

Refluxsjukdom yttrar sig i sura uppstötningar och halsbränna och är en känd riskfaktor för matstrupscancer. Men nu rapporterar forskare vid Karolinska Institutet i tidskriften BMJ att det inte finns någon ökad cancerrisk hos majoriteten av patienterna. En omfattande studie från tre nordiska länder visar att cancerrisken enbart är förhöjd hos patienter som uppvisar förändringar i matstrupens slemhinna vid gastroskopi. Här beskriver **Dag Holmberg**, forskare vid Institutionen för Molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet, och ST-läkare i kirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset, senaste nytt på området.

Ingen ökad cancerrisk hos en majoritet med **refluxsjukdom**

Gastroesofageal refluxsjukdom definieras som återkommande symtom på halsbränna och/eller sura uppstötningar.¹ Stora tvärsnittsstudier har indikerat en prevalens kring 15–20 procent i höginkomstländer.² Refluxsjukdom i sig är ett benigt tillstånd som inte medför ökad mortalitet, men påverkar ofta livskvalitet och framför allt sömn negativt.³ Det finns också ett samband mellan refluxsymtom och utveckling av adenocarcinom i matstrupen (hädanefter matstrups-

cancer), där tidigare studier har visat att patienter med refluxsymtom har en flerfaldigt ökad risk för att utveckla denna typ av cancer.⁴ Symtom på refluxsjukdom utvärderas ofta med gastroskopi, som i cirka 40 procent av fallen visar slemhinneförändringar orsakade av syraflux till matstrupen. Dessa slemhinneförändringar har karaktäristiskt utseende och består i refluxesofagit och/eller så kallad Barretts esofagus. Patienter med slemhinneförändringar har markant förhöjd risk





Studiens kliniska budskap är alltså att man i stor utsträckning kan avstå upprepade gastrokopier hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom, då risken för matstrupscancer inte är förhöjd.

för matstrupscancer, särskilt de med Barretts esofagus, vilka typiskt ingår i surveillanceprogram med regelbundna endoskopiska kontroller.⁵

Hos övriga 60 procent med refluxsymtom som genomgår gastroskopi är dock slemhinnan intakt och utan syrelaterade skador, så kallad icke-erosiv refluxsjukdom. Refluxsymtomen hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom är ofta persisterande och leder ofta till upprepade gastrokopier. Det är dock okänt om denna stora patientpopulation har en för-

höjd risk att utveckla matstrupscancer. Vi undersökte detta i en stor populationsbaserad kohortstudie med nationella data från Danmark, Finland och Sverige.

SÅ LADES STUDIEN UPP

Studiedeltagarna var patienter som diagnostiserats med gastroesofageal refluxsjukdom i patientregistren i Danmark (mellan 1995 och 2019), Finland (mellan 1987 och 2018) och Sverige (mellan 2006 och 2019) och som genomgått en normal gastroskopi i samband med eller efter diagnosen för refluxsjukdom. Patientregistren i de nordiska länderna har en likartad struktur och samlar in data, inklusive alla diagnoser och procedurer, från all slutenvård och sjukhusanknuten öppenvård, till exempel endoskopienheter. En normal gastroskopi definierades som avsaknad av specifika diagnoser härrörande från matstrupen, såsom refluxesofagit, Barretts esofagus, matstrupscancer, m.m. i samband med gastroskopin och inom de kommande tolv månaderna. Vi använde denna tolv månadersperiod för att söka efter differentialdiagnoser och för att säkerställa att gastroskopin verkligen var normal. Alla patienter med sådana specifika diagnoser exkluderades från kohorten och uppföljningen började alltså på dagen tolv månader efter den första gastroskopin. Patienterna följdes därefter fram till diagnosdatum för utfallet, som var mat-

••• esofaguscancer och risker

	Personår	Matstrupscancer	Standardiserad incidenskvot (95% konfidensintervall)
Uppföljningsperiod			
0-31 år	2 081 051	228	1.04 (0.91-1.18)
<1 år	273 787	23	0.97 (0.61-1.45)
1-4 år	861 035	69	0.86 (0.67-1.09)
5-9 år	608 141	82	1.26 (1.00-1.56)
10-14 år	232 984	34	1.09 (0.75-1.52)
15-31 år	105 105	20	1.07 (0.65-1.65)
Ålder (år)			
<60	1 231 438	74	1.11 (0.87-1.39)
≥60	849 613	154	1.01 (0.86-1.18)
Kön			
Män	866 646	154	0.93 (0.79-1.09)
Kvinnor	1 214 405	74	1.38 (1.08-1.73)
Kalenderperiod			
1987-2010	1 238 536	161	1.16 (0.99-1.36)
2010-2018	842 515	67	0.83 (0.64-1.06)

Tabell. Standardiserad incidenskvot för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen av samma land, kön, ålder, och kalenderperiod.

strupscancer (adenocarcinom), och i de fall där cancer inte uppstod, fram till dödsdatum eller till studieperiodernas slut. Med hjälp av personnummersystemen i de nordiska länderna kunde vi länka individuella patientdata från patientregistren till de nationella cancer- och dödsorsaksregistren, varvid dessa data kunde fastställas för varje individ. I den statistiska analysen beräknades incidensen av matstrupscancer och jämfördes mot incidensen i den korresponderande generella befolkningen från samma land, kön, ålder, och kalenderperiod. Standardiserad incidenskvot (SIR) med 95 procent konfidensintervall (KI) för utfallet matstrupscancer kunde därmed beräknas för gruppen med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen.

SÅ BLEV RESULTATET

Vi identifierade 486 556 patienter med gastroesofageal refluxsjukdom som genomgått gastroskopi i de tre länderna. Av dessa hade 285 811 (59 procent) patienter icke-erosiv refluxsjukdom. Medianåldern var 59 år och 167 750 (59 procent) var kvinnor (Tabell). Under median 6.3 års uppföljningstid (maximum 31 år) genomgick 60 499 (21 procent) ytterligare minst en gastroskopi, 3,039 (1 procent) opererades med anti-refluxkirurgi, och 228 (0.08 procent) utvecklade matstrupscancer. Patienter med icke-erosiv refluxsjukdom hade inte förhöjd risk för matstrupscancer jämfört med de generella befolkningarna i Danmark, Finland, och Sverige (SIR 1.04, 95% KI 0.91-1.18) (Tabell). Stratifierade analyser indikerade en persisterande låg risk över hela uppföljningstiden (Figur), hos både yngre och äldre, samt oberoende av kalenderperiod.

Kvinnor med icke-erosiv refluxsjukdom hade lätt stegrad risk för cancer (SIR 1.38, 95% KI 1.08-1.73) emedan män med icke-erosiv refluxsjukdom inte hade en ökad risk jämfört med kvinnor och män i de generella befolkningarna (Tabell).

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Studiens huvudresultat var att patienter med refluxsymtom och en normal gastroskopi, så kallad icke-erosiv refluxsjukdom, inte har en förhöjd risk för matstrupscancer. Denna forskningsfråga har tidigare varit obesvarad, men kunde nu undersökas med hjälp av de nordiska hälsodataregistren i en stor patientpopulation med lång uppföljningstid.

En tidigare studie har undersökt risken för cancerutveckling hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom.⁶ Det var en dansk registerstudie baserad på 7 655 patienter där bara en patient utvecklade matstrupscancer, vilket indikerade en låg risk för cancer även om studien var för liten för att några säkra slutsatser skulle kunna dras.⁶ Flertalet studier har undersökt risken för progression från icke-erosiv till erosiv refluxsjukdom, alltså Barretts esofagus eller refluxesofagit, med resultat som pekar i olika riktningar. I ProGERD-studien, där patienter med icke-erosiv refluxsjukdom studerades, fann man att upp till 25 procent av patienterna uppvisade låggradig esofagit vid en rutinmässig gastroskopi inom två år, men risken för svårare esofagit var mycket låg (<1 procent).⁷ I en kohortstudie baserad på 24 406 patienter i USA fann man att risken för Barretts esofagus vid ny gastroskopi inom fem år var mycket låg (2.3 procent).⁸ Resultaten från den senare studien reflekterade dock rutinsjukvård, och i de sammanhangen är det

••• esofaguscancer och risker

svårt att utvärdera den sanna risken för progression till erosiv refluxsjukdom, eftersom de patienter som genomgår ytterligare gastroscopi utgör en selekterad patientpopulation med sannolikt svårare symtom från matstrupen. Av samma skäl var det svårt att utvärdera risken för progression till erosiv refluxsjukdom i vår studie, varför vi avstod denna analys. Till skillnad från erosiv refluxsjukdom blir all matstrupscancer förr eller senare diagnostiserad, eftersom patienterna utvecklar symtom som kräver kontakt med sjukvården, framförallt sväljningssvårigheter. Vi har därför inte samma problematik med selektion när vi studerar matstrupscancer som utfall.

Studiens kliniska budskap är alltså att man i stor utsträckning kan avstå upprepade gastroscopier hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom, då risken för matstrupscancer inte är förhöjd. Det finns förstås andra skäl till att gastroscopiera patienterna igen, men med tanke på att drygt en femtedel av alla patienter i kohorten genomgick ytterligare minst en gastroscopi under uppföljningstiden så är det här en grupp som undersöks för mycket och i onödan, vilket både resulterar i onödig oro och obehag för patienterna samt ett slöseri med begränsade ekonomiska resurser.

Stratifierade analyser visade att kvinnor med icke-erosiv refluxsjukdom hade en ökad risk för matstrupscancer jämfört med den generella befolkningen. Orsaken till detta är osäker och resultaten bör undersökas och om möjligt bekräftas i andra patientpopulationer. Den kliniska signifikansen av detta borde dock vara marginell, eftersom den absoluta risken för matstrupscancer hos kvinnor är mycket låg – för varje kvinnligt fall förekommer cirka sex till nio manliga fall.⁹

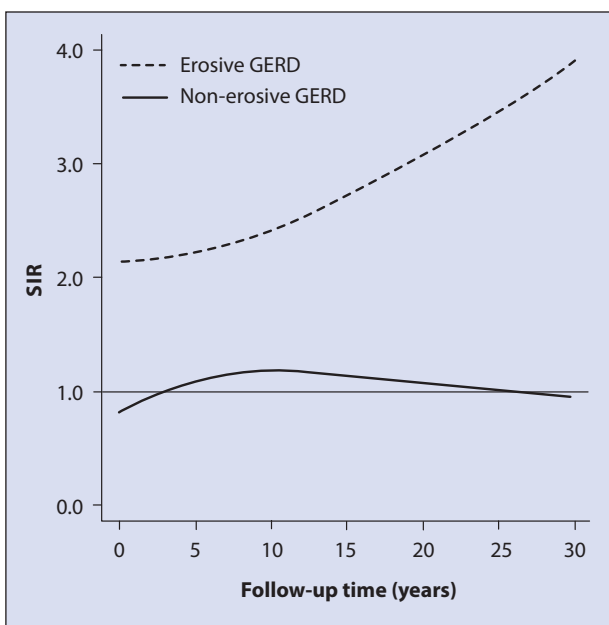
Studiens resultat ska givetvis tolkas i ljuset av dess metodologiska begränsningar. Detta var en observationell studie, vilket innebär att risken för confounding är ett hot mot den interna validiteten. Vi kunde inte justera för viktiga riskfaktorer för matstrupscancer, framför allt övervikt och rökning,

eftersom data på detta saknades i den generella befolkningen. Dock stämmer riskfaktorerna för refluxsjukdom och matstrupscancer ganska väl överens, vilket innebär att patienterna med refluxsjukdom som grupp sannolikt var något mer överviktiga och rökte i större utsträckning än vad som förekommer i den generella befolkningen. Således bör inte ojusterad confounding av dessa faktorer ge en artificiellt sänkt risk för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom. Det ska också sägas att viss utspädning av den relativa risken också skedde eftersom patienter med icke-erosiv refluxsjukdom ingick i studiens jämförelsegrupp. Konsekvenserna av detta bör dock inte vara överdrivet stora, eftersom studiepopulationen representerade en väldigt liten del av ländernas totala populationer. Med dessa förbehåll bör studien ha en mycket god generaliserbarhet givet det nationella och oselektade patientmaterialet från tre nordiska länder.

Studiens konklusion är att patienter med icke-erosiv refluxsjukdom inte har en förhöjd risk för matstrupscancer. Detta fynd är ett lugnande besked till den stora patientpopulationen med icke-erosiv refluxsjukdom och ger vägledning till professionen kring hur patienter med icke-erosiv refluxsjukdom bör följas upp.

REFERENSER

1. 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.
2. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-440.
3. Ness-Jensen E, Gottlieb-Vedi E, Wahlin K, et al. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). *Gut* 2018;67:209-215.
4. 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.
5. Holmberg D, Ness-Jensen E, Mattsson F, et al. Risk of oesophageal adenocarcinoma in individuals with Barrett's oesophagus. *Eur J Cancer* 2017;75:41-46.
6. Erichsen R, Robertson D, Farkas DK, et al. Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with non-erosive reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:475-80 e1.
7. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:2457-2462.
8. Rodriguez S, Mattek N, Lieberman D, et al. Barrett's esophagus on repeat endoscopy: should we look more than once? *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:1892-1897.
9. Xie S-H, Lagergren J. The male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:338-347.



Figur. Standardiserad incidenskvot för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen av samma land, kön, ålder, och kalenderperiod.

DAG HOLMBERG, ST-LÄKARE KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, POSTDOKTORAL FORSKARE, KAROLINSKA INSTITUTET, DAG.HOLMBERG@KI.SE

