

Så kan behandling vid **svår halsbränna**

Långvarig och svår reflux är den största riskfaktorn för cancer i matstrupen – av typen adenocarcinom – som är en aggressiv och svårbehandlad cancer. Reflux behandlas vanligen med medicin som gör magsäcksinnehållet mindre surt, vilket oftast tar bort eller minskar symtomen. Ett alternativ är operation (antirefluxkirurgi), som hindrar magsäcksinnehållet att komma upp i matstrupen. Tidigare studier har inte entydigt visat att dessa behandlingar förebygger matstrupscancer, men studierna har inte varit tillräckligt stora och haft tillräckligt lång uppföljningstid för att säkra slutsatser ska kunna dras om eventuellt långsiktigt cancerförebyggande effekter. En studie vid Karolinska Institutet med närmare en miljon nordiska patienter visar nu att medicinsk eller kirurgisk behandling av svår halsbränna förebygger cancer i matstrupen. Bakom studien står professor **Jesper Lagergren** och läkaren **John Maret-Ouda** som här sammanfattar de intressanta resultaten.

Gastroesofageal refluxsjukdom drabbar mellan 10 och 20 procent av den vuxna befolkningen i västvärlden.^{1,2} Utöver att påverka livskvaliteten negativt är refluxsjukdom även den främsta riskfaktorn för att utveckla adenocarcinom i esofagus, en

cancer med stigande incidens, krävande behandling och dålig prognos.³ Gastroesofageal reflux kan behandlas medicinskt med protonpumpshämmare, som verkar genom att göra magsäcksinnehållet mindre surt och därmed minska symtomen, eller kirurgiskt, där

ett mekaniskt och fysiologiskt hinder skapas som förhindrar backflöde upp i matstrupen. Om behandling mot gastroesofageal refluxsjukdom minskar risken för att utveckla esofagusadenocarcinom har inte tidigare kunnat säkerställas vetenskapligt, då tidigare studier



förebygga cancer

"Utöver att påverka livskvaliteten negativt är refluxsjukdom även den främsta riskfaktorn för att utveckla adenocarcinom i esofagus, en cancer med stigande incidens, krävande behandling och dålig prognos."

varit små eller haft för kort uppföljningstid för att säkert kunna fastställa samband lång tid efter operationen. Syftet med studien var därför att undersöka hur effektiv behandling av gastroesofageal refluxsjukdom påverkar risken att utveckla esofagusadenocarcinom i en multinationell kohortstudie med lång och komplett uppföljning.

METODEN SOM ANVÄNDES

Godkännande inhämtades från berörda etiknämnder och datainspektioner inom respektive land. Studien baserades på nationella registerdata från de fem nordiska länderna (Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige) och inkluderade samtliga vuxna patienter med en registrerad diagnos av gastroesofageal refluxsjukdom. Dessa patienter identifierades i patientregistren och länkades därefter till cancerregistren och dödsregistren inom respektive land. Kohorten har tidigare beskrivits detaljerat i en kohortprofil.⁴ Studieperioden varierade beroende på land och när registren grundats, data inhämtades för perioden 1979 till 2014 i Danmark, 1968 till 2014 i Finland, 2000 till 2013 i Island, 2007 till 2013 i Norge, samt 1964 till 2013 i Sverige.

Huvudexponering i studien var antirefluxkirurgi mot gastroesofageal refluxsjukdom baserat på operations- och diagnoskoder i registren. Alla inkluderade patienter var över 18 år vid första diagnos av gastroesofageal refluxsjukdom samt vid första antirefluxkirurgi. Utfallet var esofagusadenocarcinom, inklusive adenocarcinom i cardia, baserat på anatomiska och histopatologiska koder i cancerregistren. Risken att utveckla ovan nämnda cancer jämfördes med två kontrollgrupper: bakgrundspopulationen av motsvarande ålder, kön och kalenderår, samt patienter med gastroesofageal refluxsjukdom som inte genomgått antirefluxkirurgi. Vidare identifierades patienter med "allvarligare refluxsjukdom" med esofagit eller Barretts esofagus, både bland de som opererats och inte opererats. Data avseende störfaktorer inhämtades från relevanta register och inkluderade kön, ålder, kalenderår, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (proxy för rökning) och obesitas eller diabetes mellitus typ 2 (proxy för övervikt).

Två olika analyser genomfördes. Dels beräknades standardiserad incidenskvot (SIR) med 95 procent konfidensintervall (CI) där risken att utveckla esofagusadenocarcinom bland grupperna som opererades och de som inte opererades var för sig jämfördes med en bakgrundsbefolkning av motsvarande ålder, kön och kalenderår, kategoriserat utifrån tid av uppföljning (5 till 10 år, 10 till 15 år, och mer än 15 år). Vidare användes Cox regression för att beräkna hazard ratio (HR) med 95 procent CI direkt jämförande patienter som opererats med patienter som inte opererats, justerat för kön, ålder, kalenderperiod, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, och obesitas eller diabetes mellitus typ 2. Även denna analys kategoriserades för tid av uppföljning (5 till 10 år, 10 till 15 år, och mer än 15 år).

"Denna multinationella populationsbaserade kohortstudie kunde påvisa en minskande risk att utveckla esofagusadenocarcinom över tid efter antirefluxkirurgi eller medicinering, där risken närmade sig den hos bakgrundsbefolkningen efter mer än 15 års uppföljning."

SÅ SER RESULTATEN UT

Kohorten inkluderade totalt 942 906 patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Av dessa hade 48 414 genomgått antirefluxkirurgi och 894 492 hade inte genomgått kirurgi. Bland de som opererats hade 30 537 "allvarligare refluxsjukdom", motsvarande siffra bland de som inte opererades var 264 543 patienter. Den totala uppföljningstiden i kohorten var 617 181 personår bland patienterna som opererats och 6 511 385 personår bland patienterna som inte opererats. Inom gruppen som inte opererats och där data avseende medicinering fanns tillgänglig behandlades 92,1 procent med protonpumpshämmare eller histamin-2-receptorantagonister, och av dessa fick 90,2 procent sitt första recept utfärdat inom tre månader

från diagnos. Bland patienterna med "svårare refluxsjukdom" behandlades 97,3 procent med ovanstående mediciner, och 91,4 procent hade fått sitt första recept inom tre månader från diagnos.

Bland patienterna som genomgått antirefluxkirurgi utvecklade 177 (0,4 procent) esofagusadenocarcinom efter operationen. SIR var 7,63 (95 procent CI 5,42–10,43) bland patienter med 5 till 10 år av uppföljning, 3,64 (95 % CI 2,66–4,85) bland patienter med 10 till 15 års uppföljning, och 1,34 (95 procent CI 0,98–1,80) bland patienter med mer än 15 år av uppföljning. Bland patienterna med "allvarligare refluxsjukdom" som opererats utvecklade 149 patienter esofagusadenocarcinom, SIR sjönk även i denna grupp, dock från en initialt högre nivå, från 10,08 (95 pro-

cent CI 6,98–14,09) bland patienter med 5 till 10 år av uppföljning, till 1,67 (95 procent CI 1,15–2,35) bland patienter med mer än 15 år av uppföljning efter operationen.

Inom gruppen med gastroesofageal refluxsjukdom som behandlades medicinskt utvecklade 2 368 (0,3 procent) esofagusadenocarcinom. SIR var 2,06 (95 procent CI 1,83–2,30) bland patienter med 5 till 10 år av uppföljning, 1,56 (95 procent CI 1,35–1,81) bland patienter med 10 till 15 år av uppföljning, och 0,69 (95 procent CI 0,59–0,81) bland patienter med mer än 15 års uppföljning. Bland patienter med "allvarligare refluxsjukdom" som inte opererades sjönk SIR från 3,90 (95 procent CI 3,40–4,45) bland patienter med 5 till 10 års uppföljning till 1,16 (95 pro-

cent CI 0,97–1,39) bland patienter med mer än 15 år av uppföljning.

Vid analysen som direkt jämförde kirurgiskt och medicinskt behandlade låg det justerade HR stabilt under uppföljningstiden. HR var 2,02 (95 procent CI 1,44–2,84) bland patienter med 5 till 10 år av uppföljning och 1,80 (95 procent CI 1,28–2,54) bland patienter med mer än 15 år av uppföljning. Bland patienter med ”allvarligare refluxsjukdom” var justerade HR 1,81 (95 procent CI 1,24–2,63) bland patienter med 5 till 10 år av uppföljning och 1,69 (95 procent CI 1,14–2,51) bland patienter med mer än 15 år av uppföljning.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Denna multinationella populationsbaserade kohortstudie kunde påvisa en minskande risk att utveckla esofagusadenocarcinom över tid efter antirefluxkirurgi eller medicinering, där risken närmade sig den hos bakgrundsbefolkningen efter mer än 15 års uppföljning. Vid jämförelse mellan patienter som medicinerats och opererats hade patienterna som opererats en stabilt något högre risk under uppföljningstiden vilken inte förändrades över tid, vilket kan bero på en svårare refluxsjukdom hos de patienter som opererats.

I studien kunde ett tidssamband ses, där risken att utveckla esofagusadenocarcinom minskade över tid, för att efter mer än 15 års tid nå snarlik nivå som hos bakgrundsbefolkningen. Två tidigare populationsbaserade studier har jämfört antirefluxkirurgi med bakgrundsbefolkningen men kunde inte påvisa en riskminskning över tid, dock var bägge dessa begränsade av ett lågt antal cancerfall inom grupperna med längre uppföljningstid.^{5,6} Vidare har flertalet tidigare studier, likt denna, inte kunnat påvisa någon skillnad i riskminskning vid jämförelse mellan medicinsk och kirurgisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom.⁷

Bland styrkorna i den nuvarande studien är den populationsbaserade designen, vilket motverkar selektionsbias, reflekterar klinisk praxis, och gör det möjligt att generalisera resultaten till andra länder och populationer. Genom att även separat analysera patienter med allvarligare refluxsjukdom som diagnostiserats genom objektiva undersökningar blev analyserna mer tillförlitliga. Vidare möjliggjorde den stora studiepopulationen robusta resultat även i grupperna med lång uppföljningstid. Bland svagheter finns en risk för påverkan av störfaktorer, vilket alltid är en utmaning i kohortstudier. I studien justerades analyserna för kända störfaktorer, och där data inte fanns tillgängliga (exempelvis rökning) användes istället proxys för att fånga upp dessa. Vidare fanns ingen data tillgänglig angående den kliniska effekten och följsamheten till medicinsk behandling samt eventuellt återfall av reflux efter antirefluxkirurgi, något som vår tidigare studie visat drabbar knappt var femte patient som genomgått kirurgi.⁸ Det fanns inte heller data angående olika typer av antirefluxkirurgi. Dock har tidigare studier visat att de vanligaste teknikerna som används ger snarlik kontroll av gastroesofageal reflux.^{9,10}

Sammanfattningsvis visar denna helnordiska populationsbaserade kohortstudie att risken för att utveckla esofagusadenocarcinom minskar över tid, både bland patienter som behandlas medicinskt och som genomgår antirefluxkirurgi. Risken att utveckla esofagusadenocarcinom var på snarlik nivå som hos bakgrundspopulationen efter mer än 15 års uppföljning. Risken att utveckla esofagusadenocarcinom var stabil över tid vid jämförelse mellan medicinskt och kirurgiskt behandlade patienter, vilket indikerar att båda dessa behandlingsalternativ kan förhindra cancerutveckling i esofagus.

REFERENSER

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6):871-80.
2. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut* 2012; 61(10):1390-7.
3. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer. *Lancet* 2017.
4. Maret-Ouda J, Wahlin K, Artama M, et al. Cohort profile: the Nordic Antireflux Surgery Cohort (NordASCo). *BMJ Open* 2017; 7(6):e016505.
5. Kauttu TM, Rantanen TK, Sihvo EI, et al. Esophageal adenocarcinoma arising after antireflux surgery: a population-based analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(6):1450-4; discussion 1454.
6. Lagergren J, Ye W, Lagergren P, et al. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2010; 138(4):1297-301.
7. Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 263(2):251-7.
8. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, et al. Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux. *JAMA* 2017; 318(10):939-946.
9. Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed Ali U, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2010; 97(9):1318-30.
10. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, et al. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg* 2011; 254(1):39-47.

JOHN MARET-OUA, LEG LÄKARE OCH MEDICINE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, JOHN.MARET-OUA@KI.SE



JESPER LAGERGREN, ÖVERLÄKARE OCH PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, JESPER.LAGERGREN@KI.SE

