

MATSTRUPSCANCERN ÖKAR

Barretts esofagus orsaken?

Idag är det allmänt accepterat att Barretts esofagus beror på kronisk gastroesofageal reflux och är ett av de vanligaste premaligna tillstånden i övre mag-tarmkanalen. Därför kan förutsättningar finnas för att länka ett av våra vanligaste bukbesvär, gastroesofageal reflux, orsaksmässigt ihop med en av de snabbast ökande cancerformerna, adenokarcinom i matstrupen. En av flera förklaringar till ökningen av denna cancerform kan vara att Barretts esofagus har blivit betydligt vanligare än tidigare. Genom endoskopi av refluxpatienter finns förutsättningar att identifiera en riskgrupp för att förhoppningsvis kunna förbättra prognosen.

Wilder Tileston beskrev 1906 ett peptiskt sår omgivet av cylinderepitel och beläget i distala esofagus [1]. Orsaken ansåg han vara gastroesofageal reflux. Denna hans upptäckt föll sedan i glömska fram till 1950, då den engelske kirurgen Norman R Barrett beskrev ett liknande sår i en esofagus, som nedom såret var utklädd med ett ventrikelliknande cylinderepitel [2] i stället för det normala skivepitelet. Detta cirkulära segment av cylinderepitel avslutades vid cardia, som var proximalt förskjutet på grund av ett hiatusbräck. Till skillnad från Tileston uppfattade Barrett tillståndet som kongenitalt, och cylinderepitelet nedanför såret förklarade han med att magsäcken var medfött tub-

formad och delvis torakalt belägen. Efter några år av debatt med framför allt Allison och Johnstone [3], vilka funnit ytterligare fall och hävdade att esofagus var normal i alla avseenden utom att slemhinnan utgjordes av ett cylinderepitel, ändrade sig Barrett och beskrev tillståndet som en nedre esofagus utklädd med cylinderepitel, »columnar-lined lower oesophagus» [4].

Barretts esofagus, som tillståndet nu vanligtvis kallas, har sedan dess varit kontroversiellt vad gäller etiologi, definition, klassifikation, komplikationer och klinisk handläggning. Det är nu emellertid allmänt accepterat att Barretts esofagus beror på kronisk gastroesofageal reflux och är ett av de vanligaste premaligna tillstånden i övre mag-tarmkanalen [5], med en 40–350 gånger ökad risk att övergå i esofageal adenocancer [6, 7]. På detta vis kan förutsättningar finnas för att via Barretts esofagus orsaksmässigt länka ihop gastroesofageal reflux, ett av våra vanligaste gastrointestinala besvär, med en av våra snabbast ökande cancerformer, adenocancer i matstrupen.

Varför ökar antalet fall av Barretts esofagus?

Mellan 10 och 20 procent av de patienter som idag skoperas på grund av refluxsymtom har Barretts esofagus [8, 9]. Hur kommer det sig då att denna sjukdom, som var praktiskt taget okänd fram till början av 1980-talet, nu ökar och alltmer framstår som ett hälsoproblem [10–12]?

En förklaring torde vara förbättrad diagnostik, då det föreligger en stark korrelation mellan antalet gastroskopier och antalet diagnostiserade fall av Barretts esofagus [12]. Däremot räcker det ökade antalet gastroskopier inte som enda förklaring, då ju ventrikeltcancer, som också diagnostiseras med gastroskop, i så fall borde öka, vilket den inte gör; tvärtom minskar den [13]. Kroppsvikt är ingen signifikant determinant för gastroesofageal reflux [14], annars hade det varit lätt att skylla ökningen på att västvärldens befolkning blir allt tyngre [15] och därmed skulle vara mer benägen för reflux. Mot övervikt som inducerare av reflux talar ock-

så den observation som gjorts av Ann Kjellin och medarbetare att inte ens avsevärd viktreduktion påverkar refluxmönstret [16].

Adenokarcinom i esofagus vår snabbast ökande cancerform

Ökningen av Barretts esofagus har säkert samband med ökningen av adenokarcinom i esofagus och den gastroesofageala övergången. Denna ökning kan inte heller, av skäl som ovan anförts, förklaras enbart av bättre diagnostik [10]. Med en ökningstakt på 10 procent per år är adenocancer i esofagus, med eller utan Barrett-slemhinna, den snabbast ökande cancerformen av alla i USA [10]. Samma trend ses i Danmark, England, Frankrike, Schweiz och Sverige [17–20]. Då man i allt fler resektat av s k cardiacancer, dvs adenocancer i den gastroesofageala gränsszonen utan synlig Barrett-slemhinna, vid eftergranskning ser metaplastiskt cylinderepitel vid sidan av tumören höjs alltfler röster för att Barrett-cancer och cardiacancer utgör två diagnostiskt olika former av samma sjukdom [21, 22]. Dels liknar de båda formerna varandra helt såväl kliniskt och epidemiologiskt som histologiskt, dels ses i båda cancerformernas metaplasi likartade öar av höggradig dysplasi indicerande en gemensam prekursor [23].

Den saknade pusselbiten har emellertid varit reflux, symtomatisk såväl som pH-mästat hos patienter med cardiacancer. Stuart Jon Spechler och medarbetare fann hos 18 procent av de patienter som oselektat kom för elektiv gastroskopi en intestinal metaplasi (Barretts esofagus) mikroskopiskt i den endoskopiskt ofta normala gastroesofageala övergången [22]. Denna frekvens, som utgör en tiofaldig ökning av prevalensen, är betydligt högre än vi tidigare känt till men ändå säkert i underkant, då endast två biopsier togs från cylinderepitelet [22]. Vidare förelåg signifikant oftare en inflammation i det angränsande skivepitelet hos de patienter som hade det metaplastiska Barrett-epitelet än hos dem som saknade detta.

Genesen till inflammationen kan alltid diskuterats, men det krävs att den intestinala metaplasin korrelerar till en

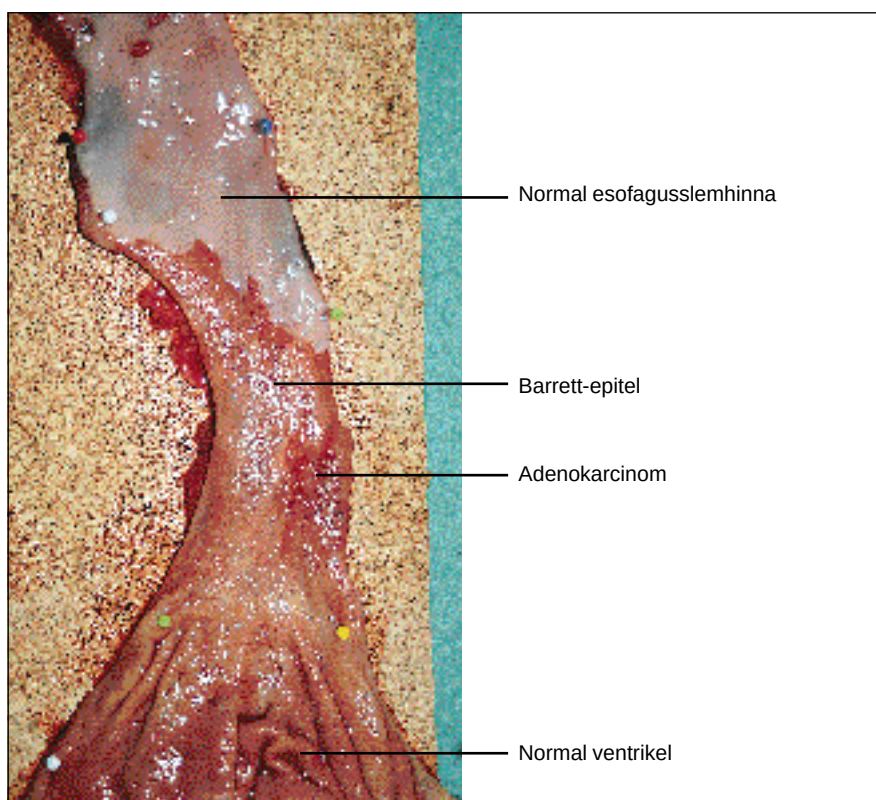
Författare

BRUNO WALTHER

docent, överläkare, kirurgiska kliniken

ROGER WILLÉN

docent, överläkare, patologi-/cytologikliniken; båda vid Universitetssjukhuset, Lund.



Barretts esofagus tros ligga bakom den snabba ökningen av adenokarcinom i esofagus.

objektivt påvisad och kvantifierad gastroesofageal reflux innan den kan anses vara refluxorsakad. En ökande incidens av metaplasin kan däremot, refluxinducerad eller ej, vara den underliggande orsaken till den ökande frekvensen av adenocancer i distala esofagus, vars båda former cardiacancer och Barrett-cancer i så fall skulle ha ett gemensamt ursprung och utgöra samma sjukdom [22, 23]. En fall-kontrollstudie har nyligen visat att risken för adenocancer i esofagus, med eller utan Barrett-slemhinna, ökar med ökande vikt och minskar med ökande mängd rå frukt och grönsaker i dieten [24]. Mekanismen med vilken övervikt påverkar risken för adenocancer i esofagus är okänd. Om det är samma dietära faktorer som gör oss fetare som samtidigt ökar risken för adenocancer i distala esofagus, eller om det trots allt ligger något i sekvensen ökad vikt–mer reflux–fler som utvecklar Barretts esofagus och därmed fler som utvecklar adenocancer i esofagus vet vi ej [24].

En av orsakerna till att det metaplastiska Barrett-epitelet ej tidigare har diagnostiserats endoskopiskt i den utsträckning vi nu gör, men ofta ganska lätt har påvisats mikroskopiskt kan vara den s k 3 cm-regeln, som krävt minst 3 cm cylinderepitel endoskopiskt för att få kallas metaplastiskt [25]. Denna regel, som endast är arbiträr, kom till för drygt tio år sedan för att undvika över-

diagnostik och bör nu skrotas. I Sverige har en treårig studie (Svenska esofagus- och cardiacancerstudien, SECC) startats för att ytterligare belysa esofagus- och cardiacancers genes och frekvens [26].

Biopsi krävs för diagnos

Endoskopiskt definieras Barretts esofagus som en uppflyttad z-linje, dvs förekomst av cylinderepitel ovan den anatomiska gastroesofageala övergången. Då detta anatomiska landmärke kan vara mycket svårt att exakt bestämma på grund av oregelbunden z-linje och ett hiatushernia, införde vi 1983 kravet att minst 3 cm av distala esofagus skulle vara klädd med cylinderepitel [25]. Vi var dock väl medvetna om att detta sannolikt skulle medföra en underdiagnostik. Denna definition har stått sig förvånansvärt lång tid, även om ett nytt begrepp – s k kortsegments Barretts esofagus – alltmer diskuteras, liksom dess kliniska signifikans [10, 22].

Idag torde det vara klart att den enda hållbara definitionen är histologiskt påvisat metaplastiskt cylinderepitel i den gastroesofageala övergången, oavsett om endoskopisten ser den typiska slemhinnan eller ej [8, 22]. Detta cylinderepitel kan innehålla en mängd intestinala celler, bl a bägarceller, »goblet»-celler, och är klart metaplastiskt då normalt dessa celler ej ses i vare sig ventrikel eller esofagus. Biopsi är alltså nödvändig för att verifiera diagnosen Barretts esofagus, även om den torde vara helt klar endoskopiskt i de flesta fall. Röntgeno-

logiskt skall diagnosen övervägas vid esofageala sår och vid långa strikturer ovan ett hiatushernia.

Symtom som vid reflux

Symtomen vid Barretts esofagus är de gängse för patienter med gastroesofageal reflux, dvs retrosternal sveda och regurgitation, eventuellt i kombination med dysfagi och smärtsam sväljning. Incidensen i befolkningen är okänd, men då frekvensen är ungefär 20 gånger högre i obduktionsmaterial än i kliniska material torde andelen symptomfria patienter ej vara ringa [12].

En multipotent cell ursprunget till Barrett-metaplasin

Gastroesofageal reflux är idag allmänt accepterad som orsak till Barretts esofagus. Det är också visat att det är de patienter som uppvisar den mest uttalade sura refluxen som utvecklar Barrett-slemhinna [27]. Reflux av enbart duodenalinnehåll kan emellertid också leda till Barretts esofagus, vilket har påvisats hos patienter som opererats med total gastrektomi och rekonstruerats med en esofagojejunostomi end-to-side tillåtande fri reflux [28].

Ursprunget till det speciella cylinderepitelet anses vara metaplastiskt och utgången från en esofageal multipotent cell, som på grund av den miljö refluxen skapat i distala esofagus misslyckats med den normala differentieringen och därmed inte förmått återskapa den refluxförstörda esofagusslemhinnan [29]. I stället har den utvecklats till en syrare-sistent körtelcell [29] med snabb regenerationsförmåga.

Risken för cancer känd sedan 1952

Bara två år efter Barretts ursprungliga beskrivning av tillståndet, nämligen 1952, kom den första rapporten om canceromvandling i det aberranta cylinderepitelet [30]. Associationen till adenocancer är nu helt okontroversiell. Det är däremot fortfarande kontroversiellt hur stor maligniseringsrisken är och hur uppföljningen vid en påvisad Barretts esofagus skall läggas upp. I incidensstudier publicerade 1984 och framåt anges risken vara 40–350 gånger större att utveckla en adenocancer i distala esofagus för en patient med Barretts esofagus än för populationen i övrigt [6, 7]. Någon ökad risk för utveckling av skivepitelcancer anses ej föreligga.

Antirefluxbehandling ingen cancerprofylax

Om genesen till canceromvandling är reflux borde antirefluxkirurgi skydda för utveckling av adenokarcinom i Barretts esofagus [31]. Idag vet vi att incidensen adenokarcinom i Barrett-epite-

let är likartat förhöjd oavsett om patienten opererats med kompetent antirefluxkirurgi (1 på 48 patientår) eller ej (1 på 52 patientår) [32, 33]. I frånvaro av reflux finns det uppenbarligen andra orsaker till canceromvandling. Antirefluxkirurgin kontrollerar kanske bara en av flera karcinogena faktorer.

En möjlighet är att canceromvandlingen fortsätter trots avlägsnat stimuli, då de molekylära cellreglerande processerna redan nått en nivå bortom återvändo, och att således den kirurgiska interventionen sker för sent i förloppet. Ett återställt normaliserat »refluxande» kan också tänkas vara tillräckligt för fortsatt cancerutveckling. Hos en av våra patienter diagnostiserades en cancer i Barrett-slemhinnan nio år efter årligen kontrollerad kompetent antirefluxkirurgi. Patienter med Barretts esofagus har i genomsnitt haft sitt metaplastiska epitel i 20 år när det upptäcks; kanske är nio år inte särskilt lång tid för utveckling till en kliniskt manifest tumör [34].

Inga belägg finns för att medicinsk behandling skulle vara cancerprofylaktisk vid Barretts esofagus. Vid effektiv medicinsk såväl som kirurgisk behandling av refluxsjukdomen har man där- emot funnit öar av skivepitel som vuxit över kvarvarande cylinderepitel [25, 35]. Huruvida den maligna potentialen ändras är okänt.

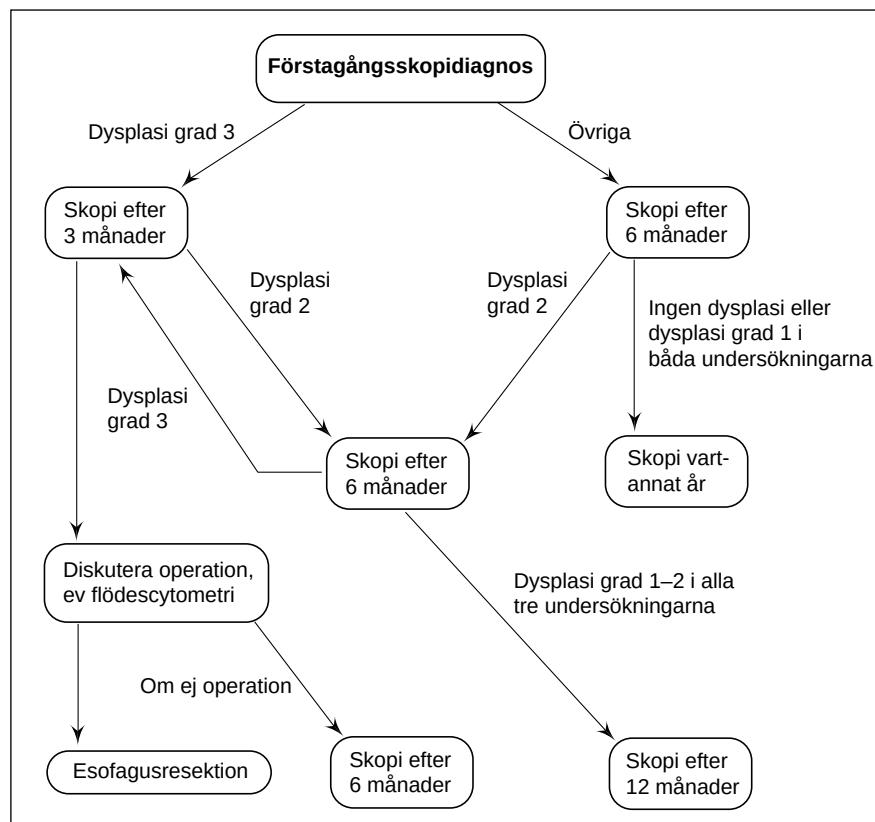
Jakt på riskfaktorer

Histopatologiskt kan Barrett-slemhinnan indelas i tre olika metaplastiska former, nämligen cardia-, fundus- och intestinal bägarcellform [25]. Cancer- risken är störst vid den intestinala ty- pen, och fler röster höjs för att denna form är den enda med ökad malignitets- risk [21]. Någon speciell mucintyp tycks emellertid ej disponera för malig- nitetsutveckling, även om olika åsikter härvidlag föreligger [36].

Oavsett metaplasiform har dysplasi- grad visat sig vara den kliniskt viktiga- ste prediktorn för canceromvandling [37]. Med flödescytometri har Stig Ra- mel visat att en ökad mängd muterad p53-gen förekommer hos patienter med Barretts esofagus, i ökande mängd med ökande dysplasi-grad [38]. Uppfölj- ningsstudier får visa om denna i sig be- tydande upptäckt för förståelsen av can- cerutvecklingen i Barretts esofagus kan användas som en oberoende markör av klinisk betydelse för riskbedömning av tumör-omvandling i Barrett-slemhin- nan.

Behandlas initialt som gastroesofageal reflux

Behandlingen av patienter med Bar- retts esofagus riktar sig mot refluxbe- svären, dvs initialt är den medikamen-



Figur 1. Handläggning och uppföljning av patienter med Barretts esofagus enligt rekommendationer från Svensk förening för gastroenterologi och gastrointestinal endoskopi. Uppföljningsschema med kommentarer kan rekvideras från föreningen.

tell. Vid terapisivikt skall antirefluxkirurgi övervägas och Barrett-patienterna opereras på samma indikationer som övriga patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Esofagektomi skall självklart diskuteras vid cancerutveckling men även vid grav dysplasi i upprepade biopsier, eftersom invasiv cancer påvisats i resektatet hos två tredjedelar av de patienter som haft denna dysplasi-grad preoperativt [25].

Berenson har på tio män med argon- laser utfört ablatio av Barrett-slemhin- nan under maximalt syraskydd, ome- prazol 40 mg dagligen [39]. Vid endo- skopi flera månader senare kunde en be- tydande regeneration av skivepitel kon- stateras, men också öar av kvarvarande Barrett-slemhinna. Hur mycket den ma- ligna potentialen minskar med denna åtgärd är idag omöjligt att beräkna. Fler studier och längre uppföljning behövs för att värdera detta tilltalande försök till cancerprofylax.

Uppföljning med endoskop

Det är idag allmänt accepterat att pa- tienter med Barretts esofagus bör följas upp för att hitta en eventuell malignitet i tidigt, botbart stadium och därmed möjligen förbättra prognosen. Då var- ken kirurgisk eller medikamentell tera- pi skyddar mot cancerutveckling är uppföljningen emellertid oberoende av terapiform. Regelbunden endoskopi med biopsier är idag det enda kliniskt användbara uppföljningsinstrumentet och skall reserveras för patienter som

bedöms klara av en esofagektomi. Dys- plasi-graden avgör idag intervallet för kontrollerna från två år utan dysplasi till tre månader vid grav dysplasi (Figur 1).

Bättre uppföljningsmetoder önskvärda

Uppföljning med fiberendoskopi och biopsi lämnar en del övrigt att öns- ka då biopsier, även om de är många och stora (Jumbotång 24K), bara ger ett litet slumpvis urval av en mycket stor meta- plastisk slemhinneyta. Detta belyses av att en patient som årligen kontrollsko- perats och biopserats utan synlig tumor endoskopiskt ändå vid operationen – som följde då en av biopsierna innehöll cancer – uppvisade en stor centrifugalt växande tumor och snart därefter ske- lettmetastaser [B Walther, Lund, opubl data 1995].

Borstcytologins roll i diagnostiken av Barrett-cancer och dess förstadiet är ej fullt klarlagd. Med hänsyn till tidiga- re erfarenheter från ventrikeltumörer [40] skulle ytterligare värdefull infor- mation kunna fås med borstcytologi, då celler från en större slemhinneyta er- hålls. Svårigheter med att erhålla cell- prov från djupare delar av slemhinnan kvarstår dock, liksom tolkning av svår-

Norman Barrett – utmanande, men aldrig tråkig

Norman Rupert Barrett, kallad »Pat-sy» av sina otaliga vänner, föddes i Adelaide, Australien, 1903 och avled 1979 i England 75 år gammal.

I tidig skolålder flyttade Norman med sin familj tillbaka till England, och efter »prep school» var det dags för internat först på legendariska Eton, senare på Trinity College, Cambridge. Han utmärkte sig tidigt som en duktig elev och blev en omtyckt kamrat, inte minst på grund av sin duglighet i sport och idrott. Under collegetiden levde han studentliv så till den grad att många av upptägen nämns än idag.

Det var under Cambridgeåren som hans intresse för havssegling grundlades, en hobby som han sedan blev trogen livet ut. Hans marina intresse förstärktes än mer genom giftermål med Elizabeth, sprungen ur engelsk sjöfarsläkt av ädlaste ätt.

Den unge Barrett hade bestämt sig för en läkarbana och påbörjade sina medicinstudier på St Thomas' Hospital Medical School i London, där han examinerades 1928. Bara tre år senare utnämndes han till assisterande kirurgunderläkare (resident assistant surgeon), en mycket åtråvärd post för en ung kirurg.

År 1935 erhöll Norman Barrett Rockefellerres stipendium till USA, som han utnyttjade till en vistelse på Mayokliniken. Han entusiasmerades mycket av den amerikanska kirurgins framtidstro och provande av nya tekniker, vilket stod i skarp kontrast till den något konservativa attityd som var på modet i engelsk kirurgi vid den tiden.

Utvecklade thoraxkirurgi

Vid 33 års ålder blev Barrett medlem av den ordinarie kirurgstaben vid St Thomas, ett sjukhus han förblev trogen hela sin yrkeskarriär. Han åtog sig från början att utveckla kirurgin inom thorax, ett område som då inte var en egen specialitet. Ganska omgående blev han en auktoritet och ägnade sig åt lung- och esofaguskirurgi. Det var först 1948 som han fick en egen enhet. Hur det gick till är än idag en »story» vid St Thomas. Norman Barrett promenerade med sin sköterska in på av-

delningen en morgon och deklarerade att från och med nu är detta sjukhusets thoraxkirurgiska enhet. Han nöjde sig ej med det, utan byggde snabbt upp en av Englands första och största intensivvårdsavdelningar vilket höjde sjukhusets då ganska skamfilade rykte högst betydligt.

Denna Barretts egenskap att »få tummen ur» är något som alltid betonas närhelst hans karaktär kommer på tal. Han blev en av grundarna av tidskriften Thorax 1946 och dess förste chefredaktör fram till 1971. Ytterligare bevis på att Barrett var uppskattad av professionen var presidentskapet över Association of Thoracic Surgeons och Thoracic Society och utnämningen till vice president för Royal College of Surgeons of England. Hans sviktande hälsa gjorde att han avstod från presidentskapet.

Utmanande, men aldrig tråkig

En föreläsare utan motstycke har det många gånger sagts om Norman Barrett. Han kunde vara utmanande, till och med anstötlig, men aldrig någonsin tråkig; en historieberättare av Guds nåde. Så kom då det arbete 1950 som gjorde honom odödlig i kirurkretsar, »Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis», där han beskriver ett peptiskt sår i en esofagus vars epitel nedom såret utgjordes av ett ventrikelliknande cylinderepitel i stället för det normala skivepitellet. Detta tillstånd, som sedan dess bär hans namn i form av Barretts esofagus, är fortfarande 45 år efter dess beskrivning nog mag-tarmkanalens mest kontroversiella åkomma.

Låt oss här endast diskutera om Barrett förtjänar pionjärskapet över detta tillstånd, ty även detta är kontroversiellt. Samma år som Barrett beskrev sin cylinderepitelklädda nedre esofagus beskrev nämligen en fransyska, Madeleine Smith-Lortat-Jacob, i sin avhandling fem esofageala sår. Efter Barretts arbete intresserade sig maken Jean-Louis Lortat-Jacob, en mycket aktad fransk kirurg, för hustruns arbete och myntade »endo-brachy-oesophage» 1957, med vilket han menade en slemhinneåtsikt kort esofa-



Norman Barrett, legendarisk thoraxkirurg, fick ge namn åt Barretts esofagus, mag-tarmkanalens mest kontroversiella åkomma.

gus. Även om Barrett inte var först att beskriva mikroskopiskt cylinderepitel kring ett esofagealt sår (Tilston 1906 och andra var före honom), och även om han hade fel vad gäller uppkomstmekanismen till cylinderepitelen – liksom förresten de andra debattörerna flera år framåt – kan ingen ta ifrån honom att han var först, och sju år före Lortat-Jacob, att beskriva en med cylinderepitel klädd nedre esofagus. Sålunda torde Barrett förtjäna det pionjärskap som han tillskrivs av de flesta.

Trots att orsaken till Barretts esofagus nu allmänt anses vara gastroesofageal reflux återstår en mängd kontroversiella frågor: prevalensen i befolkningen, incidensen av den maligna degenerationen, antirefluxkirurgiroll, värdet av endoskopisk uppföljning och, inte minst, frågan:

Utgör Barrett-epitetet orsaken till att adenocancer i esofagus är den snabbast ökande cancerformen i USA med liknande tendens i flera västländer?

värderade inflammatoriskt betingade cellförändringar.

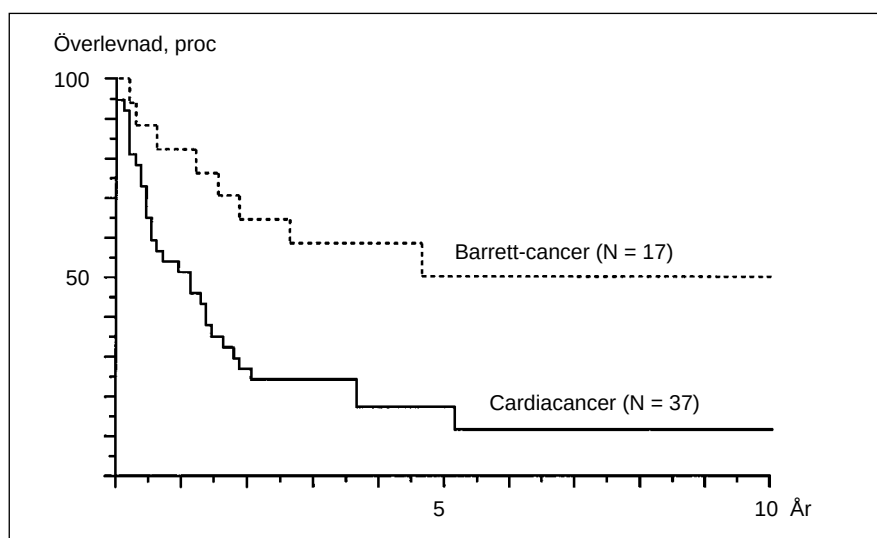
Olika färgningsmetoder har använts för att skilja normal från osynligt malign vävnad sedan Schiller 1933 påvisade nyttan av detta i jakten på tidig cervixcancer [41]. I esofagussammanhang har framför allt Lugols lösning (1,5–2 procent) kommit till användning för att påvisa tidig skivepitelcancer [42, 43]. Lugols lösning har emellertid inte blivit ett alternativ när det gäller att påvisa adenocancer eller dysplasi i Barrett-slemhinnan eftersom denna slemhinna inte alls färgas av denna lösning [43].

Ytterligare forskning är nödvändig för att definiera vilken roll, om någon, viltfärgning har vid screening av Barrett-patienter [44].

Ett nytt sätt för endoskopisten att hitta osynlig cancer i Barrett-slemhinnan kan vara laserfluorescens teknik. Av våra högst preliminära resultat från sju patienter är fluorescensspektra mycket karakteristiska för de olika vävnadstyperna, normal slemhinna, Barrett-slemhinna och cancer (inklusive carcinoma in situ) [C Staël von Holstein, Lund, opubl dat 1995].

Med det mått på Barrett-slemhin-

nans utbredning som vi hittills använt oss av (den endoskopiska längden på densamma) har vi saknat en metod att ens någorlunda säkert få en uppfattning om utbredningen. Detta inses lätt då en millimeterbred strimma av 3 cm längd anses likvärdig en 3 cm cirkumferentiellt omvandlad esofagusslemhinna, med miljontals fler celler. Med ett nytvecklade datorprogram finns nu möjligheter att endoskopiskt mäta arean, som naturligtvis korrelerar bättre till antalet celler i metaplasin och därmed till cancer risken [45]. Även våra möjligheter att korrekt utvärdera naturalförlopp och



Figur 2. Överlevnaden för patienter som opererats i Lund på grund av cardiacancer (N = 37) och cancer i Barretts esofagus (N = 17). $P = 0,0052^{**}$.

behandlingseffekt borde därigenom klart förbättras [45].

Uppmuntrande behandlingsresultat

Den symtomatiska behandlingseffekten vid gastroesofageal reflux korrelerar vid medicinsk behandling till graden av syreproduktion och är, såvitt man vet, likartad med och utan Barrett-slemhinna [46]. Antirefluxkirurgi är sannolikt lika effektiv vid Barretts esofagus som vid okomplicerad gastroesofageal reflux, men jämförande studier saknas [46]. Vid en jämförelse av patienter med adenokarcinom i esofagus med och utan Barrett-slemhinna visar sig prognosen klart bättre för Barrett-patienterna. Detta förklaras av ett gynnsammare tumörstadium hos dessa, inte av att det skulle röra sig om två olika sjukdomar [47] (Figur 2). Vid jämförbart tumörstadium är nämligen prognosen för esofagus cancer likartad oavsett histologisk typ, skivepitelcancer eller adenocancer med och utan Barrett-förändringar [25].

Anledningen till den tidigare tumörupptäckten är sannolikt att två tredjedelar av Barrett-patienterna skoperats på grund av refluxsymtom, uppföljning av Barretts esofagus eller på grund av övre gastrointestinal blödning och inte på grund av det klart maligna symtomet dysfagi, som var den helt dominerande skopiindikationen för patienterna med s k cardiacancer. Det är alltså refluxsymtomen och därmed sammanhängande undersökningar och uppföljningar som sannolikt förbättrar prognosen. Genom att skopera patienter med refluxsymtom har vi alltså för första gången möjlighet att hitta en av kroppens prognostiskt sett mest ogynnsam-

ma och snabbast ökande tumörformer i ett tidigt stadium, och därmed dramatiskt förbättra prognosen (Figur 2).

Om man vid endoskopin av patienter med refluxsymtom däremot skall biopsa en till synes normal gastroesofageal övergång för att eventuellt hitta det metaplastiska epitelet och möjligen förbättra prognosen än mer, är för tidigt att uttala sig om.

Kostnad-nytteeffekten av det flitiga skoperandet av Barrett-patienter har livligt debatterats, dock utan konsensus [7, 48].

Litteratur

1. Tileston W. Peptic ulcer of the oesophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132: 240-65.
2. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38: 175-82.
3. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101.
4. Barrett NR. The lower oesophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-94.
5. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk. *Gastroenterology* 1984; 87: 927-33.
6. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 72: 760-3.
7. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
8. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Det väger allt tyngre att vara svensk. *Läkartidningen* 1992; 89: 2282-4.
9. Kjellin A, Rössner S, Thor K. Gastroesofageal reflux minskar ej efter viktreduktion hos överviktiga patienter (Abstract). *Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea* 1994; 103(häfte1): 158.
10. Hansson LE, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 54: 402-7.
11. Clark GWB, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft

- SF, Peters JH, Kiyabu M et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-14.
22. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal HK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533-6.
25. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-66.
29. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TPJ. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-5.
30. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer* 1952; 6: 127-30.
32. Williamson WA, Ellis FH Jr, Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 537-42.
38. Ramel S, Reid BJ, Sanchez CA, Blount PL, Levine DS, Neshat K et al. Evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus by two-parameter flow cytometry. *Gastroenterology* 1992; 102: 1220-8.
39. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-91.
45. Kim R, Baggott BB, Rose S, Shar AO, Mallory DL, Lasky SS et al. Quantitative endoscopy: Precise computerized measurement of metaplastic epithelial surface area in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 108: 360-6.
48. Tytgat G. Does endoscopic surveillance in oesophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value? *Endoscopy* 1995; 27: 19-26.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från docent Bruno Walther, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.

Summary

Oesophageal cancer on the increase; attributable to Barrett's oesophagus?

Bruno Walther, Roger Willén

Läkartidningen 1996; 93: 1643-7.

At the Dept of Surgery, Lund University, during the 10-year period 1985-95, 54 patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction (17 with Barrett's epithelium, and 37 without) underwent oesophageal resection: oesophagectomy and gastric pull-up (n=10), extended total gastrectomy (n=37), or oesophageal resection and interposition of colon (n=2) or jejunum (n=5). Hospital mortality was 3.7 % (2/54), and the mean duration of hospitalisation 13 days (range, 9-42). Long-term survival was significantly better in the Barrett's oesophagus subgroup than in the carcinoma of the cardia (non-Barrett's oesophagus) subgroup, the respective rates being 50 % vs. 10 % ($p=0.0052$; Log rank test). The better survival in the Barrett's oesophagus subgroup is probably to be explained by the earlier stage of disease among these patients, in turn due to a history of gastro-oesophageal reflux, whereas the predominant symptom in the cardia carcinoma subgroup was dysphagia.

Correspondence: Associate Professor Bruno Walther, Dept of Surgery, University Hospital, S-221 85 Lund.