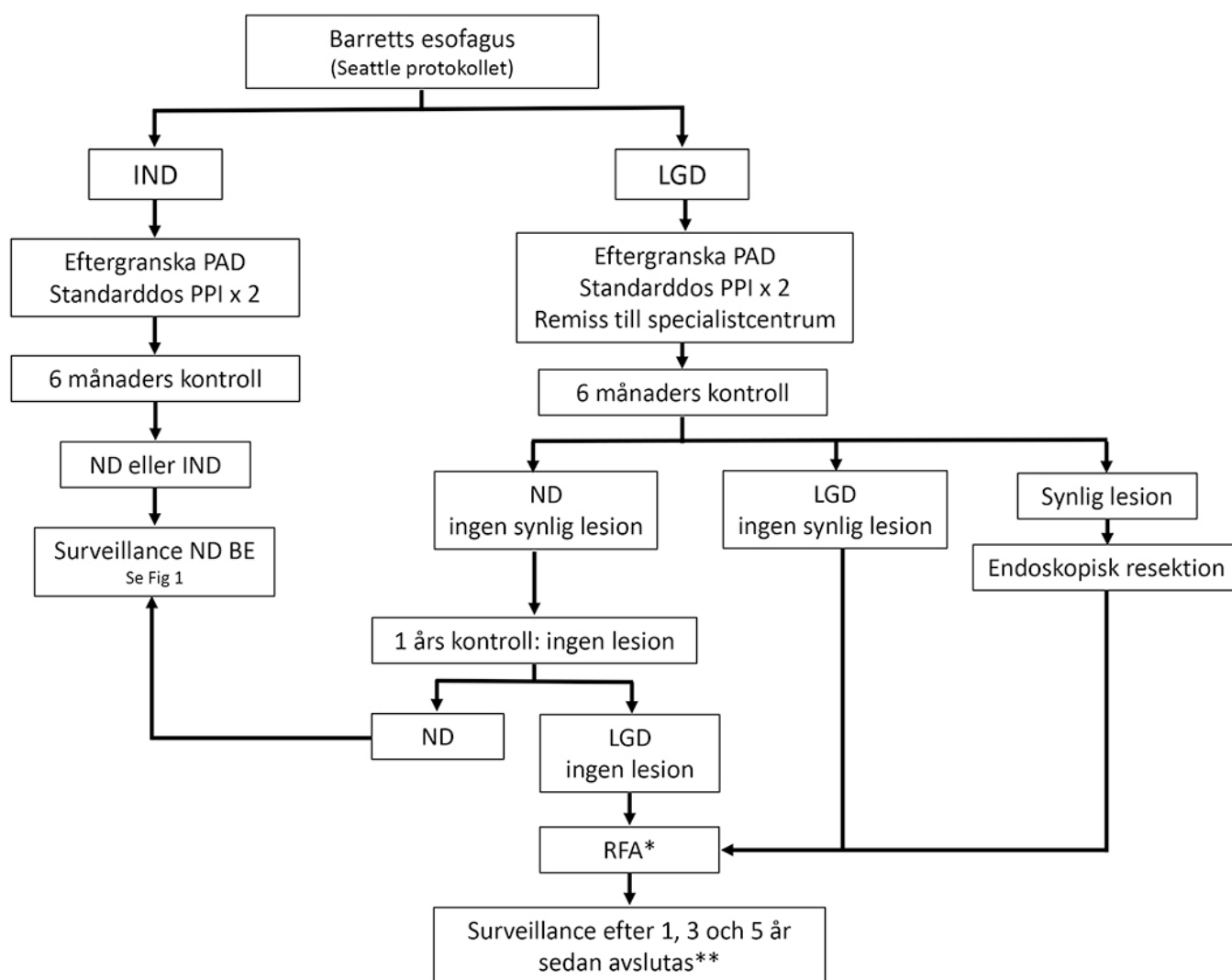
- *Starkt vetenskapligt underlag (Grad A).* Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har starkt vetenskapligt stöd.
- *Måttligt starkt vetenskapligt underlag (Grad B).* Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer bedöms ha måttligt starkt vetenskapligt stöd.
- *Begränsat vetenskapligt underlag (Grad C).* Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har begränsat vetenskapligt stöd.
- *Otillräckligt vetenskapligt underlag (Grad D).* När vetenskapligt underlag saknas, där tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsäggande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Rekommendationsgradering

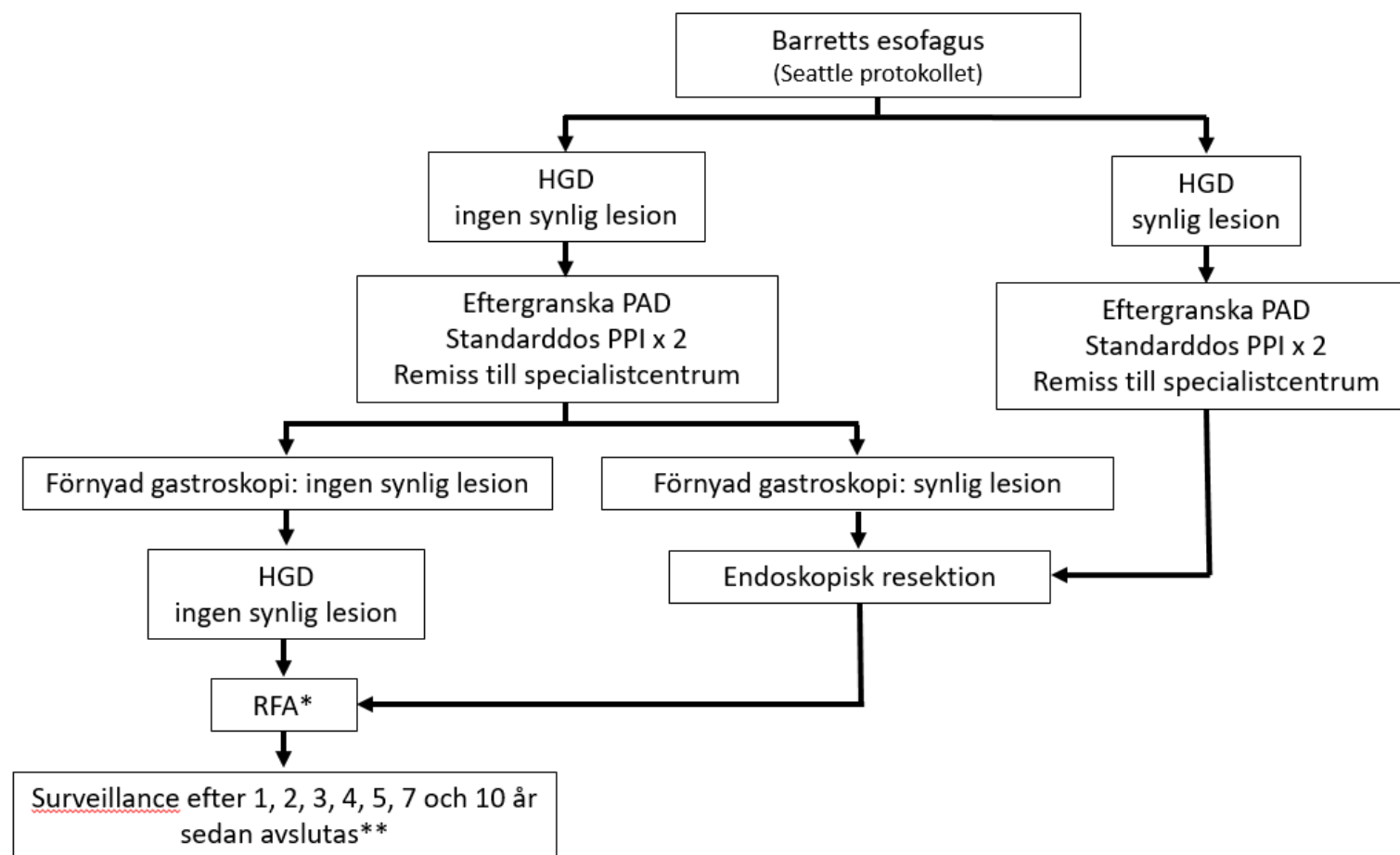
- *Grad A. Stark rekommendation;* kan omfatta de flesta patienter under de flesta betingelser och utan kliniskt betydelsefulla reservation.
- *Grad B. Mindre stark rekommendation;* kan dock omfatta ett flertal patienter under ett flertal betingelser men kan komma att ändras när starkare evidens blivit känt.
- *Grad C. Svag rekommendation;* Alternativa behandlingssätt är troligen lika bra eller bättre för en del patienter under vissa betingelser



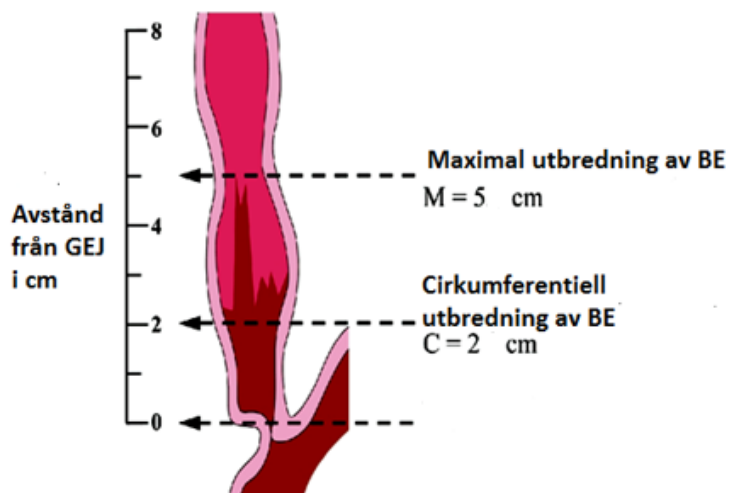
Figur 1. Endoskopisk diagnos av Barrett esofagus, mapping enligt Seattle protokollet med utfall av ingen dysplasi. Reflux esofagit enligt Los Angeles klassifikation grad A,B,C,D; ESEM: endoscopically suspected esophageal metaplasia; SIM: specialised intestinal metaplasia; ND: ingen dysplasi; IND: indefinite for dysplasia; LGD: låggradig dysplasi; HGD: höggradig dysplasi; PPI: protonpumpshämmare; Prag klassifikation C: längd av cirkumferent utbredning av körtelepitel, M: maximal längd på utbredning av körtelepitel. *Beslut om att inleda såväl som att avsluta surveillance måste också vägas mot individuella faktorer – för detaljer hänvisas till bakgrundsdocumentet.



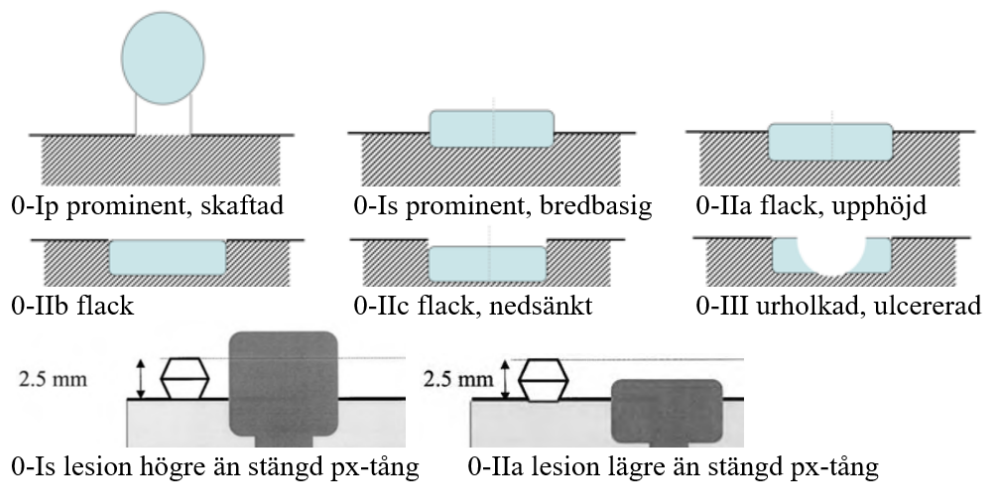
Figur 2. Endoskopisk diagnos av Barrett esofagus, mapping enligt Seattle protokol med utfall av lågradig dysplasi eller indefinite for dysplasia. ND: ingen dysplasi, IND: indefinite for dysplasia, LGD: lågradig dysplasi, PPI: protonpumpshämmare, RFA: radiofrekvensablation. *Första kontroll efter framgångsrik endoskopisk eradikationsbehandling skall utföras på specialistcentrum med noggrann inspektion av neo-skivepitel och neo-Z linje med högupplösande instrument både i vit ljus och med kromoendoskopi. . Ifall ingen fynd av lesioner/dysplasi, rekommenderas att kvadrantbiopsier tas endast direkt nedanför neo-Z linje. Riktade biopsier skall tas vid misstanke om recidiv av körtelepitel eller från synliga lesioner. **Beslut om att inleda såväl som att avsluta surveillance måste också vägas mot individuella faktorer – för detaljer hänvisas till bakgrundsdocumentet.



Figur 3. Endoskopisk diagnos av Barrett esofagus, mapping enligt Seattleprotokollet med utfall av höggradig dysplasi. HGD: höggradig dysplasi, PPI: protonpumpshämmare, RFA: radiofrekvensablation. *Första kontroll efter framgångsrik endoskopisk eradikationsbehandling skall utföras på specialistcentrum med noggrann inspektion av neo-skivepitel och neo-Z linje med högupplösande instrument både i vit ljus och med kromoendoskopi. Ifall ingen fynd av lesioner/dysplasi, rekommenderas att kvadrantbiopsier tas endast direkt nedanför neo-Z linje. Riktade biopsier skall tas vid misstanke om recidiv av körtelepitel eller från synliga lesioner. **Beslut om att inleda såväl som att avsluta surveillance måste också vägas mot individuella faktorer – för detaljer hänvisas till bakgrundsdocumentet.



Figur 4. BE utbredningen klassificeras enligt Prag klassifikationen CxMx (modifierad efter ²⁾)



Figur 5. BE lesioner graderas enligt Paris klassifikationen