

Θεραπευτικές προκλήσεις στον Οισοφάγο Barrett



Ελληνικό Ίδρυμα
Γαστρεντερολογίας
και Διατροφής



10^η Επιστημονική Διημερίδα

Σύγχρονη Γαστρεντερολογία - Ηπατολογία:
Από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες στην Κλινική Πράξη

6-7 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2023

Καλαμάτα
Ξενοδοχείο Grecotel Filoxenia

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ



ΕΚΠΑ

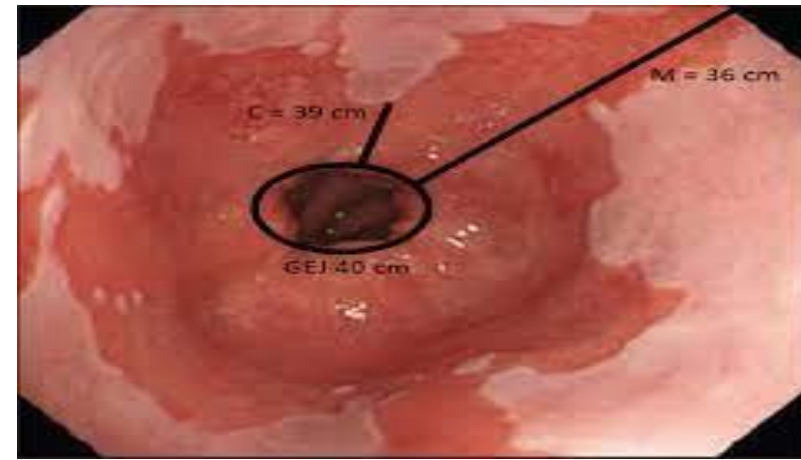
Γραμματεία: Focus on Health Ε.Π.Ε.

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Α. ΒΟΥΛΓΑΡΗΣ

τ. Ειδικευόμενος Παν. Γαστρεντερολογικής Κλινικής
MD, PhD, FESBGH

Επιστημονικός Συνεργάτης Γαστρεντερολογικού τμήματος Χ/Κ κλινικής Αρεταίειο Νοσοκομείο

Οισοφάγος Barrett;



❖ Οισοφάγος Barrett αναπτύσσεται όταν μεταπλαστικό κυλινδρικό επιθήλιο αντικαθιστά το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου σε απάντηση στη βλάβη που προκαλείται από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

➤ Η διάγνωση οισοφάγου Barrett απαιτεί :

1. Παρουσία εντερικής μεταπλασία του οισοφάγου
2. Κυλινδρικό επιθήλιο τουλάχιστον 1 εκ μήκους.

Ρυθμός εξέλιξης κατ έτος:

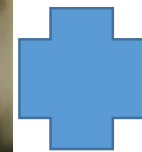
- | | | |
|---|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Barrett χωρίς δυσπλασία προς υψηλόβαθμη δυσπλασία/καρκίνο | ➔ | 0.24% (<3εκ)
0.76% (>3εκ) |
| <input type="checkbox"/> Barrett με ακαθόριστη δυσπλασία προς υψηλόβαθμη δυσπλασία/καρκίνο | ➔ | 0.9-1.5% |
| <input type="checkbox"/> Barrett με χαμηλόβαθμη δυσπλασία προς υψηλόβαθμη δυσπλασία/καρκίνο | ➔ | 1.73% |
| <input type="checkbox"/> Barrett με υψηλόβαθμη δυσπλασία προς καρκίνο | ➔ | 6.5% |

Ο ρόλος της χημειοπροφύλαξης: ποιες φαρμακευτικές ουσίες; Επηρεάζει την φυσική πορεία;

14. We suggest at least once-a-day PPI therapy in patients with BE without allergy or other contraindication to PPI use (strength of recommendation: conditional; quality of evidence: very low).



15. We could not make a recommendation on combination therapy with ASA and PPI in patients with BE to reduce the risk of progression to HGD/EAC.



PPI- ασπιρίνη- στατίνες

➤ Ένας αποτελεσματικός προφυλακτικός παράγοντας ιδανικά θα μείωνε τον κίνδυνο ανάπτυξης οισοφάγου Barrett και Αδενοκαρκινώματος οισοφάγου στον γενικό πληθυσμό.

▪ Προς το παρόν ισχυρά δεδομένα μόνο για πιθανή προφύλαξη εξέλιξης BE σε υψηλόβαθμη δυσπλασία-αδενοκαρκίνωμα

□ Παράγοντες με αποδεδειγμένη-πιθανή προφυλακτική δράση

PPI : 1) καταστολής του οξέος 2) κινητοποίηση αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών

Δεδομένα υπέρ: Συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση έδειξε ότι: Αγωγή με PPI σχετίστηκε με 71% μείωση κινδύνου ανάπτυξης HGD ή EAC (adjusted OR 0.29; 95% CI 0.12–0.79).*

Ασπιρίνη: Προφυλακτική δράση κυρίως μέσω αναστολής COX μονοπατιού. Αυξημένη έκφραση COX επάγει καρκινογένεση μέσω ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, επίδραση σε αγγειογένεση και στην απόπτωση .

Δεδομένα υπέρ: Μετα-ανάλυση 9 μελετών με 5446 ασθενείς με BE: μείωση κινδύνου HGD/EAC κατά 37% [(RR)=0.63; CI=0.43–0.94] και για ΜΣΑΦ κατά 50% (RR=0.50; CI=0.32– 0.78). Μετέπειτα μελέτη παρακολούθησης με 15,134 ασθενείς με BE: adjusted risk 1.3 (CI=0.6–2.5) για ΜΣΑΦ και 0.9 (CI=0.4– 1.8) για χαμηλή δόση ασπιρίνης

Στατίνες: ανοσοτροποποιητική, αντιφλεγμονώδη, αντιαγγειογενετική και αντιυπερπλαστική δράση μέσω αναστολής 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR)

Δεδομένα υπέρ : Μετα-ανάλυση: 40% μείωση κινδύνου ανάπτυξης EAC σε ασθενείς με BE (OR=0.59; CI=0.50–0.68) καθώς και στο γενικό πληθυσμό (OR=0.57; CI=0.43–0.76). Έτερη μετα-ανάλυση: συνδυασμός στατινών με αναστολέα COX-2 σχετίστηκε με μείωση επίπτωσης EAC (OR=0.26; CI=0.1–0.68)

*Singh S, Garg SK, Singh PP, et al.. Gut 2014;63:1229–3 **Motasem Alkhayyat et al. Ther Adv Gastroenterol 2021, Vol. 14: 1–13



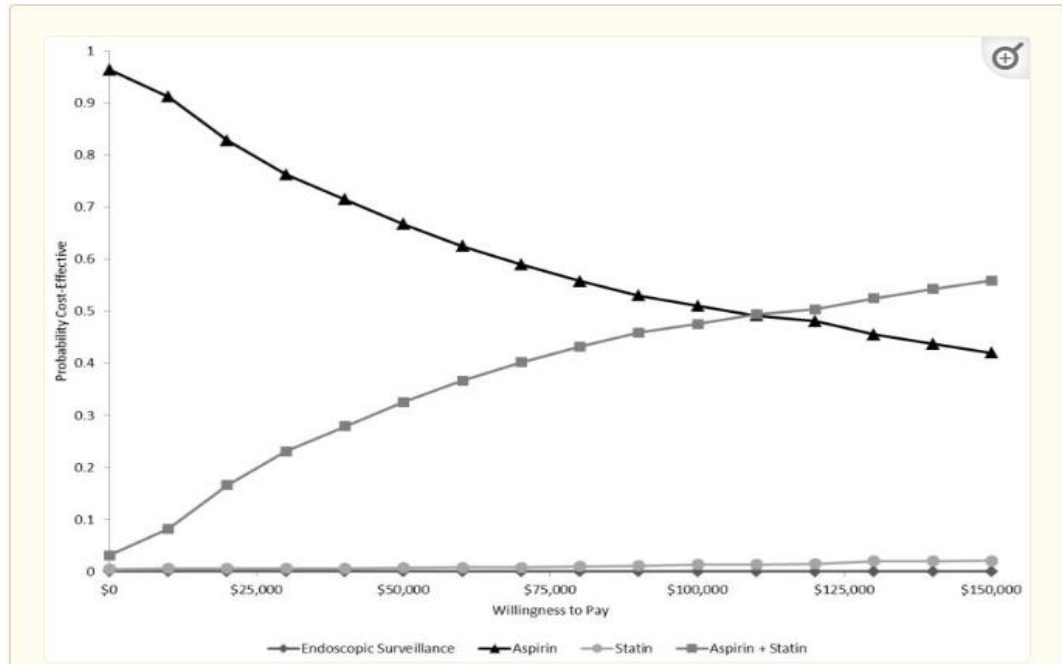
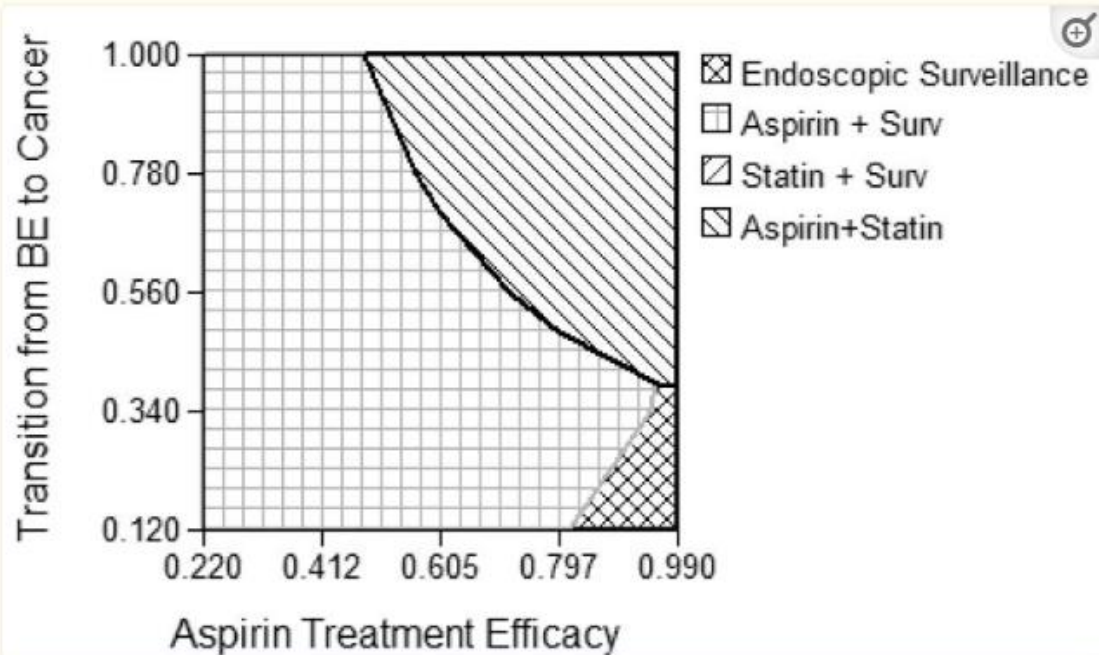
Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial



*Janusz A Z Jankowski, John de Caestecker, Sharon B Love, Gavin Reilly, Peter Watson, Scott Sanders, Yeng Ang, Danielle Morris, Pradeep Bhandari, Claire Brooks, Stephen Attwood, Rebecca Harrison, Hugh Barr, Paul Moayyedi, the AspECT Trial Team**

- Μελέτη 2557 ασθενών με ΒΕ με μέσο χρόνο παρακολούθησης 8.9 έτη
- 705 έλαβαν low-dose PPI (20 mg ημερησίως) χωρίς ασπιρίνη (300 mg ημερησίως), 704 high-dose PPI (40mg δις ημερησίως) χωρίς ασπιρίνη, 571 low-dose PPI και ασπιρίνη, και 577 high dose PPI και ασπιρίνη.
- Υψηλή δόση PPIs ανώτερη της χαμηλής στο χρόνο εως το θάνατο ή την ανάπτυξη HGD ή EAC (time ratio=1.27; 95% CI=1.01– 1.58).
- Μεγαλύτερο όφελος με συγχορήγηση υψηλής δόσης esomeprazole (80mg) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (time ratio=1.59; 95% CI=1.14– 2.23) και μικρότερο η χαμηλή δόση (40mg) χωρίς ασπιρίνη
- Σε Cox proportional hazards modeling, 21% και 20% μείωση στο συνδυαστικό καταληκτικό σημείο επί υψηλής δόσης PPI vs χαμηλής δόσης και επί ασπιρίνη vs όχι ασπιρίνη, αντίστοιχα.
- Number needed to treat: 34 για υψηλή δόση PPI και 43 για ασπιρίνη.

Αξίζει???



Αν ετήσια πρόοδος 0.33%

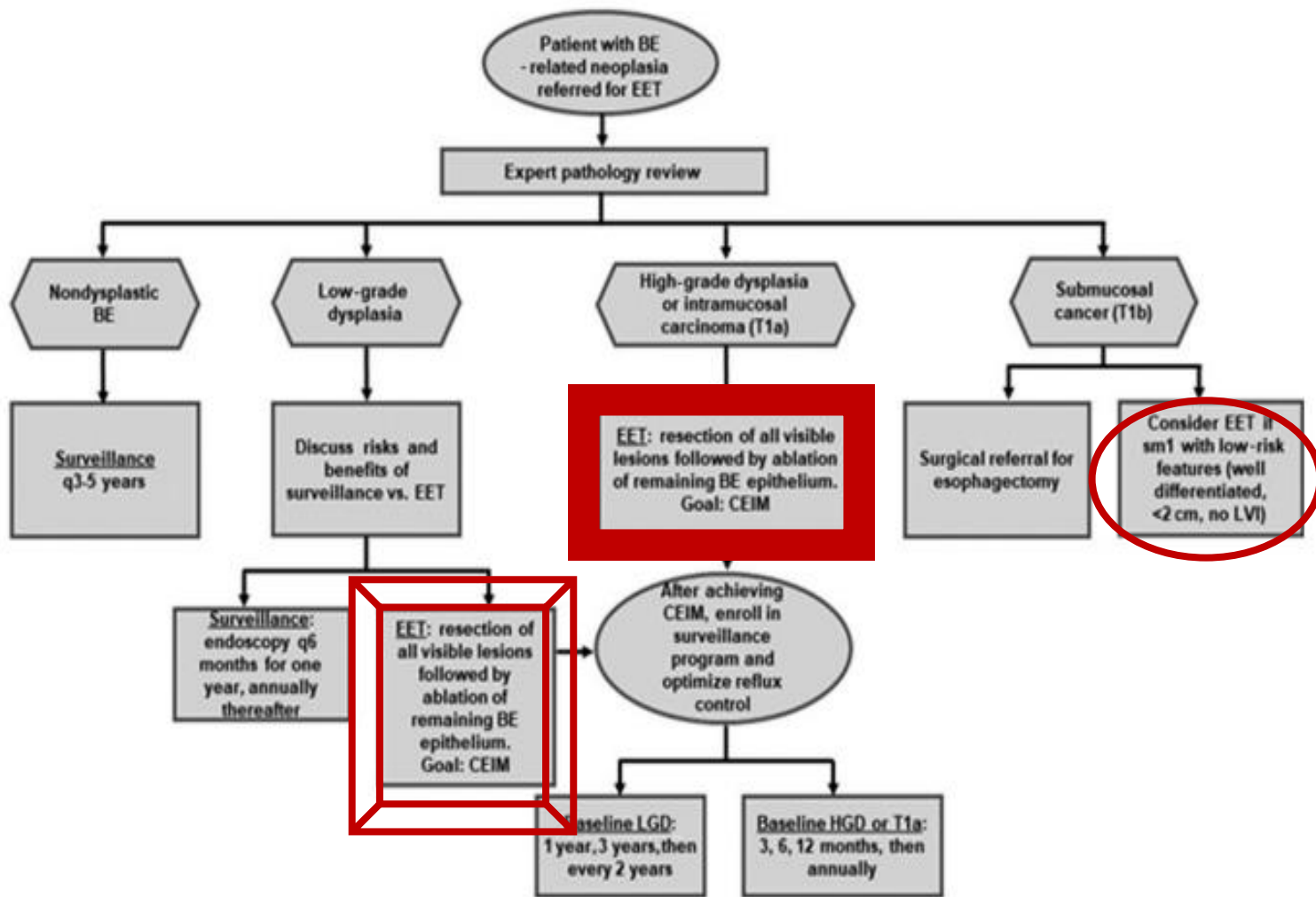
- Ασπιρίνη: αποτελεσματικότερη και φθηνότερη από μόνο ενδοσκοπική επιτήρηση (Willing To Pay per QALY <100.000\$)
- Στατίνη υποδεέστερη

Αν ετήσια πρόοδος 0.5% και WTP < 150.000\$

Συνδυαστική θεραπεία ήταν πλέον αποτελεσματική.

Μόνο ενδοσκοπική επιτήρηση: κατώτερη σε κάθε WTP.

Ραδιοσυχνότητες vs ESD σε ορατή βλάβη?



STATEMENT 11

Patients with visible lesions in BE diagnosed as dysplasia or early cancer should be referred to a BE expert center. All visible abnormalities, regardless of the degree of dysplasia, should be removed by means of endoscopic resection techniques in order to obtain optimal histopathological staging.

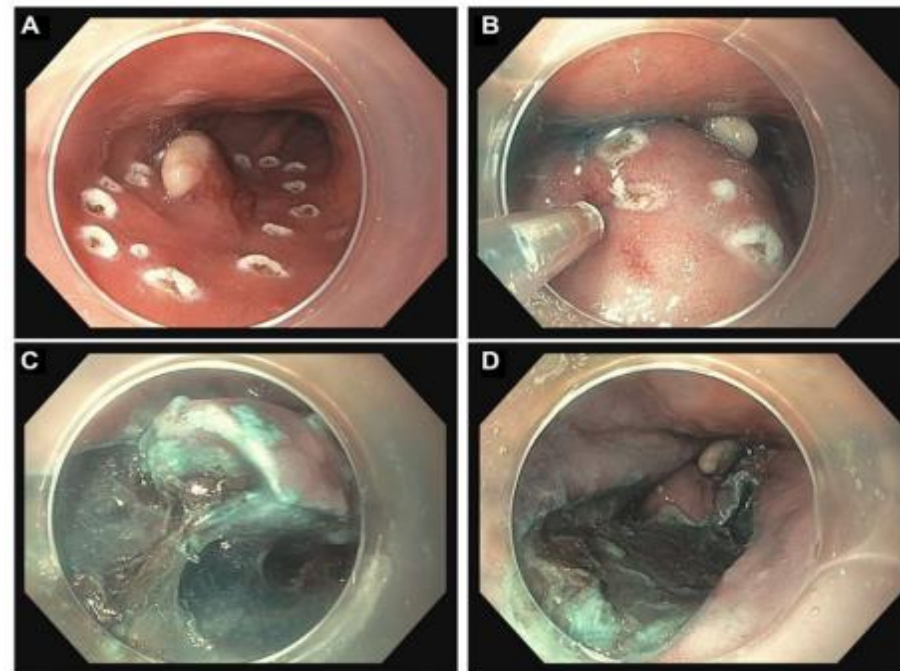


Figure 4. Algorithm for patients referred for consideration of EET. Please note that these procedures are to be performed using high-definition white light endoscopy and virtual chromoendoscopy and are generally performed after initiation of maximal acid suppressive therapy (twice-daily PPI). Resection of visible lesions should always precede ablative therapy, and this mucosal resection may upstage the BE, in which case the algorithm for the most severe histology should be followed. BE, Barrett's esophagus; CEIM, complete eradication of intestinal metaplasia; EET, endoscopic eradication therapy; HGD, high-grade dysplasia; LGD, low-grade dysplasia; LVI, lymphovascular invasion; PPI, proton pump inhibitor.

Γιατί εκτομή ????

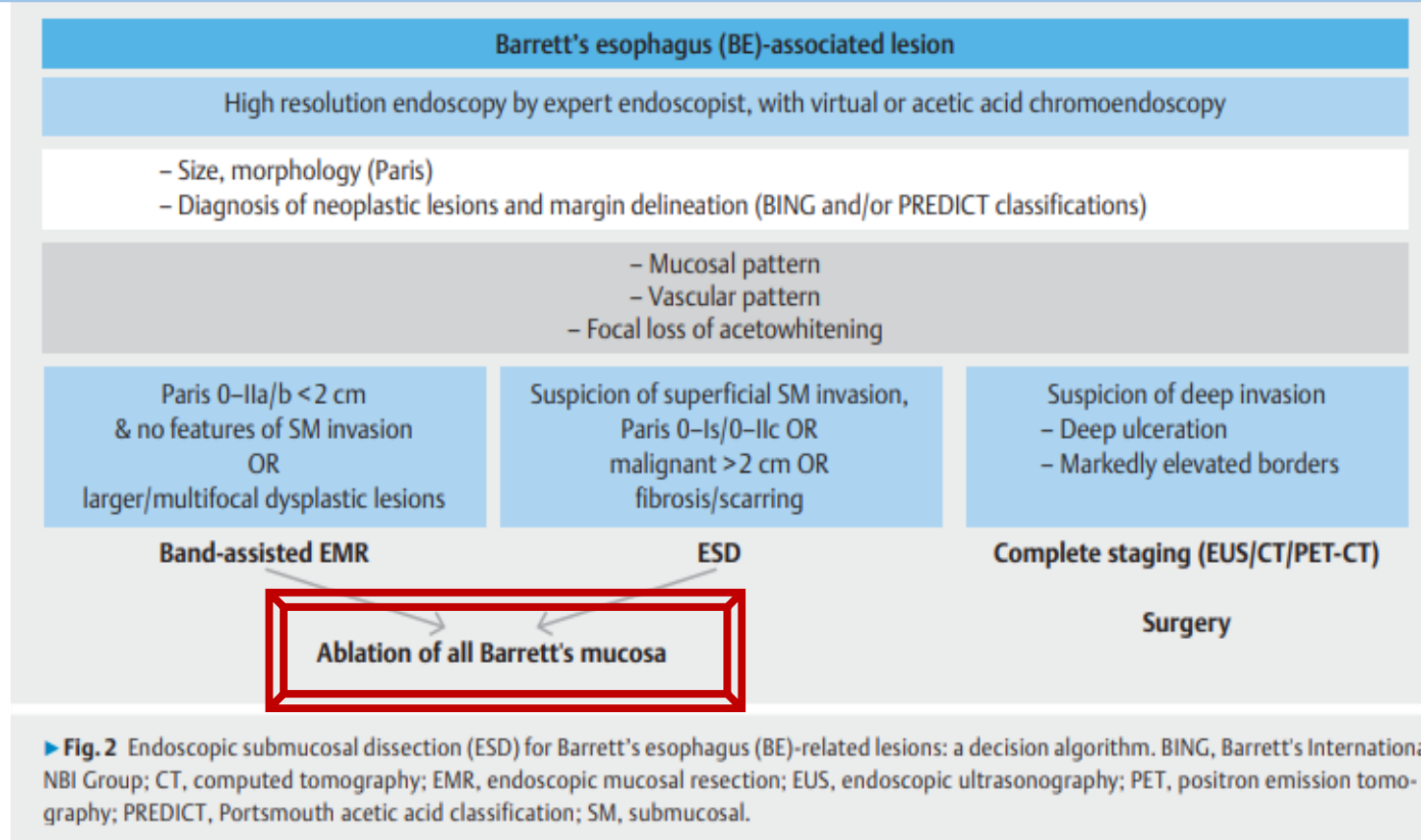
- Η en bloc ενδοσκοπική αφαίρεση ορατών βλαβών εξυπηρετεί τόσο θεραπευτικούς αλλά και διαγνωστικούς σκοπούς.
- Η ιστολογική εκτίμηση υλικού από λαβίδα βιοψίας (LGD, HGD, and IMC) έχει φανεί να σχετίζεται με σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών κάτι που μειώνεται επί των μεγάλων ιστοτεμαχιδίων που προκύπτουν από EMR/ESD.
- Η εκτίμηση του υλικού από EMR/ESD οδηγεί σε αλλαγή στη σταδιοποίηση της δυσπλασίας σε 30%–40% των ασθενών με Barrett

Σε αντίθεση με το EUS, η ενδοσκοπική εκτομή σε early-stage EAC ακριβέστερη σταδιοποίηση και πρόγνωστικές πληροφορίες

1. Διήθηση στοιβάδων βλεννογόνου και υποβλεννογόνου
2. Οριοθέτηση πλάγιων και εν τω βάθει ορίων όγκου
3. Βαθμό διαφοροποίησης
4. Λεμφαγγειακή και περινευρική διήθηση

- Ακριβέστερη σταδιοποίηση μέσω ενδοσκοπικής εκτομής σε σχέση με την κατηγοριοποίηση κατά Paris
- ✓ Αλλά Paris 0-Is και 0-IIc βλάβες συχνότερα διηθούν τον υποβλεννογόνο.
- ✓ Η παρουσία βαθειάς εξέλκωσης (Paris III lesion) αντανακλά σε διήθηση του υποβλεννογόνου άρα όχι ιδανικές βλάβες για Ενδοσκοπική εκτομή.

Ποια η θέση του RFA στις οδηγίες σε ασθενείς με ορατή βλάβη



RECOMMENDATION
19 ESGE recommends ablation of all of the Barrett's mucosa after a curative or local-risk resection. Strong recommendation, high quality evidence.

Πιθανότητα υποτροπής οισοφάγου Barrett



~~Χωρίς
ablation~~

ME
Ablation

n=30 (παρακολούθηση)
F-up: 28.2 μήνες

n=33
F-up 24.7 μήνες

The number of secondary lesions was 1 in the ablation group (3%), and 11 in the surveillance group (36.7%), leading to significantly higher recurrence-free survival for the patients undergoing ablation (P=0.005).

Endoscopy 2014



Πιθανότητα υποτροπής οισοφάγου Barrett



ME
διαδοχικές
EMR

774 patients of f-EMR + RFA και 751 patients of s-EMR

ME RFA

eradication rates:

CE-N:	94.9%;	93.4%
CE-IM:	79.6%	73.1%,

Complications

strictures occurred:	33.5%	10.2%,	} p=0.005 p=0.001 p=0.010
bleeding:	7.5%	1.1%,	
perforations:	1.3%	0.2%.	

Recurrence:

EAC:	0.7%,	1.4%,
Dysplasia:	3.3%,	2.6%,
IM:	12.1%	16.1%

Έχει ρόλο η κρυοθεραπεία?

Gastroenterology 2020;158:760–769

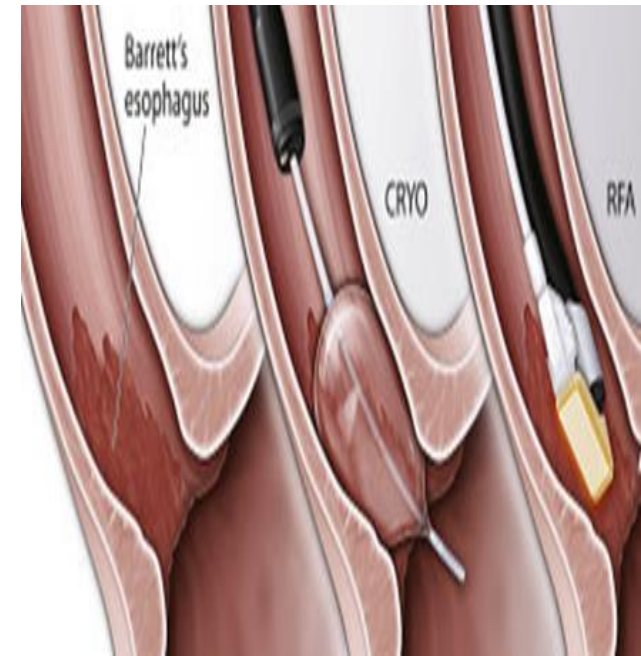
CLINICAL PRACTICE UPDATE

AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review



Prateek Sharma,^{1,2} Nicholas J. Shaheen,³ David Katzka,⁴ and Jacques J. G. H. M. Bergman⁵

In the absence of visible lesions (which require endoscopic resection) any recurrent columnar epithelium in the tubular esophagus can be treated effectively by any ablation tool (eg, RFA, argon plasma coagulation, and cryotherapy). Biopsies of flat areas suspicious for recurrent disease will lead to partial removal and may hamper targeted ablation at the subsequent endoscopy.



[Am J Gastroenterol](#). Author manuscript; available in PMC 2023 Jun 12.

Published in final edited form as:

[Am J Gastroenterol](#). 2022 Apr 1; 117(4): 559–587.

doi: [10.14309/ajg.0000000000001680](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680)

PMCID: PMC10259184

NIHMSID: NIHMS1901603

PMID: [35354777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354777/)

Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline

3. Endoscopic cryotherapy may be considered as an alternative modality in patients unresponsive to radiofrequency ablation

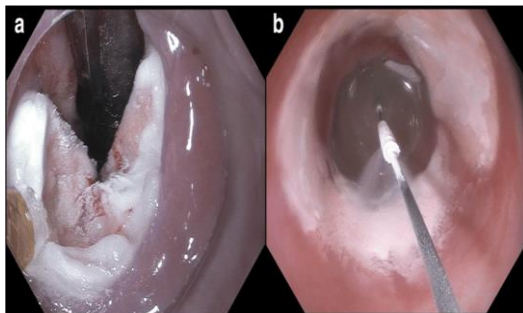
Κρυοθεραπεία

Διαδοχικοί κύκλοι ταχείας ψύξης και αργής παγόλυσης (thawing) μεταπλαστικού επιθηλίου που οδηγεί σε θερμική βλάβη και νέκρωση του ιστού.

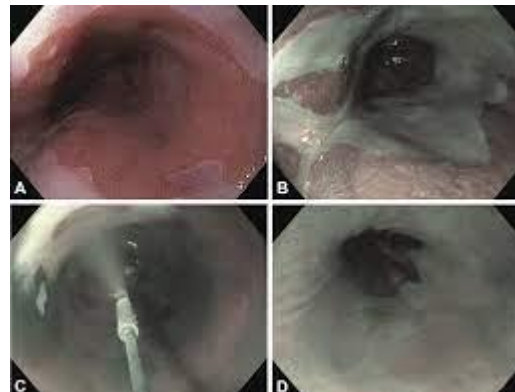
- ✓ Η ταχεία ψύξη προκαλεί τη δημιουργία ενδο-εξωκυτταρίων κρυστάλλων πάγου που επάγουν την απόπτωση των κυττάρων και λύση της κυτταρικής μεμβράνης
- ✓ Κατά τη φάση της παγόλυσης προκαλείται περαιτέρω βλάβη μέσω θρόμβωσης τοπικών αγγείων.
- ✓ Μετά την κρυοθεραπεία ο βλεννογόνος αποκτά μία κερασόχρωμη εμφάνιση.



Κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο (TruFreeze system) ή διοξείδιο του άνθρακα (Polar Wand): αρχική noncontact ablative approach.



CryoBalloon Focal Ablation System (CbFAS): οξείδιο του αζώτου ως κρυογόνο και χρήση cryotherapy catheter balloon.



- Δεν απαιτεί σωλήνα αποσυμπίεσης του κρυογόνου αερίου
- Δεν απαιτεί επαναλαμβανόμενους κύκλους ψύξης-παγόλυσης
- Δεν επηρεάζει επισκόπηση του υπό θεραπεία βλεννογόνου
- Λόγω της άμεσης επαφής του μπαλονιού με το επιθήλιο επιτρέπει την πλέον στοχευμένη εφαρμογή της θεραπείας

Κρυοθεραπεία σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από RFA

Μετα-ανάλυση

11 μελέτες – 148 ασθενείς με επίμονη δυσπλασία ή IM μετά από RFA.

- ❑ pooled proportion of CE-D was 76.0% (95% confidence interval [CI] 57.7-88.0), with substantial heterogeneity ($I^2 = 62\%$).
 - ❑ pooled proportion of CE-IM was 45.9% (95% CI, 32.0-60.5) with moderate heterogeneity ($I^2 = 57\%$).
- ❖ Adverse effects: 6.7%.

Δεδομένου του ασφαλούς profile της η κρυοθεραπεία μπορεί να θεωρηθεί μια αξιόπιστη θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με επίμονη δυσπλασία/IM μετά από RFA

Κρυοθεραπεία σαν θεραπεία πρώτης γραμμής

RFA

vs

κρυοθεραπεία

Thota et al. DDS 2018	RFA vs Cryotherapy (liquid spray)	RFA: 73 vs Cryotherapy 81	Similar to RFA for CE-D but inferior for CE-IM
Agarwal et al. GIE 2022	RFA vs cryoballoon	RFA: 226 vs Cryotherapy 85	Similar chance of achieving CE-IM or CE-D though higher stricture rate (10,4% vs 4,4%)

Variable	RFA (n=100)	LNSC (n=62)	p-value
CE-D (%)	81 (81.0%)	44 (71.0%)	0.14
CE-IM (%)	64 (64.0%)	41 (66.1%)	0.78
Number of sessions, CE-D (SD)	3.2 (1.6)	4.2 (2.9)	0.05†
Number of sessions, CE-IM (SD)	3.5 (2.2)	4.8 (3.4)	0.04†
Switched therapy (%)	15 (15.0%)	15 (24.2%)	0.15
Reason for switched therapy			0.19
Treatment failure (%)	8 (53.3%)	11 (73.3%)	
Intolerance (%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	
Patient preference (%)	2 (13.3%)	0	

Table 3 Outcomes of switched therapy

Variable	RFA (n=15)	LNSC (n=15)	p-value
CE-D (%)	11 (73.3%)	12 (80.0%)	0.67
CE-IM (%)	9 (60.0%)	11 (73.3%)	0.44
Number of sessions, CE-D (SD)	2.5 (2.0)	4.8 (2.7)	0.03†
Number of sessions, CE-IM (SD)	3.0 (2.0)	5.1 (3.7)	0.11

Outcome	RFA	LNSC	p-value
Recurrence of dysplasia after CE-D (%)	9/81 (11.1%)	6/44 (13.6%)	0.52
Recurrence of dysplasia after CE-IM (%)	1/64 (1.5%)	3/41 (7.3%)	0.13
Recurrence of intestinal metaplasia after CE-IM (%)	6/64 (9.4%)	6/41 (14.6%)	0.41

	RFA to LNSC	LNSC to RFA	p-value
Recurrence of dysplasia after CE-D (%)	2/11 (18.2%)	1/12 (8.3%)	0.48
Recurrence of dysplasia after CE-IM (%)	1/9 (11.1%)	1/11 (9.1%)	0.83
Recurrence of intestinal metaplasia after CE-IM (%)	2/9 (22.2%)	2/11 (18.2%)	0.82



Σας ευχαριστώ